

# Продолжительность жизни радикально оперированных больных немелкоклеточным раком лёгкого: по результатам 8-летнего наблюдения в онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина

\*Т. А. БОГУШ<sup>1</sup>, Е. А. РУКАВИШНИКОВА<sup>1,2</sup>, А. А. БАШАРИНА<sup>1</sup>,  
Е. А. БОГУШ<sup>1,3</sup>, В. Ю. КИРСАНОВ<sup>3</sup>, С. Д. КОЛОМИЙЦЕВ<sup>1</sup>,  
А. Б. РАВЧЕЕВА<sup>1</sup>, Н. О. ВИХЛЯНЦЕВА<sup>1</sup>, В. С. КОСОРУКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Survival Outcomes in Patients after Radical Surgery for Non-Small Lung Cancer: an 8-year Study at N. N. Blokhin Cancer Research Center

\*TATYANA A. BOGUSH<sup>1</sup>, EKATERINA A. RUKAVISHNIKOVA<sup>1,2</sup>, ANNA A. BASHARINA<sup>1</sup>,  
ELENA A. BOGUSH<sup>1,3</sup>, VLADISLAV E. KIRSANOV<sup>3</sup>, SERGEY D. KOLOMIYTSEV<sup>1</sup>,  
ANNA B. RAVCHEEVA<sup>1</sup>, NADEZHDA O. VIKHLYANTSEVA<sup>1</sup>, VYACHESLAV S. KOSORUKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Резюме

При исследовании 125 радикально оперированных больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) выявлены характерные для этого заболевания клиничко-анамнестические характеристики. Основную долю больных НМРЛ составили курильщики (73%), при этом мужчины болели значительно чаще, чем женщины (80% vs 20%). Пациенты разного пола различались по гистологическому типу опухоли: плоскоклеточный рак характерен для пациентов мужского пола (70%), тогда как у женщин преобладала аденокарцинома (80%). Заключают, что описанные структура и ассоциация болезни с клинически значимыми характеристиками НМРЛ сопоставимы с данными литературы, что указывает на отсутствие значимых изменений и новых закономерностей за последние 8 лет. Показатели выживаемости радикально оперированных больных с НМРЛ также оказались близкими к выявленным ранее в других исследованиях. Установлены различия в выживаемости больных в зависимости от стадии заболевания, статуса курения и гистологического типа опухоли: более благоприятный прогноз при меньшей распространённости болезни, у некурящих пациентов по сравнению с курильщиками и при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным НМРЛ. Показана гетерогенность группы больных, переживших 5 лет после хирургического лечения, которая включала не только пациентов с начальной I стадией болезни, но и с распространённой II и даже III стадией заболевания. И наконец, продемонстрировано отсутствие гендерных различий в общей выживаемости больных с НМРЛ, что отличается от данных литературы о лучшей выживаемости пациенток женского пола по сравнению с мужчинами. Авторы предполагают, что этот результат может указывать на появление в российской популяции факторов, улучшающих течение болезни у мужчин или неблагоприятно влияющих на заболевание у женщин.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгкого; статус курения; гендерные различия; гистологический тип; выживаемость

**Для цитирования:** Богущ Т.А., Рукавишникова Е.А., Башарина А.А., Богущ Е.А., Кирсанов В.Ю., Коломийцев С.Д., Равчеева А.Б., Вихлянцев Н.О., Косоруков В.С. Продолжительность жизни радикально оперированных больных немелкоклеточным раком лёгкого: по результатам 8-летнего наблюдения в онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 1–2: 38–46. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-38-46.

**Abstract**

In the study of 125 patients after radical surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC), distinctive clinicopathological parameters of this disease were found. Thus, the majority of patients with NSCLC were smokers (73%), men had significantly higher rate of the disease than women (80% vs 20%). Patients of different sex varied by the tumor histological type: squamous cell carcinoma was characteristic of male patients (70%), while adenocarcinoma predominated in women (80%). Authors conclude that the described incidence patterns and the association of NSCLC with significant clinical features are comparable with the literature data, which indicates the absence of significant changes over the past 8 years. Survival rates of the patients after radical surgery for NSCLC also coincided with results of the previous studies. Overall survival rate varied by the stage of the disease, smoking status, and the tumor histological type: patients with earlier stage at diagnosis, never-smokers and patients with adenocarcinoma rather than squamous cell carcinoma were associated with a more favorable prognosis. The heterogeneity of the patients who survived 5 years after surgical treatment was shown: the group included patients not only with stage I of the disease, but also with more advanced II and even III stages of the disease. Finally, the absence of gender differences in the overall survival of the patients with NSCLC was demonstrated; this fact differs from the literature data on the better survival of female patients compared to men. The authors suggest that the result may indicate the emergence of factors in the Russian population that improve the course of disease in men or adversely affect the disease in women.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; smoking status; gender differences; histological type; survival rate

**For citation:** Bogush T.A., Rukavishnikova E.A., Basharina A.A., Bogush E.A., Kirsanov V.E., Kolomyitsev S.D., Ravcheeva A.B., Vikhlyantseva N.O., Kosorukov V.S. Survival outcomes in patients after radical surgery for non-small lung cancer: an 8-year study at N. N. Blokhin Cancer Research Center. *Antibiot i Khimioter.* 2021; 66: 1–2: 38–46. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-38-46.

**Введение**

В 2020 г. в мире было зарегистрировано более 2,2 млн (2 206 771) новых случаев рака лёгкого. Данное заболевание заняло второе после рака молочной железы место по распространённости среди злокачественных новообразований. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости составили 31,5 и 14,6 на 100 тыс. населения для мужчин и женщин, соответственно [1].

