

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-76-89

УДК: 616.24-006:615.849.1:615.28:616.08

ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.П. Соловьева^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»,
г. Архангельск¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Архангельск²163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: solovyeva_ek@mail.ru²

Аннотация

В обзоре представлены современные данные об эффективности консервативного лечения неоперабельного местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого и факторах, способных на нее влиять. Совместное использование ЛТ и ХТ в настоящее время является общепризнанным подходом с пятилетней выживаемостью 20–30 % и медианой выживаемости от 17 до 28 мес, при этом, по данным метаанализов, только одновременная ХЛТ дает преимущество в выживаемости перед ЛТ. Однако в практике значительная часть больных не получает химиотерапию даже в последовательном режиме. По данным популяционных исследований, радикальное химиолучевое лечение получают 13–35 % больных. Лучевая терапия совершенствуется, опубликованы перспективные данные о результатах использования методов IMRT, IGRT, изотоксической эскалации дозы, но эти подходы остаются экспериментальными. Риск ускоренной репопуляции клоногенов при НМРЛ диктует необходимость интенсификации лечения, сокращение его общего времени. Схемы ускоренного гиперфракционирования представляются наиболее оптимальным путем к достижению этой цели. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований также свидетельствуют о негативной роли задержек во времени начала любого лечения, а особенно лучевого. Оптимальной тактикой лечения НМРЛ III стадии представляется раннее начало ЛТ и короткая ее продолжительность.

Ключевые слова: неоперабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого III стадии, лучевая терапия, химиотерапия.

Рак легкого (РЛ) в течение последних десятилетий является самым часто выявляемым онкологическим заболеванием и ведущей причиной смерти. В 2012 г. было зарегистрировано 1,8 млн новых случаев РЛ [34], что составляет около 12 % всех злокачественных опухолей, и 1,2 млн погибших от этого заболевания [46]. Большинство больных РЛ погибает от этого заболевания, причем показатель летальности на первом году с момента установления диагноза – один из самых высоких среди всех злокачественных опухолей: в РФ – 52,4 %, в Архангельской области – 56,2 % [9]. Более 80 % случаев РЛ составляют немелкоклеточные морфологические варианты, в числе которых выделяют плоскоклеточный, железистый и крупноклеточный рак [86]. В большинстве стран мира 5-летняя выживаемость при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) не превышает 20–30 % [10].

Местнораспространенные опухоли – РЛ III стадии – представляют собой достаточно разрозненную группу. Согласно рекомендациям

экспертов ESMO [30], они могут быть разделены на три группы:

1. Операбельные больные (окультная N_2 при первичной операции по поводу раннего РЛ, исходно операбельные случаи IIIA стадии).

2. Потенциально операбельные больные (больные с выраженной сопутствующей патологией, операбельность которых на основе функциональной оценки должен определять консилиум).

3. Исходно неоперабельные больные (IIIВ стадия, выраженная инфильтрация средостения).

В конечном итоге группу неоперабельных больных составляют большинство больных НМРЛ III стадии и более 35 % всех впервые выявленных пациентов с РЛ при первичном обращении [11]. Поэтому очевидна актуальность совершенствования стандартно рекомендуемых методов консервативной терапии этой формы рака – лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) [3]. В данном обзоре мы постарались провести анализ значения временного фактора при использовании этих методик.

Стандартные лечебные подходы при неоперабельном немелкоклеточном раке легкого III стадии

Стандартными лечебными подходами в лечении неоперабельного немелкоклеточного РЛ III стадии являются лучевая и химиотерапия. Совместное использование ЛТ и ХТ в настоящее время является общепризнанным подходом с 5-летней выживаемостью 20–30 % и медианой выживаемости от 17 до 28 мес. [19, 24, 25, 68]. При этом по данным мета-анализов только одновременная химиолучевая терапия (О-ХЛТ) дает преимущество в выживаемости перед ЛТ [14, 71]. Последовательное применение ХТ и ЛТ в различных сочетаниях не приводит к улучшению результатов. В исследовании А. Aurégín et al., включавшем данные пациентов из 6 рандомизированных исследований (1 205 больных), было показано, что О-ХЛТ уменьшает локальное прогрессирование (ОР=0,77, $p=0,01$) и приводит к существенной прибавке в общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,84; 95 % доверительный интервал (ДИ), 0,74–0,95, $p=0,004$), с абсолютным преимуществом 5,7 % на 3 года и 4,5 % в 5 лет [14].

В исследовании Cochrane [63], собравшем индивидуальные данные 25 исследований (3 752 больных), О-ХЛТ сравнена с только ЛТ и последовательной ХЛТ. Одновременная ХЛТ была более эффективна по сравнению с ЛТ (19 исследований) по критериям риска смерти от любой причины (ОР=0,71, 95 % ДИ 0,64–0,80; 1 607 больных) и беспрогрессивной выживаемости (ОР=0,69, 95 % ДИ 0,58–0,81; 1 145 больных). Было показано преимущество одновременного подхода перед последовательным по ОВ (ОР=0,74, 95 % ДИ 0,62–0,89; 702 больных), что представляет 10 % прибавку в 2-летней выживаемости. Все эти преимущества были достигнуты за счет достоверного возрастания числа тяжелых лучевых реакций и ассоциированных с лечением смертей.

Предметом изучения являются также доза ЛТ [4, 19, 37], внедрение современных методов облучения (IMRT [21, 35, 49, 53, 55, 76, 84, 91], IGRT [26, 27]), новые химиопрепараты [17, 30, 45] и комбинации [5, 12, 40], таргетные препараты [39, 61, 66, 67, 70, 75], возможность консолидирующей ХТ при положительном исходе ХЛТ [16, 23, 36]. Все эти новые подходы дают многообещающие результаты, но пока являются экспериментальными.

Важность этих анализов трудно переоценить, однако необходимо отметить, что они были основаны на данных рандомизированных исследований с достаточно жесткими критериями включения: ХЛТ получали только больные с благоприятными клиническими характеристиками. При этом приверженность к протоколу химиотерапии даже в успешных исследованиях составляет не более 50 % [89]. Экстраполяция результатов этих исследований на всю популяцию больных РЛ III стадии, вероятно, невозможна. Так же как трудно

определить строгие критерии отбора на одновременную и даже последовательную ХЛТ. На практике значительная часть больных не получает химиотерапию даже в последовательном режиме [78]. При этом очевидно, что сочетание ЛТ и ХТ и даже просто использование специального лечения при РЛ III стадии возможно только у части больных. Некоторое прояснение в этом вопросе могут дать популяционные исследования.

Так, популяционное исследование, проведенное по данным Архангельского областного канцер-регистра за период с 2000 по 2013 г. (2 020 больных), показало, что специальное лечение при III стадии РЛ получают только 42 % пациентов. При этом хирургическое, лучевое, химиолучевое лечение и химиотерапию получили 8, 11, 13 и 21% больных соответственно. Из 177 больных немелкоклеточным РЛ, получивших ХЛТ, только 5 проведено одновременное лечение. Медиана опухолевоспецифической выживаемости (ОСВ) при ЛТ и ХЛТ составила 12,5 (95 % ДИ 11,1–14,4) и 16,8 (95 % ДИ 14,5–18,9) мес, $p=0,095$, ОВ – 12,3 (95% ДИ 10,6–14,1) и 16,7 (95 % ДИ 14,5–18,6) мес, $p=0,036$ соответственно. После коррекции на неравномерно распределенные между этими подгруппами исходные факторы, включая возраст и подстадию процесса, различия в показателях ОСВ и ОВ стали значимыми: ОР для ХЛТ составила 0,72 (95 % ДИ 0,56–0,92), $p=0,008$ и 0,69 (95 % ДИ 0,55–0,87), $p=0,002$ соответственно [2].

В исследовании SEER [29], при распространенном НМРЛ (III–IV стадии), по сводным данным за 2007–2011 гг., 26 % больных в США не получали специального лечения. Важно отметить, что только 2 % больных этой категории получали хирургическое лечение и 6 % – его сочетание с ЛТ или ХЛТ. В другом анализе SEER было впервые выявлено, что конформные методики радиотерапии были связаны с более высокими показателями выживаемости, сравнительно с 2D радиотерапией [41].

В канадском исследовании (2000–2007 гг.) из 2 365 больных НМРЛ III стадии исходно хирургическое лечение получили 12 % больных. Лучевая терапия и ХТ применены у 78 и 31 % больных соответственно. Пропорция леченных с радикальной целью возросла с 21 до 35 %. При этом ХЛТ получали 19 % больных, большинство из них (18 %) – в одновременном варианте. Медиана выживаемости после хирургического, лучевого/химиолучевого, паллиативного и симптоматического лечения составляла 30, 21, 8 и 5 мес соответственно ($p<0,001$) [85].

Но у популяционных исследований имеется существенный недостаток: в большинстве раковых регистров не учитываются важные клинические факторы, такие как общее состояние больных, тяжесть сопутствующей патологии, детальная характеристика методов диагностики и лечения и пр.

Итак, химиолучевое лечение, предпочтительное в одновременном варианте, является декларированным стандартным лечебным подходом в лечении неоперабельного НМРЛ, но его охват и, главное, эффективность в общей популяции остаются пока предметом изучения. Остается открытым вопрос о соотношении эффективности и токсичности в экстраполяции на неотобранных больных. Важным вопросом является изучение временных параметров лечения в связи с биологическими особенностями эпителиальных злокачественных опухолей легкого. Анализ этих параметров посвящены следующие разделы.

Биологические факторы, определяющие эффективность радио- и химиотерапии

Ввиду возможной серьезной токсичности для одновременной ХЛТ особо важен отбор пациентов: подходят больные в хорошем состоянии, без выраженных сопутствующих заболеваний. Важно также, чтобы интенсивное лечение не привело к превышению допустимой токсичности в нормальных тканях [26, 56]. Альтернативный метод лечения – последовательная химиолучевая или только лучевая терапия. При проведении лучевой терапии как единственного метода лечения 5-летняя выживаемость составляет менее 5 % вследствие локального, регионарного или отдаленного метастазирования. При стандартной 3D конформной радиотерапии локальный контроль остаётся недостаточным, через 2 года он оценивается 20–40 % [14, 52, 57].