Заболеваемость раком лёгкого сильно варьирует в различных регионах мира, и разница в показателях может достигать 20 раз [2]. Особенности заболеваемости наиболее вероятно отражают фазу так называемой «табачной эпидемии» в разных странах [3, 4]. Несмотря на глобальный рост заболеваемости и смертности от рака лёгкого, в ряде стран Северной Америки и Европы отмечается стабильное снижение показателей среди мужского населения [2]. В отличие от тенденции к снижению, наблюдаемой у мужчин, женская заболеваемость раком лёгкого в большинстве Европейских стран продолжает расти [5]. Стабильное уменьшение заболеваемости среди женского населения наблюдается лишь в США [6].

Тренды по заболеваемости раком лёгкого в России в целом соответствуют таковым в развитых странах и характеризуются снижением как среди мужского, так и среди женского населения [7, 8]. Стоит отметить, что распространённость курения и употребления табака в России в последние годы также уменьшается [9].

Наиболее распространённой формой рака лёгкого является немелкоклеточный рак (НМРЛ) [10]. Это тяжёлое, агрессивное, часто непредсказуемое по течению заболевание, результаты лечения которого нельзя признать удовлетворительными [11]. Хирургическое лечение остаётся важнейшим первым и часто наиболее эффектив-

ным методом лечения НМРЛ, и хирургическая техника в большинстве ведущих клиник мира достигла своих вершин не только в смысле виртуозности хирургов, но и их технической оснащённости [12].

Наряду с этим, как и при других онкологических заболеваниях, развивается консервативное лечение НМРЛ. Это — лучевая терапия, классические цитостатики, таргетные препараты, а также их комбинации. Интенсивно развивается молекулярное фенотипирование опухолей, направленное на персонализацию лекарственной терапии каждого больного [13, 14]. И это путь, который проходят врачи и учёные всего мира.

Тем не менее, результаты лечения НМРЛ по-прежнему часто остаются неудовлетворительными и правильность движения вперед, как нам кажется, необходимо контролировать путём популяционного мониторинга конечного результата — продолжительности жизни пациентов. Это, наряду с качеством жизни, является конечной оценочной точкой эффективности лечения пациентов с любым онкологическим заболеванием.

Для такого рода исследования НМРЛ является адекватной нозологической формой, так как наряду с глубокими эпидемиологическими знаниями о заболеваемости, широкая распространённость НМРЛ делает возможным формирование достаточных для проведения анализа групп сравнения. Что касается влияния клинико-анамнестических характеристик на агрессивность течения НМРЛ — это хорошо известные и общепризнанные факты.

Учитывая сказанное, целью настоящего исследования явилась оценка продолжительности жизни радикально оперированных больных НМРЛ, проходивших лечение в онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина Министерства Здравоохранения Российской Федерации в течение 8 лет.

## Материал и методы

В исследование были включены 125 больных с верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), радикально оперированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2018 гг. Изучены истории болезни и амбулаторные карты больных. Все пациенты получили адъювантное лечение — лучевую терапию и/или химиотерапию с использованием классических цитостатиков или таргетных препаратов, а также разные комбинации этих методов лечения.

Статистический анализ результатов проведён с помощью программы GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, San Diego CA, USA). Критерий хи-квадрат использовали для оценки статистической значимости различий в категориальных переменных, таких как статус курения, гистологический тип опухоли и пол. Корреляция между различными клинико-анамнестическими характеристиками и общей выживаемостью оценена с помощью кривых выживаемости Каплана–Майера (логранк тест и обобщённый тест Вилкоксона–Гехана) и регрессионной модели Кокса. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На основании анализа данных историй болезни все пациенты, включённые в исследование, были охарактеризованы по возрасту, полу, статусу курения, стадии заболевания, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли. Полученные клинико-анамнестические характеристики приведены в табл. 1.

Средний возраст пациентов по группе в целом составил 60 лет (разброс — от 35 до 82 лет), при этом средний возраст пациентов мужского и женского пола был приблизительно одинаковым — 61 год (разброс — от 35 до 82 лет) и 58 лет (разброс — от 37 до 73 лет), соответственно.

В исследованной когорте пациенты мужского пола встречались в четыре раза чаще, чем женского: 100 мужчин vs 25 женщин (соответственно, 80% vs 20%).

Статус курения удалось установить для 104 пациентов. Среди них 76 человек (73,1%) оказались курильщиками, а 28 (26,9%) — не курили.

Из 125 включённых в исследование больных 26 человек (20,8%) составили группу с I стадией заболевания, 51 больной (40,8%) — со II стадией, 42 (33,6%) — с III стадией и у 6 пациентов (4,8%) была диагностирована IV стадия НМРЛ.

Преобладающей гистологической формой НМРЛ оказался плоскоклеточный рак, частота диагностирования которого была в полтора раза выше по сравнению с аденокарциномой: 75 vs 50 случаев (соответственно, 60% vs 40%).

Морфологическая дифференцировка опухоли диагностирована у 103 из 125 включённых в исследование больных. По степени морфологической дифференцировки опухоли больные распределились следующим образом: высоко- и умеренно-дифференцированные (G1 и G2, соответственно) опухоли выявлены у 63 больных (51,6%), а низко-дифференцированные и недифференцированные (G3/G4) новообразования — у 36 пациентов (28,8%).