Недавние исследования показали, что улучшение местного контроля при НМРЛ может привести к улучшению общей выживаемости [14], что пробудило интерес к модификации режимов фракционирования ЛТ. Высокие дозы стереотактической абляционной ЛТ, подведённые за 3–8 фракций, составляют более 100 Гр в биологическом эквиваленте. Это приводит к очень высокой частоте локального контроля, но такие режимы небезопасны при местнораспространённых опухолях, при их близости к критическим органам, таким как крупные бронхи и трахея, сердце, спинной мозг. Интервал между фракциями облучения позволяет восстановить повреждение нормальных тканей и может также увеличить чувствительность опухолевых клеток к лучевому воздействию с помощью реоксигенации [77]. Если размер фракции уменьшается и они подводятся чаще, чем обычно (например, дважды в день), это создаёт возможность увеличения дозы без повреждения нормальных тканей.

Другая возможная стратегия улучшения локального эффекта ЛТ состоит в эскалации дозы. Доказательства, собранные при проведении стандартной ЛТ, используемой для лечения НМРЛ в течение последних 40 лет, подтвердили важность суммарной дозы как фактора ответа опухоли [64].

Наиболее часто используемым режимом фракционирования является облучение по 1,8–2 Гр за фракцию ежедневно 5 дней в неделю в течение 5–7 нед – конвенциональное, или стандартное фракционирование. Простая эскалация дозы, как было ранее показано в исследовании RTOG 0617, не приводит к улучшению выживаемости [19].

Альтернативным подходом в увеличении биологической дозы облучения в опухоли при НМРЛ является разработка нестандартных режимов фракционирования [43]. Это режимы гиперфракционирования (ГФ) или ускоренного гиперфракционирования (УГФ). Гиперфракционированием является облучение, в котором дневная доза облучения делится на меньшие дозы и фракции подводят более чем один (как правило, 2–3) раз в день. Ускоренным (УФ) называют такое фракционирование ЛТ, при котором суммарную дозу облучения подводят в течение более короткого (на несколько дней или даже недель) периода времени по сравнению со стандартной радиотерапией. В недавнем метаанализе [60], включавшем десять исследований и 2 000 пациентов, было продемонстрировано, что применение нетрадиционных схем облучения – ГФ или УГФ – ассоциировано с увеличением общей выживаемости. Использование нестандартных режимов ЛТ привело к снижению риска смерти на 12 % ($p=0,009$). У больных НМРЛ абсолютное увеличение 3-летней общей выживаемости составило 3,8 % (с 15,9 до 19,7 %), 5-летней – 2,5 % (с 8,3 до 10,8 %).

Как и ожидалось, модифицированная ЛТ увеличивает риск тяжёлого острого эзофагита (III+ степени) с 9 до 19 % ($p<0,001$), при этом с наиболее тяжёлой токсичностью связаны более ускоренные режимы. Тем не менее, по крайней мере, 90 % больных получили запланированную ЛТ как в экспериментальной, так и в контрольной группах.

Гиперфракционирование

Ранние исследования по оценке ГФ в 1980–1990 гг. были направлены на оценку преимущества добавления ХТ к ЛТ. В исследовании RTOG 8808-ECOG 4588 было рандомизировано 458 пациентов, которые в течение 2 мес получали индукционную химиотерапию комбинацией цисплатина и винбластина, а затем традиционную ЛТ (60 Гр за 30 фракций), либо только ЛТ до той же дозы, либо облучение в режиме гиперфракционирования по 1,2 Гр за фракцию 2 раза в день до суммарной дозы 69,6 Гр [73, 74]. Было показано, что пациенты, получавшие индукционную ХТ, имели наиболее высокие показатели медианы выживаемости 13,2 мес и 5-летней общей выживаемости – 8 % ($p=0,04$). Хотя показатели выживаемости в группе ГФ были несколько выше по сравнению с конвенциональной ЛТ, разница не была статистически значимой: медиана выживаемости 12 мес по сравнению с 11,4 мес и 5-летняя общая выживаемость 6 % по сравнению с 5 %.

Одним из наиболее значимых, показавших преимущество одновременной химиолучевой терапии перед последовательной при НМРЛ III стадии, было исследование RTOG 9410 [24]. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на 3 группы: последовательная химиотерапия цисплатином/винбластином с последующей ЛТ (60 Гр за 30 фракций по 2 Гр в течение 6 нед), начиная с 50-го дня (группа 1); одновременная химиолучевая терапия с комбинацией цисплатин/винбластин, начиная с 1-го дня (группа 2); одновременная химиолучевая терапия с использованием сочетания ХТ цисплатином/этопозидом и гиперфракционированной ЛТ (69,6 Гр за 58 фракций по 1,2 Гр дважды в день, в течение 6 нед), начиная с 1-го дня (группа 3).

Научной гипотезой во II фазе данного исследования было предложение, что режим ГФ в третьей группе будет наиболее эффективным. Однако выживаемость в исследовании RTOG 9410 была на самом деле выше у пациентов, получавших одновременную химиолучевую терапию с режимом ЛТ 1 раз в день (группа 2), по сравнению с применением одновременной ХЛТ два раза в день (группа 3). Медианы выживаемости были 14,6, 17,0 и 15,6 %, при этом пятилетняя выживаемость составила 10, 16 и 13 % для групп 1–3 соответственно ($p=0,046$).

Это исследование показало, что эскалация дозы в режиме ГФ без уменьшения общего времени лечения не улучшает общую выживаемость. Кроме того, результаты поддержали идею использования одновременной химиолучевой терапии с обычным фракционированием, которая с тех пор стала золотым стандартом лечения пациентов III стадии в хорошем функциональном статусе [13].

Ускоренное гиперфракционирование

Метод ЛТ, названный непрерывным гиперфракционированным ускоренным облучением (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy – CHART), продемонстрировал значительное преимущество в улучшении локального контроля и общей выживаемости [72, 73]. Рандомизированное исследование с участием 563 пациентов в хорошем соматическом статусе, неоперабельных по медицинским показаниям, проведено для сравнения CHART (54 Гр в 36 фракций по 1,5 Гр 3 раза в день, примерно 12 дней подряд) и конвенциональной ЛТ (60 Гр в 30 фракции по 2 Гр в течение 6 нед). Как и ожидалось, основная токсичность – дисфагия – была во время лечения и наиболее тяжёлая (3-й и более степени) у 19 % пациентов группы CHART по сравнению с 3 % в группе конвенциональной ЛТ. В целом в группе CHART было выявлено снижение относительного риска смерти на 24 %, статистически значимое повышение общей двухлетней и пятилетней выживаемости: 30 и 12 % против 21 и 7 % в группе стандартного фракционирования ($p=0,004$). Осо-

бенно выраженным это преимущество было при плоскоклеточном раке – 21 % в группе CHART по сравнению с 11 % в группе конвенциональной ЛТ ($p=0,0007$). По мнению авторов, уменьшение общего времени лечения с целью минимизации эффекта репопуляции опухоли сыграло ключевую роль в контроле над опухолью и в лечении НМРЛ при использовании методики CHART.

Проводятся попытки совершенствования этой методики. Так, опубликованы результаты применения CHARTWEL (с перерывами на выходные), более удобной для клинического применения методики, с не отличающимися от традиционного лечения показателями 2-летней выживаемости [15]. Недавно предпринята успешная попытка эскалации дозы этой схемы до 64,8 Гр без тяжёлых токсических эффектов, и при медиане выживаемости 24 мес у 19 больных, включённых в исследование I фазы [44]. Авторы пришли к заключению о перспективности методики и необходимости II фазы рандомизированного исследования.

Наш опыт использования нетрадиционных схем фракционирования при РЛ также положителен. При неоперабельном местнораспространённом НМРЛ сравнивали режимы УФ (по 2,5 Гр дважды в день, 3 раза в неделю), УГФ (по 1,25 Гр, 2 раза в день ежедневно) и традиционного фракционирования. Показатели 1- и 3-летней выживаемости в группе УГФ (69,9 и 33,3 %) были достоверно выше таковых в группах УФ (51,2 и 15,6 %) и ТФ (46,5 и 17,4 %), $p<0,05$ [1].

В исследовании, включавшем 174 больных местнораспространённым неоперабельным немелкоклеточным РЛ, была проведена ЛТ с использованием режима ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы (УГФЭД, по 1,3 Гр дважды в день с интервалом 4,5–5,5 ч с последующей эскалацией до 1,6 Гр дважды в день до СОД 61,4–64,6 Гр) и традиционного фракционирования (ТФ по 2 Гр ежедневно до СОД 58–72 Гр). Показатели частоты полных и частичных регрессий в сумме составили 20 % в обеих группах. При использовании ЛТ в режиме УГФЭД 3-летняя выживаемость составила 22,8 %, тогда как при ТФ – 10,0 % ($p=0,032$) [3].

Группа MAASTRO были пионерами в концепции «изотоксической» ЛТ: индивидуальной эскалации дозы при лечении пациентов НМРЛ I–III стадии на основе ограничений дозы в критических нормальных органах (легкие и спинной мозг), при использовании ускоренного гиперфракционирования [83]. В первом исследовании MAASTRO 166 больных НМРЛ (59 % имели III стадию), которые не подходили для О-ХЛТ, получили индивидуализированную по суммарной дозе ЛТ как единственный вариант лечения либо после индукционной химиотерапии (55 % больных). Проводили 3D-конформную ЛТ в дозе 50,4–79,2 Гр в режиме УГФ по 1,5 Гр дважды в день. При медиане

наблюдения 31,6 мес, медиана общей выживаемости составила 21,0 мес, 95 % ДИ 15,8–26,2 мес (стадия ША – 16,2 мес, 95 % ДИ 7,6–24,8 мес; стадия ШВ – 17,2 мес до 95% ДИ 8,4–26,0 мес) с 2-летней общей выживаемостью 45,0 %. Только у 8 пациентов (4,8 %) развилась острая дисфагия 3-й степени. Менее 10 % больных НМРЛ III стадии получили максимальную дозу 79,2 Гр в соответствии с протоколом.