Частота встречаемости плоскоклеточного НМРЛ у пациентов мужского пола в 3,5 раза превысила аналогичный показатель у женщин (70% vs 20%), а аденокарцинома лёгкого, наоборот, у пациенток женского пола диагностирована в 2,7 раза чаще ( $p < 0,001$ ).

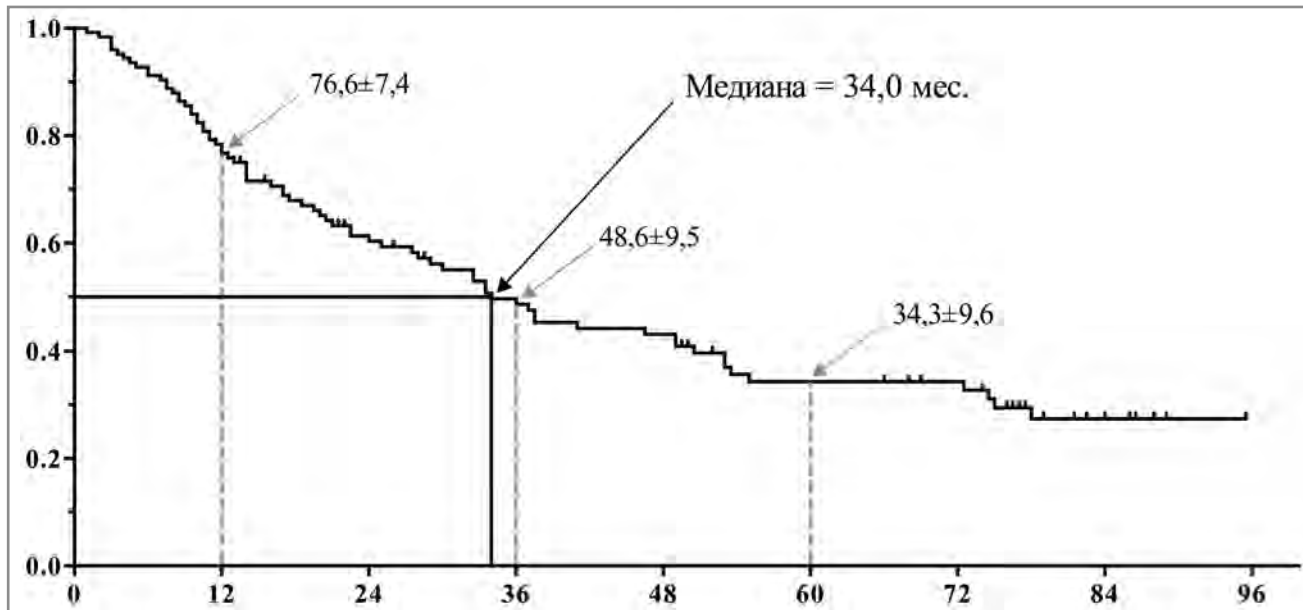
Гендерные различия выявлены и в статусе курения больных НМРЛ. Доля курильщиков

**Таблица 1.** Клинические характеристики больных НМРЛ, включённых в исследование  
**Table 1.** Clinical characteristics of NSCLC patients included in the study

Группы сравнения	Вся выборка (n=125)	Мужчины (n=100)	Женщины (n=25)
Средний возраст (годы)	60 [35–82] <sup>1</sup>	61 [35–82] <sup>1</sup>	58 [37–73] <sup>1</sup>
<b>Статус курения<sup>2</sup></b>			
Курильщики	76 (73,1%)	73 (86,9%)	3 (15,0%)
Не курят	28 (26,9%)	11 (13,1%)	17 (85,0%)
<b>Стадия заболевания</b>			
I	26 (20,8%)	21 (21,0%)	5 (20,0%)
II	51 (40,8%)	39 (39,0%)	12 (48,0%)
III	42 (33,6%)	37 (37,0%)	5 (20,0%)
IV	6 (4,8%)	3 (3,0%)	3 (12,0%)
<b>Гистологический тип опухоли</b>			
Аденокарцинома	50 (40,0%)	30 (30,0%)	20 (80,0%)
Плоскоклеточный рак	75 (60,0%)	70 (70,0%)	5 (20,0%)
<b>Степень морфологической дифференцировки опухоли<sup>3</sup></b>			
G1/G2	65 (63,1%)	56 (62,2%)	9 (69,2%)
G3/G4	38 (36,9%)	34 (37,8%)	4 (30,8%)

**Примечание.**  $n$  — число больных в группах; <sup>1</sup> — в квадратных скобках указан разброс значений; <sup>2</sup> — статус курения установлен для 104 пациентов; <sup>3</sup> — морфологическая дифференцировка определена у 103 пациентов: G1/G2 — высокодифференцированные и умереннодифференцированные опухоли, G3/G4 — низкодифференцированные и недифференцированные опухоли.

**Note.**  $n$  — number of patients; <sup>1</sup> — range of values is indicated in square brackets; <sup>2</sup> — smoking status was determined for 104 patients; <sup>3</sup> — histological grade was determined for 103 patients: G1/G2 — well-differentiated and moderately differentiated tumors, G3/G4 — poorly differentiated and undifferentiated tumors.



**Рис. 1.** Кривая выживаемости радикально оперированных больных НМРЛ по результатам 8-летнего наблюдения в онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина ( $n=125$ ).

**Примечание.** По оси абсцисс — время наблюдения (мес.). По оси ординат — доля выживших пациентов. Цифрами на рисунке обозначены показатели однолетней, трёхлетней и пятилетней выживаемости.