В дальнейшем MAASTRO оценили ту же стратегию с одновременной ХЛТ у больных НМРЛ только при III стадии [82]. В это исследование II фазы были включены 137 пациентов и получили 3D конформную ЛТ. Индивидуально предписанные дозы были ограничены средней дозой не более 19 Гр в легких, 54 Гр – в спинном мозге, 66 Гр – в плечевом сплетении и 74 Гр – в центральных структурах средостения. Доза облучения, суммарно составлявшая 51–69 Гр, была подведена по 1,5 Гр дважды в день до 45 Гр, а затем по 2 Гр – один раз в день. Облучение начинали одновременно со 2-м или 3-м курсом ХТ. Медианная доза составила $65,0 \pm 6,0$ Гр, облучение было проведено за $35 \pm 5,7$ дня. При медиане наблюдения 30,9 мес медиана общей выживаемости составила 25,0 мес (95% ДИ: 19,8–30,3 мес) и 2-летняя общая выживаемость – 52,4 %. У 35 пациентов (25,5%) развилась дисфагия III степени.

Следует отметить, что пациенты в двух исследованиях, проведенных группой MAASTRO, получали 3D-конформную ЛТ, что, вероятно, ограничивает возможность индивидуальной эскалации дозы. Использование лучевой терапии, модулированной по интенсивности (IMRT), потенциально может позволить дальнейшую эскалацию дозы. IMRT модулирует профиль интенсивности излучения для пациента, что позволяет улучшить нацеливание дозы облучения, а также приводит к уменьшению дозы в критических нормальных органах грудной клетки. Таким образом, это может привести к увеличению вероятности контроля над опухолью с уменьшением вероятности осложнений со стороны нормальных тканей [54]. Однако до настоящего времени этот подход остаётся исследовательским.

Использование режима одновременной химиолучевой терапии с ускоренным гиперфракционированием может быть компрометировано высокой частотой возникновения острых мукозитов, которые являются тяжёлым испытанием как для пациентов, так и для клиницистов. Однако эти побочные эффекты, как правило, преходящие и исчезают в течение нескольких недель после завершения лучевой терапии. Исследователи группы Bortfeld [81] подняли интересный вопрос о том, что оптимальный режим фракционирования (гипофракционирование или гиперфракционирование) может зависеть от дозы в органах риска. Для больших опухолей их модель, которая минимизирует

максимальную биологически эффективную дозу в последовательных (по поздним токсическим эффектам) органах, предполагает использование ГФ. Таким образом, УГФ в конечном итоге может быть идеальной альтернативой «чистой» эскалации дозы при местнораспространенном НМРЛ и должно быть в дальнейшем оценено в правильно структурированных рандомизированных исследованиях.

Ускоренная репопуляция клоногенов как механизм радио- и химиорезистентности опухоли

Под репопуляцией обычно понимают восстановление численности клеток в облучаемом объеме, снизившемся в результате лучевого воздействия. Термин «ускоренная репопуляция» обозначает более быстрое удвоение клеток по сравнению с таковым до начала облучения. Основные свойства и последствия ускоренной репопуляции клоногенов, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований, могут быть представлены следующим образом [50]:

- репопуляция выживших опухолевых клеток во время лучевой и химиотерапии является важной причиной неэффективности лечения;

- скорость роста опухоли часто увеличивается во время лучевой или химиотерапии;

- механизмы, лежащие в основе репопуляции опухоли, трудны для понимания, но, возможно, связаны с пролиферацией опухолевых клеток, которые расположены далеко от кровеносных сосудов и в отсутствие лечения должны были погибнуть от прогрессирующей гипоксии;

- увеличение общего времени курса фракционированной лучевой терапии требует существенного увеличения общей дозы, чтобы компенсировать эффект ускоренной репопуляции;

- ускоренная репопуляция в течение последовательных курсов химиотерапии может привести к первоначальному эффекту с последующим ростом опухоли в отсутствие каких-либо изменений в собственной чувствительности опухолевых клеток;

- ускоренная лучевая терапия и интенсивная по частоте курсов химиотерапия (часто при поддержке факторами роста) представляют перспективную стратегию уменьшения последствий репопуляции за счет сокращения общего времени лечения;

- использование таргетных противоопухолевых препаратов во время лучевой терапии или между курсами химиотерапии является многообещающей стратегией для блокирования репопуляции, что может привести к улучшению результата лечения.

Для лучевого лечения злокачественных опухолей обычно используют классический режим фракционирования, состоящий в подведении разовой дозы 2 Гр по будням 5 раз в неделю в течение 5–7 нед. Причиной использования такой схемы фракционирования является необходимость в восстановлении сублетальных повреждений в

нормальных тканях между сеансами облучения и обеспечении репопуляции выживших (эпителиальных) клеток при растянутом во времени курсе. Таким образом, можно избежать тяжелых токсических реакций. По тем же причинам при проведении химиотерапии препараты часто вводят с интервалами 3–4 нед между каждым курсом лечения. Это время, необходимое для адекватной репопуляции клеток костного мозга после его поражения химиопрепаратами.

При том, что увеличение общего времени лечения позволяет обеспечить репопуляцию клеток нормальных тканей, этот же эффект происходит и в опухоли, что приводит к увеличению количества опухолевых клеток, которые нужно уничтожить. Установлено, что репопуляция опухолевых клеток ограничивает эффективность лучевой терапии и опухолевые клетки могут ускорить репопуляцию в течение курса лучевой терапии. Репопуляция опухолевых клеток также может ограничить эффективность химиотерапии, что не является удивительным ввиду длительных интервалов между курсами лечения. Тем не менее существуют стратегии, которые могут селективно подавить репопуляцию опухолевых клеток во время лучевой или химиотерапии, улучшая результаты лечения.

Ускоренная репопуляция клоногенов была изучена на экспериментальных моделях и в ретроспективных клинических исследованиях. Е. Malaise, М. Tubiana [59] первыми показали, что возобновление роста фибросаркомы в перевивных мышцах было быстрее после однократной дозы радиации, чем рост необлученных контрольных опухолей, в дальнейшем другие исследователи сообщили о подобных результатах [59, 79]. Согласно этим исследованиям, старт ускоренной репопуляции обычно отсрочен, но после этого требуются дозы в диапазоне 0,5–1,0 Гр ежедневно для компенсации этого эффекта (Rofstad, Withers [90]), таким образом, и общее время лечения увеличивается. Опыт клинической оценки влияния временных интервалов на выживаемость довольно ограничен, он представлен в следующем разделе.

Время до начала лечения после установления диагноза

Диагностика, стадирование и определение тактики лечения неоперабельного НМРЛ порой занимают много времени [20]. При этом, согласно некоторым оценкам, время удвоения плоскоклеточного рака легкого, оцененное на биологической модели, определяет риск снижения локального контроля при ЛТ на 0,31 % ежедневно [58]. Более того, некоторые пациенты подвергаются риску стать неизлечимыми во время ожидания терапии [33]. Таким образом, очевидно, что лечение РЛ необходимо начинать как можно раньше.

В ряде клинических исследований показано, что время до старта специального лечения (ВСТ)

неоперабельного НМРЛ может сильно варьировать [47, 51, 54, 58, 62, 63], при этом было обнаружено негативное влияние на прогноз [22, 63, 69]. В то же время в других исследованиях [33, 51, 62] такой взаимосвязи не выявлено. Важно учесть, что большинство исследований по оценке роли ВСТ при ЛТ/ХЛТ являлись одноцентровыми, включали гетерогенные когорты пациентов как с ранними, так и поздними стадиями РЛ, получавших ЛТ по разным методикам [22, 51, 54, 63, 69].

В последние годы откладывание начала специальной терапии становится все более серьезной проблемой. Помимо психологического стресса у больных, ожидание и задержки могут повлиять на результаты лечения и прогноз заболевания. Так, в ряде исследований обнаружена достоверная зависимость выживаемости больных немелкоклеточным раком лёгкого от объёма опухоли [32, 88].

С биологической точки зрения длительное время до старта терапии может привести к увеличению размеров опухоли, росту регионарных и отдалённых метастазов, что будет иметь потенциально негативное влияние на прогноз. Рак лёгкого долгое время остаётся потенциально излечимым и первоначально растет медленно: от одной клетки до достижения опухолью 1 см в диаметре проходит около 130 мес [38]. В дальнейшем объём опухоли может экспоненциально увеличиваться, что приводит к переходу в неизлечимое состояние за 1 мес [63].

М. Hasegawa et al. [42] рассмотрели время удвоения объёма опухоли (ВУО) при РЛ по данным серий скрининговых компьютерных томограмм. Обнаружено, что ВУО значительно различалось в зависимости от гистологического варианта: оно составило 533 ± 381 ; 129 ± 97 и 97 ± 46 дней для аденокарциномы, плоскоклеточного рака и мелкоклеточного рака соответственно. По другим данным, время удвоения для плоскоклеточного рака и аденокарциномы составляет 88 дней и 161 день соответственно [38, 88]. Таким образом, РЛ, который к моменту выявления едва определяется рентгенологически, возможно, возник несколько месяцев и даже лет назад.

При клинически определяемых опухолях темпы роста могут значительно увеличиваться, и это может потенциально влиять на отбор больных на радикальное (химио) лучевое лечение. В исследовании L. Wang et al. [87] по изучению ВСТ при III стадии НМРЛ медиана времени между датой первого диагностического снимка и снимка перед началом ЛТ/ХЛТ для когорты из 237 пациентов составила 57 дней. В ещё одном одноцентровом исследовании [18] оценили среднее время от направления к специалисту до начала лечения в 48 дней. Шведские исследователи [51] проанализировали траекторию предлучевой подготовки 134 пациентов со стадией I–IV НМРЛ и показали, что среднее время от первого визита к специалисту

Время до старта терапии при раке лёгкого

Авторы, год	Количество пациентов в исследовании	Медиана времени до старта терапии
O'Rourke N. et al., 2000 [63]	29	94
Bozcuk H. et al., 2001 [19]	198	48
Koyi H. et al., 2002 [51]	134	79
Myrdal G., 2004 [62]	466	48
Wang L. et al., 2009 [87]	237	57
Соловьева Е.П. и др., 2013 [8]	139	23

до установления диагноза составило 9 дней, а от постановки диагноза до начала лечения – 79 дней. L. Myrdal et al. [62] определили медиану времени среди 466 пациентов с НМРЛ I–IV стадиями от первого визита к специалисту до начала лечения, которая составила около 48 дней. В нашем исследовании [8] медиана времени до старта терапии составила 23 дня (таблица).

Оптимальное время начала и продолжительность лучевой терапии

Риск прогрессирования опухоли во время и после индукционной ХТ был изучен в нескольких исследованиях по неоперабельному НМРЛ. В исследовании S.Y. El Sharouni et al. [31] доля ставших неизлечимыми пациентов была достаточно высока: 9 из 22 (41 %) потенциально излечимых пациентов после исходной ХТ в дальнейшем лечились с паллиативной целью после периода ожидания от 29 до 141 дня. Первичная опухоль при сравнении диагностической (после ХТ) и планирующей (перед ЛТ) компьютерных томограмм увеличилась в размерах в 1,1–81,8 раза, медиана времени удвоения составила 29 дней.

В клиническом анализе 29 наблюдений [63] было показано, что в период ожидания потенциально радикальной ЛТ, который длился от 35 до 187 дней, 6 (21%) больных РЛ стали инкурабельны, и ЛТ им не была проведена вследствие прогрессирования заболевания. При этом по данным серий КТ опухоль увеличивалась в размерах от 0 до 373 %.

В нашей работе [8] при изучении исходов у 49 больных НМРЛ III стадии, получивших ЛТ после индукционной ХТ, не обнаружено статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от длительности интервала между последовательными химиотерапией и ЛТ. Однако небольшое число наблюдений в этом анализе не позволяет сделать окончательный вывод об отсутствии влияния этого фактора на исход у данной категории больных.

В большей степени данная проблема была анализирована на модели локализованного мелкоочечного рака легкого (Л-МРЛ) [6]. Главной причиной позднего назначения лучевой терапии при Л-МРЛ является, как правило, исходно большой объем опухолевого поражения, требовавший облучения больших объемов здорового легкого и потенциально повышавший риск радиационно-

индуцированного поражения легкого. В клинической практике по этой причине предпочтение отдается индукционной химиотерапии, позволяющей существенно уменьшить опухолевый объем. Но при Л-МРЛ очевиден риск раннего прогрессирования опухоли, в том числе и на фоне ХТ, главным образом, за счет ускоренной репопуляции клоногенов. Результаты исследований, сравнивавших «раннюю» и «позднюю» ЛТ, не согласуются друг с другом: в ряде из них получено преимущество первого подхода, в других различий не найдено.

В метаанализе Кохрейновского сообщества была продемонстрирована тенденция к более длительной 5-летней выживаемости при ЛТ, назначенной в пределах 30 дней после старта химиотерапии (ОР=0,93, 95 % ДИ 0,87–1,01; p=0,07), но это преимущество было ограничено только пациентами, получавшими платиносодержащую химиотерапию [65]. Частота и степень локального контроля опухоли, а также частота тяжелых острых лучевых реакций существенно не отличались при раннем и позднем начале облучения. Авторы пришли к заключению, что при местнораспространенном МРЛ влияние времени начала ЛТ на выживаемость не определено, и оптимальная последовательность лучевой и химиотерапии пока неизвестна.

В более поздний метаанализ тех же авторов [28] с более строгими условиями отбора вошли 4 рандомизированных исследования с одинаковым, представляющим современный стандарт, режимом одновременной химиотерапии ЕР, сравнивавших схемы ЛТ с различным временем старта облучения с доступными данными 5-летней выживаемости. При анализе факторов, влияющих на прогноз выживаемости, наиболее весомым оказалось время от старта любого лечения до дня окончания ЛТ – SER (Start any treatment before the End of Radiotherapy). При длительности этого промежутка менее 30 дней 5-летняя выживаемость превышала 20 %, что значительно выше, чем при более позднем времени назначения ЛТ (ОР=0,62, ДИ 0,49–0,80, p=0,003). Каждая новая неделя увеличения SER приводила к снижению 5-летней выживаемости на $1,83 \pm 0,18$ %. Преимущество в выживаемости было зарегистрировано только в исследованиях, где ЛТ была назначена с первым курсом химиотерапии и выполнена в режиме ускоренного гипер-

фракционирования [48]. Более агрессивный подход сопровождался более высокой токсичностью: низкое значение SER в этом метаанализе было ассоциировано с более высоким риском тяжелого эзофагита (ОР=0,55, ДИ 0,42–0,73, $p < 0,001$).

Важным результатом этого метаанализа было то, что различий в частоте локального контроля между коротким и более длительным SER не было обнаружено. По предположению авторов, это может быть связано, в среднем, с большим исходным объемом первичной и регионарной опухоли у больных, не получавших индукционной химиотерапии.

Отсутствие различий в частоте локального контроля при сравнении УГФ с традиционным облучением может быть связано со значительным числом ложноположительных результатов при оценке динамики локальной и регионарной опухоли в легком с помощью КТ [27]. Так, в позднем анализе Межгруппового исследования [80], наряду с подтверждением преимуществы схемы ускоренной ХЛТ в отдаленном периоде, обнаружено, что у значительной части больных с исходно частичной регрессией (ЧР) по КТ, остаточный очаг в дальнейшем не прогрессировал. Из 132 больных с первично зарегистрированной частичной регрессией (71 – в группе традиционного фракционирования (ТФ), 61 – в группе УГФ) 44 (34 %) пережили 2 года. Двух- и пятилетняя выживаемость после ЧР при ТФ составили 24 и 8%, при УГФ – 45 и 23 %.

Подобные результаты на модели немелкоклеточного РЛ с предсказательной точностью положительного ответа (наличие остаточной опухоли при контрольной МСКТ) менее 30 % при выборе в качестве суррогата полного первичного ответа показателя 2-летней выживаемости были получены ранее и нами. По-видимому, оценка первичного эффекта с использованием ПЭТ и ПЭТ-КТ будет сопровождаться большей специфичностью, но

пока это только исследовательский, не валидизированный для рутинного применения подход.

Таким образом, по-видимому, раннее начало ЛТ при локализованном МРЛ является более предпочтительной лечебной тактикой, даже несмотря на необходимость использования больших, сравнительно с поздним началом, объемов облучения. При неоперабельном НМРЛ необходимость более раннего начала ЛТ в настоящее время не доказана.

Заключение

Совместное использование ЛТ и ХТ в настоящее время является общепризнанным подходом с 5-летней выживаемостью 20–30 % и медианой выживаемости от 17 до 28 мес, при этом, по данным метаанализов, только одновременная ХЛТ дает преимущество в выживаемости перед ЛТ. Однако в практике значительная часть больных не получает химиотерапию даже в последовательном режиме. По данным популяционных исследований, радикальное химиолучевое лечение получают 13–35 %. Лучевая терапия совершенствуется, опубликованы перспективные данные о результатах использования методов IMRT, IGRT, изотоксической эскалации дозы, но эти подходы остаются экспериментальными. Риск ускоренной репопуляции клоногенов при НМРЛ диктует необходимость интенсификации лечения, сокращения его общего времени. Схемы ускоренного гиперфракционирования представляются наиболее оптимальным путем к достижению этой цели. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований также свидетельствуют о негативной роли задержек во времени начала любого лечения, а особенно лучевого. Оптимальной тактикой лечения НМРЛ III стадии представляется раннее начало ЛТ и короткая ее продолжительность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Асахин С.М., Кудрявцев Д.В., Акишин В.А. Ускоренные схемы фракционирования в лучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 5. С. 647–651.
2. Вальков М.Ю., Скрипчак Ю.В., Соловьева Е.П., Вальков А.Ю., Асахин С.М. Методы лечения и исходы при местно-распространенном раке легкого III стадии: популяционный анализ // Вестник российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2014. № 3. С. 9.
3. Давыдов М., Горбунова В., Локтионов К., Маренич А. Немелкоклеточный рак легкого (современные подходы к лечению) // Врач. 2007. № 1. С. 24–27.
4. Дубинин К.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Мардынский Ю.С., Золотков А.Г. Анализ результатов применения методики ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в лучевом лечении немелкоклеточного рака легкого // Экология человека. 2008. № 1. С. 17–21.
5. Манегольд К. Терапия немелкоклеточного рака легкого. Бремен–Лондон–Бостон: UNI-MED, 2013. Публикация на русском языке под ред. В.А. Горбуновой.
6. Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М., Левит М.Л., Пушкарева И.К., Вальков М.Ю. Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 74–82.
7. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Роль времени задержки лучевой терапии в химиолучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 4. С. 27–33.
8. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Клиническая значимость задержки старта специального лечения у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии: результаты собственного исследования и литературный обзор // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 11–18.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. С. 20–95.
10. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колобанов К.И., Стукалов М.А. Комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого III стадии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. Т. 14, № 1. С. 50–54.
11. Alberg A.J., Brock M.W., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (14). P. 3175–3185.
12. Ardizzoni A., Boni L., Tiseo M., Fossella F.V., Schiller J.H., Paesmans M., Radosavljevic D., Paccagnella A., Zatloukal P., Mazzanti P., Bisset D., Rosell R.; CISCA (CISplatin versus ARboplatin). Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2007. Vol. 99 (11). P. 847–857.
13. Aupérin A., Le Péchoux C., Pignon J.P., Koning C., Jeremic B., Clamon G., Einhorn L., Ball D., Trovo M.G., Groen H.J., Bonner J.A., Le Chevalier T., Arriagada R. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radiochemotherapy based on platinum compounds in

patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17 (3). P. 473–483.