**Fig. 1.** Overall survival of patients after radical surgery for NSCLC, based on the results of an 8-year follow-up at N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Federation ( $n=125$ ).

**Note.** Horizontal axis — follow-up time (in months). Vertical axis — proportion of patients who survived. Numbers in the figure indicate one-year, three-year and five-year survival rates.

среди мужчин была почти в шесть раз выше, чем у женщин: 86,9% vs 15,0%, соответственно ( $p<0,001$ ).

Таким образом, согласно полученным результатам, среди пациентов с НМРЛ прослеживаются основные закономерности, неоднократно отмеченные для этого заболевания во многих исследованиях [6, 15–17].

Это, прежде всего, неодинаковая распространённость заболевания среди женщин и мужчин. Мужчины болеют НМРЛ значительно чаще по сравнению с женщинами (в соотношении 4:1). Среди больных НМРЛ основную долю составили курильщики (в соотношении с некурящими 2,7:1). Курящими пациентами с диагнозом НМРЛ в подавляющем большинстве случаев оказались мужчины (в соотношении с женщинами 24,3:1).

И наконец, выявлена характерная для НМРЛ частота встречаемости разных гистологических форм опухолей с чёткими гендерными различиями. В исследованной выборке плоскоклеточный НМРЛ встречался чаще, чем аденокарцинома (в соотношении 1,5:1), и преимущественно у мужчин (в соотношении с пациентками женского пола 3,5:1).

Проведённый анализ продемонстрировал также, что по-прежнему НМРЛ у подавляющего числа заболевших (более чем в 70% случаев) выявляется на распространённых стадиях заболевания — на II и III стадиях.

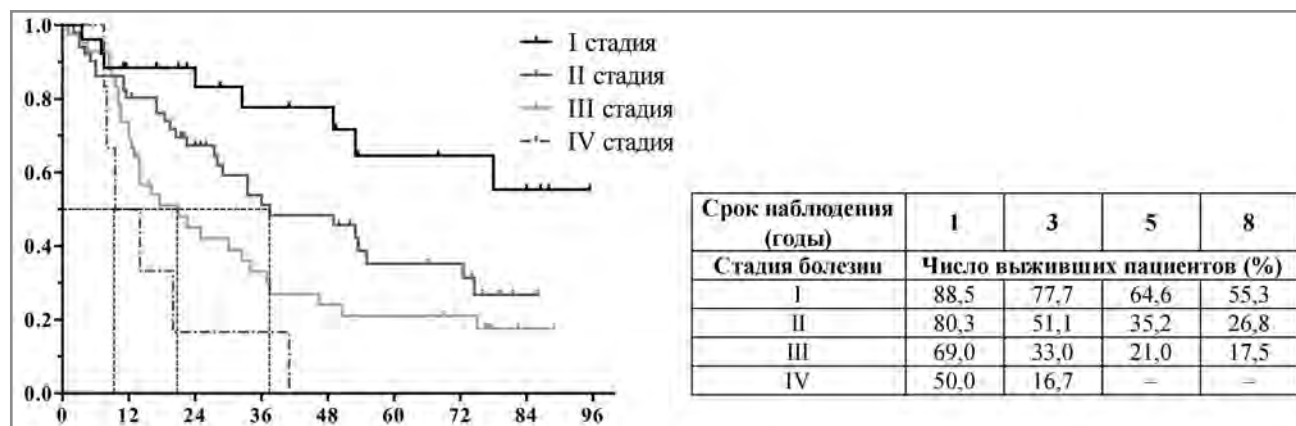
Сказанное позволяет заключить, что структура НМРЛ и ассоциация болезни с разными клинико-анамнестическими характеристиками сопоставимы с данными литературы в России и мире [6, 8, 11, 17].

#### **Анализ выживаемости пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ)**

Согласно данным 8-летнего наблюдения, медиана общей выживаемости радикально оперированных больных НМРЛ составила 34,0 мес., однолетняя выживаемость —  $76,6\pm7,4\%$ , трёхлетняя —  $48,6\pm9,5\%$ , пятилетняя —  $34,3\pm9,6\%$  (рис. 1).

Общая пятилетняя выживаемость в исследованной группе пациентов оказалась близкой к описанной ранее в других российских исследованиях, где данный показатель составил 42,0% [16, 18].

К концу 5-летнего наблюдения после хирургической операции из 125 пациентов, включённых в исследование, живы оказались 25 человек. Среди них I, II и III стадии заболевания были диагностированы, соответственно, у 8, 10 и 7 пациентов. Иными словами, эта группа больных с благоприятным прогнозом была разнородной и включала не только пациентов с начальной I стадией болезни, но и распространённую II и даже III стадии заболевания. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости не только клинического, но и молекулярного прогнозирования агрессивности течения болезни.



**Рис. 2. Кривые выживаемости больных НМРЛ при разных стадиях болезни.**

**Примечание.** По оси абсцисс — время наблюдения после хирургической операции (мес.). По оси ординат — доля выживших пациентов. Пунктирные линии на рисунке — медианы продолжительности жизни при сроке наблюдения 96 мес. В таблице представлено число выживших больных на разные сроки наблюдения.

**Fig. 2. Overall survival curves of NSCLC patients at different stages of the disease.**

**Note.** Horizontal axis – follow-up time after surgery (in months). Vertical axis – proportion of patients who survived. Dotted lines indicate median survival times at 96 month of the follow-up. The table demonstrates number of patients surviving at different follow-up periods.

При подгрупповом анализе выживаемости больных НМРЛ в зависимости от стадии заболевания получены следующие результаты (рис. 2).

Пятилетняя выживаемость среди больных с I стадией болезни составила  $64,6 \pm 22,3\%$ , со II стадией —  $35,2 \pm 15,7\%$  и с III стадией —  $21,0 \pm 13,5\%$ . Прогностически крайне неблагоприятную группу составили больные с IV стадией заболевания, все из которых умерли к 41 мес. наблюдения.

Медианы выживаемости пациентов при II, III и IV стадиях заболевания составили 37,5; 21,0 и 11,8 мес., соответственно. К концу срока наблюдения в группе пациентов с I стадией болезни медиана выживаемости не достигнута.

Парное сравнение кривых выживаемости больных при разных стадиях болезни (табл. 2) показало, что общая выживаемость больных с I стадией была статистически значимо выше, чем при распространенных II ( $p=0,032$ ) и III ( $p<0,001$ ) стадиях болезни. Группы пациентов при II и IV стадиях заболевания также статистически значимо различались по выживаемости ( $p=0,004$ ). Несмотря на то, что при сравнении общей выживаемости между пациентами при II vs III, а также при III vs IV стадиях болезни статистическая значимость различий не достигнута, на рис. 2 видно, что после 12 мес. после хирургической операции кривые выживаемости не пересекаются на протяжении всего срока наблюдения.

Различия между подгруппами подтверждают данные, приведенные в таблице на рис.2: на все сроки наблюдения количество выживших пациентов уменьшается при увеличении стадии болезни в ряду  $I > II > III > IV$ . Различия в выживаемости при разных стадиях болезни отчетливо видны уже через год после хирургического лечения, а с

увеличением срока наблюдения они становятся всё более очевидными.

Так, трёхлетняя выживаемость при I стадии НМРЛ оказалась выше, чем при II стадии в 1,5 раза, и в 2,4 раза выше, чем при III стадии болезни. К концу 8-летнего срока наблюдения выживаемость при I стадии была выше данного показателя при II стадии НМРЛ уже в 2 раза, а разница между показателями выживаемости при I и III стадиях болезни увеличилась до 3,2 раз.

Полученные данные соответствуют многочисленным исследованиям, доказывающим значимость стадии опухолевого процесса в качестве прогностического фактора выживаемости больных НМРЛ [19, 20]. В целом, при меньшей распространённости заболевания прогноз, оцененный по продолжительности общей выживаемости, более благоприятный.

Помимо стадии заболевания, к прогностическим факторам выживаемости относится также курение [21–23]. В нашем исследовании (рис. 3, а) из 104 пациентов, для которых установлен статус курения, некурящие пациенты ( $n=28$ ) продемонстрировали лучшие показатели выживаемости, по сравнению с курильщиками ( $n=76$ ). Медиана выживаемости в группе никогда не куривших больных не достигнута, а у курильщиков показатель составил 33,5 мес. (рис. 3, а). Несмотря на то что различие между группами реализуется только на уровне тенденции ( $p=0,064$ ), кривые на рис. 3, а отчетливо демонстрируют, что различие реально существует, так как на всех сроках наблюдения кривые стабильно расходятся. Если согласиться с такой трактовкой, можно утверждать, что вероятность умереть в группе курильщиков более чем в полтора раза выше по сравнению с некурящими

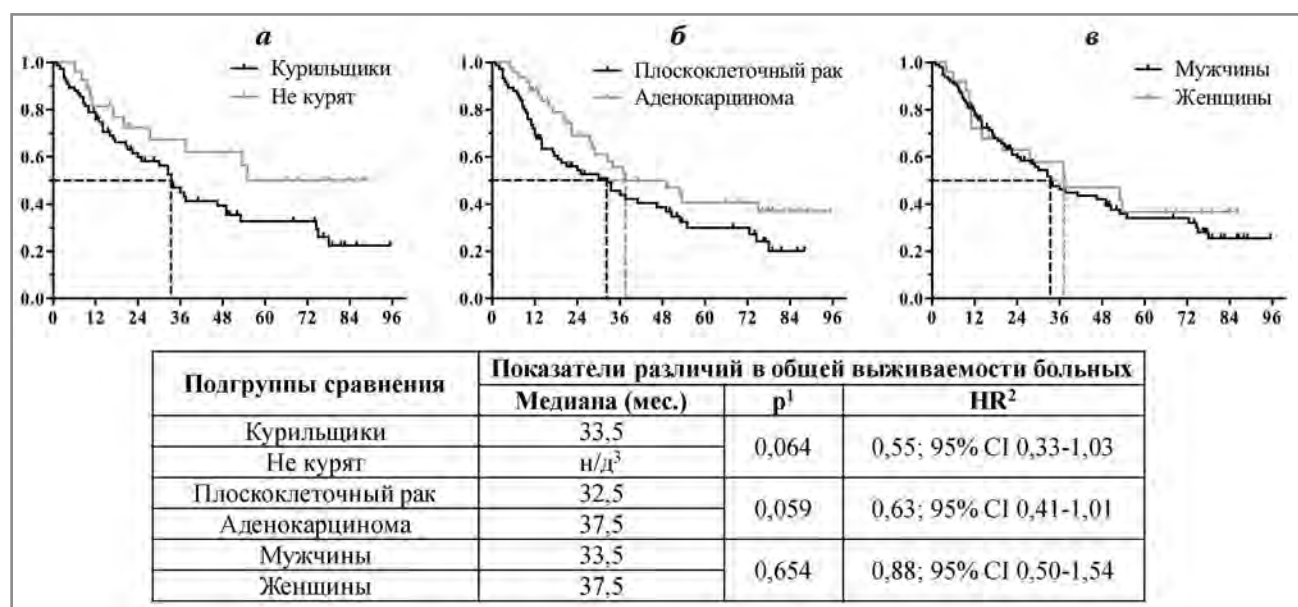
**Таблица 2.** Результаты анализа общей выживаемости больных НМРЛ при разных стадиях болезни  
**Table 2.** Results of overall survival of NSCLC patients at different stages of the disease