14. *Aupérin A., Le Pécoux C., Rolland E., Curran W.J., Furuse K., Fournel P., Belderbos J., Clamon G., Ulin H.C., Paulus R., Yamanaka T., Bozonnet M.C., Uitterhoeve A., Wang X., Stewart L., Arriagada R., Burdett S., Pignon J.P.* Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (13). P. 2181–2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.

15. *Baumann M., Herrmann T., Koch R., Matthiessen W., Appold S., Wahlers B., Kepka L., Marschke G., Fell D., Fietkau R., Budach V., Dunst J., Dziadziuszko R., Krause M., Zips D.* CHARTWEL-Bronchus study-group. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100 (1). P. 76–85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.

16. *Bedano P.M., Neubauer M., Ansari R., Govindan R., Einhorn L.H., Bruetman D., White A., Breen T., Juliar B., Hanna N.* Phase III study of cisplatin (P) plus etoposide (E) with concurrent chest radiation (XRT) followed by docetaxel (D) vs. observation in patients (pts) with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim toxicity analysis of consolidation therapy // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*. 2006. Vol. 24 (18S): 7043.

17. *Besse B., Adjei A., Baas P., Meldgaard P., Nicolson M., Paz-Ares L., Reck M., Smit E.F., Syrigos K., Stahel R., Felip E., Peters S., Panel Members.* 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 1475–1484. doi: 10.1093/annonc/mdl123.

18. *Bozcuk H., Martin C.* Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre // *Lung Cancer*. 2001. Vol. 34 (2). P. 243–252.

19. *Bradley J.D., Paulus R., Komaki R., Masters G., Blumenschein G., Schild S., Bogart J., Hu C., Forster K., Magliocco A., Kavadi V., Garces Y.L., Narayan S., Iyengar P., Robinson C., Wynn R.B., Koprowski C., Meng J., Beitler J., Gaur R., Curran W.Jr., Choy H.* Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (2). P. 187–199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.

20. *Butof R., Baumann M.* Time in radiation oncology – keep it short! // *J. Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106 (3). P. 271–275. doi: 10.1016/j.radonc.2013.03.007.

21. *Chen J., Hong J., Zou X., Lv W., Guo F., Hong H., Zhang W.* Association between absolute volumes of lung spared from low-dose irradiation and radiation-induced lung injury after intensity-modulated radiotherapy in lung cancer: a retrospective analysis // *J. Radiat. Res.* 2015. Vol. 56 (6). P. 883–888. doi: 10.1093/jrr/rrv057.

22. *Christensen E.D., Harvald T., Jendresen M., Aggestrup S., Petersen G.* The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 1997. Vol. 12 (6). P. 880–884.

23. *Colin P., Jovenin N., Ganem G., Duhamel J., Oster J., Guichard F., Cretin J., Terrioux P., Brechot J., Morere J.* Effect of paclitaxel-carboplatin (PC) consolidation chemotherapy after weekly PC concurrent chemoradiotherapy (CCR) for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC): 3-year definitive results of the B001-phase III GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (18S): 7112.

24. *Curran W.Jr., Paulus R., Langer C.J., Komaki R., Lee J.S., Hauser S., Movsas B., Wasserman T., Rosenthal S.A., Gore E., Machtay M., Sause W., Cox J.D.* Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103 (19). P.1452–1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.

25. *De Ruysscher D., Botterweck A., Dirx M., Pijls-Johannesma M., Wanders R., Hochstenbag M., Dingemans A.M.C., Bootsma G., Geraedts W., Simons J., Pitz C., Lambin P.* Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (1). P. 98–102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.

26. *De Ruysscher D., Faivre-Finn C., Nestle U., Hurkmans C.W., Le Pécoux C., Price A., Senan S.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (36). P. 5301–5310. doi: 10.1200/JCO.2010.30.3271.

27. *De Ruysscher D., Vansteenkiste J.* Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Facts, questions, prospects // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 55 (1). P. 1–9.

28. *De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L., Hochstenbag M., Boersma L., Wouters B., Lammering G., Vansteenkiste J., Lambin P.* Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important

predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (7). P. 1057–1063.

29. *DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B., Siegel R.L., Stein K.D., Kramer J.L., Alteri R., Robbins A.S., Jemal A.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64 (4). P. 252–271. doi: 10.3322/caac.21235.

30. *Eberhardt W.E., De Ruysscher D., Weder W., Le Pécoux C., De Leyn P., Hoffmann H., Westeel V., Stahel R., Felip E., Peters S.* Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26 (8). P. 1573–1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187.

31. *El Sharouni S.Y., Kal H.B., Battermann J.J.* Accelerated Regrowth of Non-Small-Cell Lung Tumours after Induction Chemotherapy // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 89. P. 2184–2189.

32. *Etiz D., Marks L.B., Zhou S.M., Bentel G.C., Clough R., Hernando M.L., Lind P.A.* Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 53 (4). P. 835–846.

33. *Falk S.J., Girling D.J., White R.J., Hopwood P., Harvey A., Qian W., Stephens R.J.* Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial // *BMJ.* 2002. Vol. 325 (7362). P. 465.

34. *Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al.* GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung.

35. *Galvin J.M., Ezzell G., Eisbruch A., Yu C., Butler B., Xiao Y., Rosen I., Rosenman J., Sharpe M., Xing L., Xia P., Lomax T., Low D.A., Palta J.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American Association of Physicists in Medicine. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58 (5). P. 1616–1634.

36. *Gandara D.R., Chansky K., Albain K.S., Gaspar L.E., Lara P.N.Jr., Kelly K., Crowley J., Livingston R.* Long-Term Survival with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Docetaxel in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Southwest Oncology Group Study (S9504) // *Clin. Lung Cancer.* 2006. Vol. 8 (2). P. 116–121.

37. *Gaspar L.E.* Results of RTOG 0617 Reconsidered // *The ASCO Post.* 2015. Vol. 6. URL: <http://www.ascpost.com/issues/april-10-2015/results-of-rtog-0617-reconsidered.aspx>.

38. *Geddes D.M.* The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth // *Br. J. Dis. Chest.* 1979. Vol. 73 (1). P. 1–17.

39. *Han J.Y., Park K., Kim S.W., Lee D.H., Kim H.Y., Kim H.T., Ahn M.J., Yun T., Ahn J.S., Suh C., Lee J.S., Yoon S.J., Han J.H., Lee J.W., Jo S.J., Lee J.S.* First-SIGNAL: first-line single-agent ivermectin versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (10). P. 1122–1128. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456.

40. *Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C., McGarry R., Arseneau J., Ansari R., Reynolds C., Govindan R., Melnyk A., Fisher W., Richards D., Bruetman D., Anderson T., Chowhan N., Nattam S., Mantravadi P., Johnson C., Breen T., White A., Einhorn L.* Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III trial of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (35). P. 5755–5760. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7840.

41. *Harris J.P., Murphy J.D., Hanlon A.I., Le Q.T., Loo B.W.Jr., Diehn M.* A population based comparative effectiveness study of radiotherapy techniques in stage III non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. P. 872–884. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.010.

42. *Hasegawa M., Sone S., Takashima S., Li F., Yang Z.G., Maruyama Y., Watanabe T.* Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening // *Br. J. Radiol.* 2000. Vol. 73 (876). P. 1252–1259.

43. *Haslett K., Pöttgen C., Stuschke M., Faivre-Finn C.* Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2014. Vol. 6 (4). P. 328–335. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.06.

44. *Hatton M., Hill R., Morgan S., Wilson P., Atherton P., Dickson J., Murray K., Paul J.* Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy – Escalated Dose (CHART-ED): A Phase I study // 2014 NCR I Cancer Conference. URL: <http://conference.ncr.org.uk/abstracts/2014/abstracts/B274.html>.

45. *Hotta K., Matsuo K., Ueoka H., Kiura K., Tabata M., Tanimoto M.* Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (19). P. 3852–3859.

46. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
47. Jensen A.R., Mainz J., Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer // *Acta Oncol.* 2002. Vol. 41 (2). P. 147–152.
48. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L., Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer: a randomized study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15 (3). P. 893–900.
49. Jung H., Kruger H.J., Brammer I., Zywiets F., Beck-Bornholdt H.P. Cell population kinetics of the rhabdomyosarcoma R1H of the rat after single doses of Xrays // *Int. J. Radiat. Biol.* 1990. Vol. 57. P. 567–589.
50. Kim J.J., Tannock I.F. Repopulation of cancer cells during therapy: An important cause of treatment failure // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. Vol. 5 (7). P. 516–525.
51. Koyi H., Hillerdal G., Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors // *Lung Cancer.* 2002. Vol. 35 (1). P. 53–57.
52. Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E., Ruffie P., Martin M., Tarayre M., Lacombe-Terrier M.J., Douillard J.Y., Laplanche A. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients // *J. Natl. Cancer Inst.* 1991. Vol. 83 (6). P. 417–423.
53. Liao Z.X., Komaki R.R., Thames Jr.H.D., Liu H.H., Tucker S.L., Mohan R., Martel M.K., Wei X., Yang K., Kim E.S., Blumenschein G., Hong W.K., Cox J.D. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced nonsmall-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. P. 775–781. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.032.
54. Liberman M., Liberman D., Sampalis J.S., Mulder D.S. Delays to surgery in non-small-cell lung cancer // *Can. J. Surg.* 2006. Vol. 49 (1). P. 31–36.
55. Lievens Y., Nulens A., Gaber M.A., Defraene G., De Wever W., Stroobants S., Van den Heuvel F.; *Leuven Lung Cancer Group*. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a dose-escalation planning study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (1). P. 306–313. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.025.
56. Lim E., Baldwin D., Beckles M., Duffy J., Entwisle J., Faivre-Finn C., Kerr K., Macfie A., McGuigan J., Padley S., Popat S., Sreenan N., Snee M., Waller D., Warburton C., Win T.; *British Thoracic Society; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland*. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer // *Thorax.* 2010. Vol. 65 (Suppl. 3): iii1–27. doi: 10.1136/thx.2010.145938.
57. Machtay M., Paulus R., Moughan J., Komaki R., Bradley J.E., Choy H., Albain K., Movsas B., Sause W.T., Curran W.J. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7 (4). P. 716–722.
58. Mackillop W.J., Bates J.H., O'Sullivan B., Withers H.R. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34 (1). P. 243–250.
59. Malaise E., Tubiana M. Growth of the cells of an experimental irradiated fibrosarcoma in the C3H mouse // *C R Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 1966. Vol. 263. P. 292–295.
60. Mauguen A., Le Pechoux C., Saunders M.I., Schild S.E., Turrisi A.T., Baumann M., Sause W.T., Ball D., Belani C.P., Bonner J.A., Zajusz A., Dahlberg S.E., Nankivell M., Mandrekar S.J., Paulus R., Behrendt K., Koch R., Bishop J.F., Dische S., Arriagada R., De Ruysscher D., Pignon J.P. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data metaanalysis // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (22). P. 2788–2797. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6677.
61. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361 (10). P. 947–957.
62. Myrdal G., Lambe G., Hillerdal G., Lambert K., Agustsson Th., Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer // *Thorax.* 2004. Vol. 59 (1). P.45–49.
63. O'Rourke N., Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* 2000. Vol. 12 (3). P. 141–144.
64. Perez C.A., Stanley K., Grundy G., Hanson W., Rubin P., Kramer S., Brady L.W., Marks J.E., Perez-Tamayo R., Brown G.S., Concannon J.P., Rotman M. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group // *Cancer.* 1982. Vol. 50 (6). P. 1091–1099.
65. Pijls Johannesma M.C.G., De Ruysscher D., Lambin P., Rutten I., Vansteenkiste J.F. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. (1). CD004700.
66. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A., von Pawel J., Krzakowski M., Ramlau R., Wynnchenko I., Park K., Yu C.T., Ganul V., Roh J.K., Bajetta E., O'Byrne K., de Marinis F., Eberhardt W., Goddemeier T., Emig M., Gatzemeier U.; *FLEX Study Team*. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9674). P. 1525–1531. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60569-9.
67. Reck M., von Pawel J., Zatlouk P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., Leigh N., Mezger J., Archer V., Moore N., Manegold C.; *BO17704 Study Group*. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (9). P. 1804–1809. doi: 10.1093/annonc/mdq020.
68. Rigas J.R., Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced nonsmall cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2 (Suppl. 2). P. 77–85.
69. Robinson E., Mohilever J., Zidan J., Sapir D. Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival // *Cancer.* 1984. Vol. 54. P. 1454–1460.
70. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombardieri P., Bernabe R., Beaz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.; *Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica*. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (3). P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
71. Rowell N.P., O'Rourke N.P. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. (4): CD002140.
72. Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmer M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // *Radiother. Oncol.* 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.
73. Sause W., Kolesar P., Taylor S. I., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W. Jr., Byhardt R., Dar A.R., Turrisi A. 3rd. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group // *Chest.* 2000. Vol. 117 (2). P. 358–364.
74. Sause W.T., Scott C., Taylor S., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W.J., Byhardt R.W., Turrisi A.T. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1995. Vol. 87 (3). P. 198–205.
75. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Brieseman B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (21). P. 3543–3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
76. Sher D.J., Koshy M., Liptay M.J., Fidler M.J. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base // *Cancer.* 2014. Vol. 120 (13). P. 2060–2068. doi: 10.1002/cncr.28677.
77. Stewart F.A., Dorr W. Milestones in normal tissue radiation biology over the past 50 years: from clonogenic cell survival to cytokine networks and back to stem cell recovery // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85 (7). P. 574–586. doi: 10.1080/09553000902985136.
78. Strøm H.H., Bremnes R.M., Sundstrøm S.H., Helbekkmo N., Aasebø U. How Do Elderly Poor Prognosis Patients Tolerate Palliative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Stage III? A Subset Analysis From a Clinical Phase III Trial // *Clin. Lung Cancer.* 2015. Vol. 16 (3). P. 183–192. doi: 10.1016/j.clcc.2014.08.005.
79. Szczepanski L., Trott K.R. Post-irradiation proliferation kinetics of a serially transplanted murine adenocarcinoma // *Br. J. Radiol.* 1975. Vol. 48 (567). P. 200–208.
80. Turrisi A.T., Kim K., Sause W. et al. Observations after 5 year follow-up of intergroup trial 0096: 4 cycles of cisplatin(p) etoposide (e)

and concurrent 45 Gy thoracic radiotherapy (TRT) given in daily (QD) or twice-daily fractions followed by 25 Gy PCI. survival differences and patterns of failure (Meeting abstract) // ASCO Ann. Meeting, 1998. Abstr. 1757.

81. *Unkelbach J., Craft D., Salari E., Ramakrishnan J., Bortfeld T.* The dependence of optimal fractionation schemes on the spatial dose distribution // *Phys. Med. Biol.* 2013. Vol. 58. P. 159–167. doi: 10.1088/0031-9155/58/1/159.

82. *van Baardwijk A., Reymen B., Wanders S., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Peters F., Lambin P., De Ruysscher D.* Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. P. 2339–2346. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.014.

83. *van Baardwijk A., Wanders S., Boersma L., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Lambin P., De Ruysscher D.* Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (8). P. 1380–1386. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7221.

84. *Veldeman L., Madani I., Hulstaert F., De Meerleer G., Mareel M., De Neve W.* Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 367–375. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70098-6.

85. *Vinod S.K., Wai E., Alexander C., Tyldesley S., Murray N.* Stage III non-small-cell lung cancer: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7 (7). P. 1155–1163. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824fea07.

86. *Visbal A.L., Leigh N.B., Feld R., Shepherd F.A.* Adjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer // *Chest.* 2005. Vol. 128. P. 2933–2943. doi: 10.1378/chest.128.4.2933.

87. *Wang L., Correa C.R., Hayman A.J., Zhao L., Cease K., Brenner D., Arenberg D., Curtis J., Kalemkerian G.P., Kong F.M.* Time to Treatment in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P. 790–795. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.039.

88. *Willner J., Baier K., Caragiani E., Tschammler A., Flentje M.* Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 52 (2). P. 382–389.

89. *Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C., Cormier Y., Goss G., Incelet R., Vallieres E., Fry W., Bethune D., Ayoub J., Ding K., Seymour L., Graham B., Tsao M.S., Gandara D., Kesler K., Demmy T., Shepherd F.; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 2589–2597.

90. *Withers H. R., Taylor J.M., Maciejewski B.* The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy // *Acta Oncol.* 1988. Vol. 27 (2). P. 131–146.

91. *Yom S.S., Liao Z., Liu H.H., Tucker S.L., Hu C.S., Wei X., Wang X., Wang S., Mohan R., Cox J.D., Komaki R.* Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (1). P. 94–102.

Поступила 17.12.15.
Принята в печать 10.02.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьева Екатерина Петровна, аспирант кафедры диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, Северный государственный медицинский университет; врач-онколог химиотерапевтического отделения, Архангельский клинический онкологический диспансер (г. Архангельск, Российская Федерация). E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. SPIN-код: 8782-6836.

Вальков Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск, Российская Федерация). E-mail: m_valkov@mail.ru. SPIN-код: 8608-8239.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

FACTORS OF TREATMENT EFFICIENCY OF INOPERABLE STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

E.P. Solovyeva^{1,2}, M.Yu. Valkov^{1,2}

Arkhangelsk clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk¹

Northern State Medical University, Arkhangelsk²

51, Troitskiy per., 163000-Arkhangelsk, Russia, E-mail: solovyeva_ek@mail.ru²

Abstract

In this review, the latest data on factors influencing efficiency of the treatment of locally advanced inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) are analyzed. Concomitant chemoradiotherapy (CRT) is a current standard of treatment with the 5-year overall survival rate of 20–30 % and median survival time of 17–28 months. However, only a small proportion of patients (13–35 % by the data from population-based studies) can receive CRT. Radiotherapy is currently progressing towards new approaches, including IMRT and IGRT, showing promising results, however, these approaches are still experimental. Accelerated repopulation of clonogens is biological factor necessitating intensification of both RT and chemotherapy. For RT, accelerated hyperfractionation is an optimal way for that. There is some data evidencing negative role of delays in the radiation treatment to overall efficacy and even survival. Therefore, the optimal approach to the treatment of Stage III NSCLC seems to be early beginning of RT and short overall time for both RT and chemotherapy.

Key words: locally advanced non-operable non-small cell lung cancer III stage, radiotherapy, chemotherapy.