Группы сравнения	Статистические показатели различий в общей выживаемости больных при разных стадиях НМРЛ	
	$p^*$	HR**
I vs II	0,032	0,44; 95% CI 0,25–0,93
I vs III	<0,001	0,28; 95% CI 0,17–0,59
I vs IV	<0,001	0,16; 95% CI 0,01–0,16
II vs III	0,059	0,63; 95% CI 0,36–1,01
II vs IV	0,004	0,30; 95% CI 0,03–0,48
III vs IV	0,094	0,49; 95% CI 0,12–1,16

**Примечание.**  $p^*$  — статистическая значимость, рассчитанная логранк тестом (полужирным шрифтом выделены значения, достигшие статистической значимости); HR\*\* — соотношение рисков смерти в группах сравнения; CI — доверительный интервал.

**Note.**  $p$  — statistical significance determined by the log-rank test (bold text indicates statistically significant  $p$ -values);

\*\* HR — the ratio of the estimated mortality rates in comparison groups; CI — confidence interval.



**Рис. 3.** Кривые общей выживаемости больных НМРЛ в подгруппах, различающихся по статусу курения (а), гистологическому типу опухоли (б) и полу (в).

**Примечание.** По оси абсцисс — время наблюдения после хирургической операции (мес.). По оси ординат — доля выживших пациентов. Пунктирными линиями на графиках обозначены медианы выживаемости для каждой кривой. <sup>1</sup> — значимость различий, рассчитанная логранк тестом; <sup>2</sup> — соотношение рисков смерти и 95% доверительный интервал (CI); <sup>3</sup> — не достигнута.

**Fig. 3.** Overall survival curves of NSCLC patients according to smoking status (a), histological type of a tumor (b), and sex (c).

**Note.** Horizontal axis — follow-up time after surgery (in months). Vertical axis — proportion of patients who survived. Dotted lines indicate median survival times for each curve. <sup>1</sup> — significance of the difference determined by the log-rank test; <sup>2</sup> — ratio of the estimated mortality rates and 95% confidence interval; <sup>3</sup> — median survival not reached.

пациентами (HR=0,58; 95% CI 0,40–1,01). Иными словами, по результатам проведённого анализа курение является неблагоприятным фактором, прогнозирующим меньшую продолжительность жизни больных с НМРЛ по сравнению с некурящими пациентами.

Гистологический тип опухоли также относится к прогностическим характеристикам агрессивности НМРЛ, хотя в некоторых работах и выявляется независимость этих параметров

[24]. В нашем исследовании при сравнении кривых выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли показано, что медиана общей выживаемости пациентов с аденокарциномой ( $n=50$ ) выше, чем у больных с плоскоклеточным раком ( $n=75$ ) — 37,5 vs 32,5 мес., соответственно (рис. 3, б). При анализе результатов логранк тестом различия выявлены на уровне тенденции ( $p=0,059$ ), при этом вероятность умереть у пациентов с аденокарциномой оказалась

в полтора раза ниже, чем у больных с плоскоклеточным НМРЛ (HR=0,64; 95% CI 0,41–1,01). Однако важно заметить, что проверка различий в общей выживаемости между больными с аденокарциномой и плоскоклеточным НМРЛ с использованием обобщённого теста Вилкоксона–Гехана, в котором вес смерти от заболевания выше на начальных этапах наблюдения, различия достигли статистической значимости ( $p=0,034$ ).

При оценке гендерной значимости в прогнозе НМРЛ состав выборки включённых в исследование больных не позволил сформировать подгруппы сравнения, различающиеся только по полу пациентов. Во-первых, число мужчин в четыре раза превысило число женщин в исследованной когорте, что согласуется с хорошо известной гендерной структурой НМРЛ. Во-вторых, среди женщин в исследованной когорте пациентов отмечено преобладание характеристик, относящихся к благоприятным прогностическим факторам: большинство пациенток (85,0%) не курили, у большинства (80,0%) — диагностирована аденокарцинома.

Однако, несмотря на преобладание благоприятных прогностических факторов у женщин, анализ кривых выживаемости показал, что пациенты мужского и женского пола не отличаются по общей выживаемости (рис. 3, в): медианы выживаемости составили, соответственно, 33,5 и 37,5 мес. ( $p=0,65$ ; HR=0,88; 95% CI 0,50–1,54). Этот факт отличается от описанных в литературе данных о том, что больные женского пола с диагнозом НМРЛ характеризуются лучшими показателями выживаемости по сравнению с мужчинами [25].

## Заключение

Суммировать полученные результаты можно следующим образом. При исследовании 125 радикально оперированных больных немелкоклеточным раком лёгкого нам удалось выявить характерные для этого заболевания закономерности в распространённости определённых клинико-анамнестических характеристик. Так, основную долю больных НМРЛ составили курильщики, при этом мужчины болели значительно чаще, чем женщины. Пациенты разного пола различались по гистологическому типу опухоли: плоскоклеточный рак характерен для пациентов мужского пола, тогда как у женщин преобладала аденокарцинома. Сказанное позволяет заключить, что описанные в настоящем исследовании структура НМРЛ и ассоциация болезни с клинически значимыми характеристиками заболевания сопоставимы с данными литературы в России и мире [6, 8, 11, 17] и констатировать отсутствие значимых изменений и новых закономерностей за последние 8 лет.

При анализе выживаемости радикально оперированных больных с НМРЛ показано, что показатели также оказались близкими к выявленным ранее в других исследованиях [15, 17]. Установлены различия в выживаемости больных НМРЛ в зависимости от стадии заболевания, статуса курения и гистологического типа опухоли. Конкретно, по показателю продолжительности общей выживаемости прогноз более благоприятный при меньшей распространённости заболевания, у некурящих пациентов по сравнению с курильщиками и при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным НМРЛ.

Интерес вызывают данные о гетерогенности группы больных, переживших 5 лет после хирургического лечения, которая включала не только пациентов с начальной I стадией болезни, но и с распространённой — II и даже III стадией заболевания. Это важное наблюдение подчёркивает необходимость не только клинического, но и молекулярного прогнозирования агрессивности течения болезни. Более того, считаем, что опухоли «долгожителей», переживших по крайней мере 5 лет после хирургического вмешательства, должны быть «объектом» наиболее тщательного многопараметрического молекулярного фенотипирования, в том числе с привлечением полногеномного секвенирования.

И наконец, важным представляется выявленное в настоящем исследовании отсутствие гендерных различий в общей выживаемости больных с НМРЛ. Как упоминалось выше, это наблюдение отличается от описанных в литературе данных о том, что больные женского пола с диагнозом НМРЛ характеризуются лучшими показателями выживаемости по сравнению с мужчинами [25]. Дать однозначную трактовку этому факту на данном этапе трудно. Возможно, это отражает некую особенность случайной выборки больных, включённых в настоящее исследование. Но, с другой стороны, этот неожиданный результат может быть указанием, что в российской популяции в «игру» вступили какие-то пока неизвестные факторы, которые могут или способствовать улучшению течения болезни у мужчин, или неблагоприятно влиять на заболевание у женщин. Надеемся, что первое предположение более реалистично. В любом случае, это и может являться причиной почти идентичности общей выживаемости больных НМРЛ мужского и женского пола, продемонстрированной в настоящем исследовании.

**Исследование выполнено в рамках темы НИР: «Разработка и оценка клинической значимости новой технологии молекулярного прогнозирования резистентности и агрессивности злокачественных эпителиальных новообразований» (Рег. № AAAA-A20-120020500021-1).**

Т. А. Богуш, Е. А. Рукавишников — авторы внесли равный вклад в опубликованную статью.

T. A. Bogush, E. A. Rukavishnikova — contributed equally to this work.

## Литература/References

- World Health Organization [Internet]. Cancer fact sheets, lung cancer. 2020 [cited 2021 Jan 11]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492
- Alberg A.J., Brock M.V., Ford J.G., Samet J.M., Spiwack S.D. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143 (5 Suppl): e1S–e29S. doi:10.1378/chest.12-2345
- Thun M., Peto R., Boreham J., Lopez A.D. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*. 2012; 21 (2): 96–101. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050294
- Lortet-Tieulent J., Renteria E., Sharp L., Weiderpass E., Comber H., Baas P., Bray F., Coebergh J.W., Soerjomataram I. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (9): 1144–1163. doi:10.1016/j.ejca.2013.10.014
- Bade B.C., Dela Cruz C.S. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020; 41 (1): 1–24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
- Carioli G., Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F., Boffetta P., Negri E., La Vecchia C. Cancer mortality and predictions for 2018 in selected Australasian countries and Russia. *Ann Oncol*. 2019; 30 (1): 132–142. doi:10.1093/annonc/ndy489
- Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака лёгкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 21: 3: 3–13. [Mukeria A.F., Zaridze D.G. Lung cancer epidemiology and prevention. *Vestnik RONTs im. NN Blokhina RAMN*. 2010; 21 (3): 3–13. (in Russian)]
- Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016. Наркология. 2017; 16: 7: 8–12. [Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O. Global survey of the adult population on tobacco consumption in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016. *Narkologiya*. 2017; 16 (7): 8–12. (in Russian)]
- Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25 (3): 447–468. doi:10.1016/j.soc.2016.02.003
- Duma N., Santana-Davila R., Molina J.R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94 (8): 1623–1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013
- Tandberg D.J., Tong B.C., Ackerson B.G., Kelsey C.R. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer*. 2018; 124 (4): 667–678. doi:10.1002/cncr.31196
- Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553 (7689): 446–454. doi:10.1038/nature25183
- Brainard J., Farver C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era. *Mod Pathol*. 2019; 32 (Suppl 1): 16–26. doi:10.1038/s41379-018-0156-x
- Cheng T.Y., Cramb S.M., Baade P.D., Youlten D.R., Nwogu C., Reid M.E. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities,