REFERENCES

- Valkov M.Yu., Zolotkov A.G., Mardynsky Yu.S., Asakhin S.M., Kugryavtsev D.V., Akishin V.A. Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer // *Problems of Oncology*. 2003. Vol. 49 (5). P. 647–651. [in Russian]
- Valkov M.Yu., Skripchak Yu.V., Solovyeva E.P., Valkov A.Yu., Asakhin S.M. Treatment methods and outcomes in locally-advanced stage III lung cancer // *Vestnik rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii minzdrava Rossii*. 2014. № 3. P. 9. [in Russian]
- Davydov M., Gorbunova V., Loktionov K., Marenich A. Non-small cell lung cancer (Current approaches to the treatment) // *Physician*. 2007. № 1. P. 24–27. [in Russian]
- Dubinina K.N., Valkov M.Yu., Asakhin S.M., Mardynsky Yu.S., Zolotkov A.G. Analysis of the results of using the technique of hyperfractionated accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer // *Jekologija cheloveka*. 2008. № 1. P. 17–21. [in Russian]
- Manegold K. Therapy for non-small cell lung cancer, the 2nd edition. Bremen – London – Boston: UNI-MED, 2013. [in Russian]
- Skripchak Yu.V., Kononova G.V., Asakhin S.M., Levit M.L., Pushkareva I.K., Valkov M.Yu. Radiation therapy for non-small cell lung cancer: evolution, current status, prospects // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 6. P. 74–82. [in Russian]
- Solovyeva E.P., Asakhin S.M., Valkov M.Yu. The role of delay in administering radiotherapy in chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2015. № 4. P. 27–33. [in Russian]
- Solovyeva E.P., Asakhin S.M., Valkov M.Yu. Clinical significance of the delay in starting special treatment for patients with stage III inoperable non-small cell lung cancer: results of study and literature review // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 3. P. 11–18. [in Russian]
- Cancer care in Russia in 2012* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2013. P. 20–95. [in Russian]
- Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Kolobanov K.I., Stukalov M.A. Combined surgery for stage III non-small cell lung cancer // *Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2003. Vol. 14 (1). P. 50–54. [in Russian]
- Alberg A.J., Brock M.W., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (14). P. 3175–3185.
- Ardizoni A., Boni L., Tiseo M., Fossella F.V., Schiller J.H., Paesmans M., Radosavljevic D., Paccagnella A., Zatloukal P., Mazzanti P., Bisset D., Rosell R.; CISCA (CISplatin versus CARboplatin). Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99 (11). P. 847–857.
- Aupérin A., Le Pêchoux C., Pignon J.P., Koning C., Jeremic B., Clamon G., Einhorn L., Ball D., Trovo M.G., Groen H.J., Bonner J.A., Le Chevalier T., Arriagada R. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radiochemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17 (3). P. 473–483.
- Aupérin A., Le Pêchoux C., Rolland E., Curran W.J., Furuse K., Fournel P., Belderbos J., Clamon G., Ulutin H.C., Paulus R., Yamanaka T., Bozonnet M.C., Uitterhoeve A., Wang X., Stewart L., Arriagada R., Burdett S., Pignon J.P. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (13). P. 2181–2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.
- Baumann M., Herrmann T., Koch R., Matthiessen W., Appold S., Wahlers B., Kepka L., Marschke G., Feltl D., Fietkau R., Budach V., Dunst J., Dziadziuszko R., Krause M., Zips D.; CHARTWEL-Bronchus studygroup. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100 (1). P. 76–85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.
- Bedano P.M., Neubauer M., Ansari R., Govindan R., Einhorn L.H., Bruetman D., White A., Breen T., Juliar B., Hanna N. Phase III study of cisplatin (P) plus etoposide (E) with concurrent chest radiation (XRT) followed by docetaxel (D) vs. observation in patients (pts) with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim toxicity analysis of consolidation therapy // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*. 2006. Vol. 24 (18S): 7043.
- Besse B., Adjei A., Baas P., Meldgaard P., Nicolson M., Paz-Ares L., Reck M., Smit E.F., Syrigos K., Stahel R., Felip E., Peters S., Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 1475–1484. doi: 10.1093/annonc/mdl123.
- Bozcuk H., Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre // *Lung Cancer*. 2001. Vol. 34 (2). P. 243–252.
- Bradley J.D., Paulus R., Komaki R., Masters G., Blumenschein G., Schild S., Bogart J., Hu C., Forster K., Magliocco A., Kavadi V., Garces Y.L., Narayan S., Iyengar P., Robinson C., Wynn R.B., Koprowski C., Meng J., Beitler J., Gaur R., Curran W.Jr., Choy H. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (2). P. 187–199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
- Butof R., Baumann M. Time in radiation oncology – keep it short! // *J. Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106 (3). P. 271–275. doi: 10.1016/j.radonc.2013.03.007.
- Chen J., Hong J., Zou X., Lv W., Guo F., Hong H., Zhang W. Association between absolute volumes of lung spared from low-dose irradiation and radiation-induced lung injury after intensity-modulated radiotherapy in lung cancer: a retrospective analysis // *J. Radiat. Res.* 2015. Vol. 56 (6). P. 883–888. doi: 10.1093/jrr/rvv057.
- Christensen E.D., Harvald T., Jendresen M., Aggestrup S., Petersen G. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 1997. Vol. 12 (6). P. 880–884.
- Colin P., Jovenin N., Ganem G., Duhamel J., Oster J., Guichard F., Cretin J., Terrioux P., Brechot J., Morere J. Effect of paclitaxel-carboplatin (PC) consolidation chemotherapy after weekly PC concurrent chemoradiotherapy (CCR) for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC): 3-year definitive results of the B001-phase III GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (18S): 7112.
- Curran W.J.Jr., Paulus R., Langer C.J., Komaki R., Lee J.S., Hauser S., Movsas B., Wasserman T., Rosenthal S.A., Gore E., Machtay M., Sause W., Cox J.D. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103 (19). P.1452–1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.
- De Ruysscher D., Botterweck A., Dirx M., Pijls-Johannesma M., Wanders R., Hochstenbag M., Dingemans A.M.C., Bootsma G., Geraedts W., Simons J., Pitz C., Lambin P. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (1). P. 98–102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.
- De Ruysscher D., Faivre-Finn C., Nestle U., Hurkmans C.W., Le Pêchoux C., Price A., Senan S. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (36). P. 5301–5310. doi: 10.1200/JCO.2010.30.3271.
- De Ruysscher D., Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Facts, questions, prospects // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 55 (1). P. 1–9.
- De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L., Hochstenbag M., Boersma L., Wouters B., Lamminger G., Vansteenkiste J., Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (7). P. 1057–1063.
- DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B., Siegel R.L., Stein K.D., Kramer J.L., Alteri R., Robbins A.S., Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64 (4). P. 252–271. doi: 10.3322/caac.21235.
- Eberhardt W.E., De Ruysscher D., Weder W., Le Pêchoux C., De Leyn P., Hoffmann H., Westeel V., Stahel R., Felip E., Peters S.; Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26 (8). P. 1573–1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187.
- El Sharouni S.Y., Kal H.B., Battermann J.J. Accelerated Regrowth of Non-Small-Cell Lung Tumours after Induction Chemotherapy // *Br. J. Cancer*. 2003. Vol. 89. P. 2184–2189.
- Etiz D., Marks L.B., Zhou S.M., Bentel G.C., Clough R., Hernando M.L., Lind P.A. Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 53 (4). P. 835–846.
- Falk S.J., Girling D.J., White R.J., Hopwood P., Harvey A., Qian W., Stephens R.J.; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial // *BMJ*. 2002. Vol. 325 (7362). P. 465.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung.
- Galvin J.M., Ezzell G., Eisbrauch A., Yu C., Butler B., Xiao Y., Rosen I., Rosenman J., Sharpe M., Xing L., Xia P., Lomax T., Low D.A., Palta J.; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American Association of Physicists in Medicine. Implementing IMRT in clinical prac-

tice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicians in Medicine // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58 (5). P. 1616–1634.

36. *Gandara D.R., Chansky K., Albain K.S., Gaspar L.E., Lara P.N.Jr., Kelly K., Crowley J., Livingston R.* Long-Term Survival with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Docetaxel in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Southwest Oncology Group Study (S9504) // *Clin. Lung Cancer.* 2006. Vol. 8 (2). P. 116–121.

37. *Gaspar L.E.* Results of RTOG 0617 Reconsidered // *The ASCO Post.* 2015. Vol. 6. URL: <http://www.ascopost.com/issues/april-10,-2015/results-of-rtog-0617-reconsidered.aspx>.

38. *Geddes D.M.* The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth // *Br. J. Dis. Chest.* 1979. Vol. 73 (1). P. 1–17.

39. *Han J.Y., Park K., Kim S.W., Lee D.H., Kim H.Y., Kim H.T., Ahn M.J., Yun T., Ahn J.S., Suh C., Lee J.S., Yoon S.J., Han J.H., Lee J.W., Jo S.J., Lee J.S.* First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (10). P. 1122–1128. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456.

40. *Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C., McGarry R., Arseneau J., Ansari R., Reynolds C., Govindan R., Melnyk A., Fisher W., Richards D., Bruetman D., Anderson T., Chowhan N., Nattam S., Mantravadi P., Johnson C., Breen T., White A., Einhorn L.; Hoosier Oncology Group; US Oncology.* Phase III trial of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (35). P. 5755–5760. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7840.

41. *Harris J.P., Murphy J.D., Hanlon A.I., Le Q.T., Loo B.W.Jr., Diehn M.* A population based comparative effectiveness study of radiotherapy techniques in stage III non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. P. 872–884. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.010.

42. *Hasegawa M., Sone S., Takashima S., Li F., Yang Z.G., Maruyama Y., Watanabe T.* Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening // *Br. J. Radiol.* 2000. Vol. 73 (876). P. 1252–1259.

43. *Haslett K., Pöttgen C., Stuschke M., Faivre-Finn C.* Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2014. Vol. 6 (4). P. 328–335. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.06.

44. *Hatton M., Hill R., Morgan S., Wilson P., Atherton P., Dickson J., Murray K., Paul J.* Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy – Escalated Dose (CHART-ED): A Phase I study // 2014 NCRI Cancer Conference. URL: <http://conference.ncri.org.uk/abstracts/2014/abstracts/B274.html>.

45. *Hotta K., Matsuo K., Ueoka H., Kiura K., Tabata M., Tanimoto M.* Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (19). P. 3852–3859.