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

- and tumor characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016; 11 (10): 1653–1671. doi:10.1016/j.jtho.2016.05.021
- Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака лёгкого. Пульмонология. 2008; 4: 5–17. [Trakhtenberg A.M., Kolbanov K.I., Sedykh S.A. Character features of diagnosis and treatment of lung carcinoma. *Pul'monologiya* 2008; (4): 5–17. (in Russian)]
  - Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3s): 54–92. [Aksel' E.M., Davydov M.I. Zabolevaemost' zlokachestvennymi novoobrazovaniyami naseleniya Rossii i stran SNG v 2008 g. *Vestnik RONTs im. NN Blokhina RAMN* 2011; 22 (3s): 54–92. (in Russian)]
  - Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Рябов А.Б., Глушко В.А. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком лёгкого. Исследования и практика в медицине. 2014; 1: 1: 16–23. [Kolbanov K.I., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., Glushko V.A., Ryabov A.B. Surgical treatment of patients with resectable non-small cell lung cancer. *Research'n Practical Medicine Journal* 2014; 1 (1): 16–23. (in Russian)]
  - Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Зборовская И.Б., Богатырев В.Н., Никуличев Л.А., Степанова Е.В., Алахвердиев А.К., Ардзинба М.С. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком лёгкого. Практическая онкология. 2006; 7: 3: 145–153. [Laktionov K.K., Davydov M.I., Polotskii B.E., Zborovskaya I.B., Bogatyrev V.N., Nikulichev L.A., Stepanova E.V., Alakhverdiev A.K., Ardzinba M.S. Prognosticheskie i predskazyvayushchie faktory u bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006; 7 (3): 145–153. (in Russian)]
  - Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., Ball D., Kim J., Lyons G., Rice T., Suzuki K., Thomas C.F. Jr., Travis W.D., Wu Y.L.; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the t descriptors in the forthcoming eighth edition of the tnm classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10 (7): 990–1003. doi:10.1097/JTO.0000000000000559
  - Avci N., Hayar M., Altmisdortoglu O., Tanriverdi O., Deligonul A., Ordu C., Evrensel T. Smoking habits are an independent prognostic factor in patients with lung cancer. *Clin Respir J*. 2017; 11 (5): 579–584. doi:10.1111/crj.12386
  - Lee S.J., Lee J., Park Y.S., Lee C.H., Lee S.M., Yim J.J., Yoo C.G., Han S.K., Kim Y.W. Impact of smoking on mortality of patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2014; 5 (1): 43–49. doi:10.1111/1759-7714.12051
  - Maeda R., Yoshida J., Ishii G., Hishida T., Nishimura M., Nagai K. The prognostic impact of cigarette smoking on patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011; 6 (4): 735–742. doi:10.1097/JTO.0b013e318208e963
  - Hirsch F.R., Spreafico A., Novello S., Wood M.D., Simms L., Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol*. 2008; 3 (12): 1468–1481. doi:10.1097/JTO.0b013e318189f551
  - Yoshida Y., Murayama T., Sato Y., Suzuki Y., Saito H., Nomura Y. Gender differences in long-term survival after surgery for non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 64 (6): 507–514. doi:10.1055/s-0035-1558995

## Информация об авторах

Богуш Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярных маркёров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7673-4284. Researcher ID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Рукавишников Екатерина Александровна — студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, лаборант-исследователь группы молекулярных маркёров опухолей лаборатории экспериментальной ди-

## About the authors

Tatyana A. Bogush — D.Sc. in biology, Professor, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7673-4284. Researcher ID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773.

Ekaterina A. Rukavishnikova — student at Lomonosov Moscow State University, research laboratory assistant at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,



агностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6732-0899. Researcher ID: AAB-1628-2021

*Баширина Анна Александровна* — научный сотрудник группы молекулярных маркеров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4739-7733. Researcher ID: A-6571-2019. eLIBRARY SPIN-код: 7472-6530. Scopus Author ID: 57194059873

*Богущи Елена Александровна* — к. м. н., ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-5601-3669. Researcher ID: S-1415-2019. Scopus Author ID: 6602587330

*Кирсанов Владислав Юрьевич* — к. м. н., доцент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1034-4432

*Коломийцев Сергей Дмитриевич* — научный сотрудник группы молекулярных маркеров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2167-5114. Researcher ID: R-9087-2019. eLIBRARY SPIN-код: 4575-3313

*Равчиева Анна Борисовна* — к. б. н., младший научный сотрудник группы молекулярных маркеров лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-5969-0219. Researcher ID: R-9724-2019. Scopus Author ID: 7801332514

*Вихлянцева Надежда Олеговна* — младший научный сотрудник группы молекулярных маркеров лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1372-2980. Researcher ID: S-1111-2019. Scopus Author ID: 6504200920

*Косоруков Вячеслав Станиславович* — к. б. н., заведующий лабораторией трансгенных препаратов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8462-2178. Researcher ID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

Russia. ORCID: 0000-0002-6732-0899. Researcher ID: AAB-1628-2021.

*Anna A. Basharina* — researcher at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4739-7733. Researcher ID: A-6571-2019. eLIBRARY SPIN: 7472-6530. Scopus Author ID: 57194059873.

*Elena A. Bogush* — Ph.D. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5601-3669. Researcher ID: S-1415-2019. Scopus Author ID: 6602587330.

*Vladislav Yu. Kirsanov* — Ph.D. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1034-4432.

*Sergey D. Kolomiychuk* — N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2167-5114. Researcher ID: R-9087-2019. eLIBRARY SPIN: 4575-3313.

*Anna B. Ravcheeva* — Ph. D. in biology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5969-0219. Researcher ID: R-9724-2019. Scopus Author ID: 7801332514.

*Nadezhda O. Vikhlyantseva* — N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1372-2980. Researcher ID: S-1111-2019. Scopus Author ID: 6504200920.

*Vyacheslav S. Kosorukov* — Ph. D. in biology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8462-2178. Researcher ID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801.