46. *Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.* Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.

47. *Jensen A.R., Mainz J., Overgaard J.* Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer // *Acta Oncol.* 2002. Vol. 41 (2). P. 147–152.

48. *Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L., Milisavljevic S.* Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer: a randomized study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15 (3). P. 893–900.

49. *Jung H., Kruger H.J., Brammer I., Zywiets F., Beck-Bornholdt H.P.* Cell population kinetics of the rhabdomyosarcoma R1H of the rat after single doses of X-rays // *Int. J. Radiat. Biol.* 1990. Vol. 57. P. 567–589.

50. *Kim J.J., Tannock I.F.* Repopulation of cancer cells during therapy: An important cause of treatment failure // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. Vol. 5 (7). P. 516–525.

51. *Koyi H., Hillerdal G., Branden E.* Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors // *Lung Cancer.* 2002. Vol. 35 (1). P. 53–57.

52. *Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E., Ruffie P., Martin M., Tarayre M., Lacombe-Terrier M.J., Douillard J.Y., Laplanche A.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients // *J. Natl. Cancer Inst.* 1991. Vol. 83 (6). P. 417–423.

53. *Liao Z.X., Komaki R.R., Thames Jr.H.D., Liu H.H., Tucker S.L., Mohan R., Martel M.K., Wei X., Yang K., Kim E.S., Blumenschein G., Hong W.K., Cox J.D.* Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. P. 775–781. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.032.

54. *Lieberman M., Lieberman D., Sampalis J.S., Mulder D.S.* Delays to surgery in non-small-cell lung cancer // *Can. J. Surg.* 2006. Vol. 49 (1). P. 31–36.

55. *Lievens Y., Nulens A., Gaber M.A., Defraene G., De Wever W., Stroobants S., Van den Heuvel F.; Leuven Lung Cancer Group.* Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a dose-escalation planning study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (1). P. 306–313. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.025.

56. *Lim E., Baldwin D., Beckles M., Duffy J., Entwistle J., Faivre-Finn C., Kerr K., Macfie A., McGuigan J., Padley S., Popat S., Screaton N., Snee M., Waller D., Warburton C., Win T.; British Thoracic Society; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland.* Guidelines on the radical management of patients with lung cancer // *Thorax.* 2010. Vol. 65 (Suppl. 3): iii1–27. doi: 10.1136/thx.2010.145938.

57. *Machtay M., Paulus R., Moughan J., Komaki R., Bradley J.E., Choy H., Albain K., Movsas B., Sause W.T., Curran W.J.* Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7 (4). P. 716–722.

58. *Mackillop W.J., Bates J.H., O'Sullivan B., Withers H.R.* The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34 (1). P. 243–250.

59. *Malaise E., Tubiana M.* Growth of the cells of an experimental irradiated fibrosarcoma in the C3H mouse // *C R Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 1966. Vol. 263. P. 292–295.

60. *Mauguen A., Le Pechoux C., Saunders M.I., Schild S.E., Turrisi A.T., Baumann M., Sause W.T., Ball D., Belani C.P., Bonner J.A., Zajusz A., Dahlberg S.E., Nankivell M., Mandrekar S.J., Paulus R., Behrendt K., Koch R., Bishop J.F., Dische S., Arriagada R., De Ruyscher D., Pignon J.P.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data metaanalysis // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (22). P. 2788–2797. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6677.

61. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpawaravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361 (10). P. 947–957.

62. *Myrdal G., Lambe M., Hillerdal G., Lamberg K., Agustsson Th., Stahle E.* Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer // *Thorax.* 2004. Vol. 59 (1). P. 45–49.

63. *O'Rourke N., Edwards R.* Lung cancer treatment waiting times and tumour growth // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* 2000. Vol. 12 (3). P. 141–144.

64. *Perez C.A., Stanley K., Grundy G., Hanson W., Rubin P., Kramer S., Brady L.W., Marks J.E., Perez-Tamayo R., Brown G.S., Concannon J.P., Rotman M.* Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group // *Cancer.* 1982. Vol. 50 (6). P. 1091–1099.

65. *Pijls Johannesma M.C.G., De Ruyscher D., Lambin P., Rutten I., Vansteenkiste J.F.* Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. (1). CD004700.

66. *Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A., von Pawel J., Krzakowski M., Ramlau R., Vynnychenko I., Park K., Yu C.T., Ganul V., Roh J.K., Bajetta E., O'Byrne K., de Marinis F., Eberhardt W., Goddemeier T., Emig M., Gatzemeier U.; FLEX Study Team.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9674). P. 1525–1531. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60569-9.

67. *Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., Leigh N., Mezger J., Archer V., Moore N., Manegold C.; BO17704 Study Group.* Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (9). P. 1804–1809. doi: 10.1093/annonc/mdq020.

68. *Rigas J.R., Kelly K.* Current treatment paradigms for locally advanced non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2 (Suppl. 2). P. 77–85.

69. *Robinson E., Mohilever J., Zidan J., Sapir D.* Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival // *Cancer.* 1984. Vol. 54. P. 1454–1460.

70. *Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terraza J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Arta A., Cortesi E., Rolfó C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia*

Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (3). P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.

71. Rowell N.P., O'Rourke N.P. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. (4): CD002140.

72. Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // *Radiother. Oncol.* 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.

73. Sause W., Kolesar P., Taylor S.I., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W. Jr., Byhardt R., Dar A.R., Turrisi A. 3rd. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group // *Chest.* 2000. Vol. 117 (2). P. 358–364.

74. Sause W.T., Scott C., Taylor S., Johnson D., Livingston R., Komaki R., Emami B., Curran W.J., Byhardt R.W., Turrisi A.T. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1995. Vol. 87 (3). P. 198–205.

75. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemegaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (21). P. 3543–3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.

76. Sher D.J., Koshy M., Liptay M.J., Fidler M.J. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base // *Cancer.* 2014. Vol. 120 (13). P. 2060–2068. doi: 10.1002/ncr.28677.

77. Stewart F.A., Dorr W. Milestones in normal tissue radiation biology over the past 50 years: from clonogenic cell survival to cytokine networks and back to stem cell recovery // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85 (7). P. 574–586. doi: 10.1080/09553000902985136.

78. Strom H.H., Bremnes R.M., Sundstrom S.H., Helbekkmo N., Aasebo U. How Do Elderly Poor Prognosis Patients Tolerate Palliative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Stage III? A Subset Analysis From a Clinical Phase III Trial // *Clin. Lung Cancer.* 2015. Vol. 16 (3). P. 183–192. doi: 10.1016/j.clcc.2014.08.005.

79. Szczepanski L., Trott K.R. Post-irradiation proliferation kinetics of a serially transplanted murine adenocarcinoma // *Br. J. Radiol.* 1975. Vol. 48 (567). P. 200–208.

80. Turrisi A.T., Kim K., Sause W. et al. Observations after 5 year follow-up of intergroup trial 0096: 4 cycles of cisplatin(p) etoposide (e) and concurrent 45 Gy thoracic radiotherapy (TRT) given in daily (QD) or twice-daily fractions followed by 25 Gy PCI. survival differences and patterns of failure (Meeting abstract) // *ASCO Ann. Meeting*, 1998. Abstr. 1757.

81. Unkelbach J., Craft D., Salari E., Ramakrishnan J., Bortfeld T. The dependence of optimal fractionation schemes on the spatial dose distribution // *Phys. Med. Biol.* 2013. Vol. 58. P. 159–167. doi: 10.1088/0031-9155/58/1/159.

82. van Baardwijk A., Reymen B., Wanders S., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Peters F., Lambin P., De Ruysscher D. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. P. 2339–2346. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.014.

83. van Baardwijk A., Wanders S., Boersma L., Borger J., Ollers M., Dingemans A.M., Bootsma G., Geraedts W., Pitz C., Lunde R., Lambin P., De Ruysscher D. Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (8). P. 1380–1386. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7221.

84. Veldeman L., Madani I., Hulstaert F., De Meerleer G., Mareel M., De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 367–375. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70098-6.

85. Vinod S.K., Wai E., Alexander C., Tyldesley S., Murray N. Stage III non-small-cell lung cancer: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7 (7). P. 1155–1163. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824fea07.

86. Visbal A.L., Leigh N.B., Feld R., Shepherd F.A. Adjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer // *Chest.* 2005. Vol. 128. P. 2933–2943. doi: 10.1378/chest.128.4.2933.

87. Wang L., Correa C.R., Hayman A.J., Zhao L., Cease K., Brenner D., Arenberg D., Curtis J., Kalemkerian G.P., Kong F.M. Time to Treatment in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P. 790–795. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.039.

88. Willner J., Baier K., Caragiani E., Tschammler A., Flentje M. Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 52 (2). P. 382–389.

89. Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C., Cormier Y., Goss G., Inculter R., Vallieres E., Fry W., Bethune D., Ayoub J., Ding K., Seymour L., Graham B., Tsao M.S., Gandara D., Kesler K., Demmy T., Shepherd F.; *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators*. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 2589–2597.

90. Withers H. R., Taylor J.M., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy // *Acta Oncol.* 1988. Vol. 27 (2). P. 131–146.

91. Yom S.S., Liao Z., Liu H.H., Tucker S.L., Hu C.S., Wei X., Wang X., Wang S., Mohan R., Cox J.D., Komaki R. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (1). P. 94–102.

Received 17.12.15.
Accepted 10.02.16.

ABOUT THE AUTHORS

Solovyeva Ekaterina P., Postgraduate, Department of Diagnostics, Radiotherapy and Clinical Oncology, Northern State Medical University; Physician, Department of Chemotherapy, Arkhangelsk clinical Oncological Dispensary (Arkhangelsk, Russia). E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. SPIN-код: 8782-6836.

Valkov Mikhail Yu., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Diagnostics, Radiotherapy and Clinical Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). E-mail: m_valkov@mail.ru. SPIN-код: 8608-8239.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests