

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

Ю.А. Рагулин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, yuri.ragulin@mail.ru

Аннотация

В проблеме адъювантного лечения немелкоклеточного рака легкого остается много нерешенных вопросов, наибольшие дискуссии вызывает послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ). За последние десятилетия произошли существенные изменения в оценке результатов лечения и определении показаний к использованию различных методик. Совершенствование диагностических методов в предоперационном стадировании заболевания и использование современной радиологической аппаратуры позволяет улучшить показатели выживаемости больных операбельным немелкоклеточным раком легкого с метастазами в медиастинальных лимфоузлах. Представлены результаты наиболее значимых исследований по изучению ПОЛТ с акцентом на применение современных технологий диагностики и лечения. Продолжающиеся рандомизированные исследования позволят получить новые сведения об эффективности ПОЛТ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, послеоперационная лучевая терапия.

Одним из наиболее дискуссионных в современной онкологии остается вопрос о послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) радикально оперированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Актуальность проблемы обусловлена высокими показателями заболеваемости, многообразием клинических форм опухоли, агрессивным течением и неудовлетворительными результатами лечения в целом. Достижения торакальной хирургии второй половины прошлого века вселяли определенную надежду на значимое улучшение исходов операций при раке легкого, а проведение послеоперационной лучевой терапии считалось обязательным этапом, позволяющим снизить частоту местных рецидивов и увеличить выживаемость больных. Дальнейшее совершенствование хирургических вмешательств при раке легкого, прежде всего на путях лимфооттока, и широкое внедрение в клиническую онкологию эффективных цитостатических химиопрепаратов создали предпосылки для переоценки роли послеоперационного облучения. Проведенные сравнительные рандомизированные исследования конца XX в. демонстрировали порой диаметрально противоположные результаты и не могли однозначно ответить на вопросы о показаниях к проведению ПОЛТ.

Ключевую роль в формировании представления об эффективности ПОЛТ у больных, оперированных по поводу рака легкого, сыграл проведенный в 1998 г. PORT-Meta-analysis [16]. Полученные результаты более чем на десятилетие определили практическую значимость ПОЛТ и легли в основу многих рекомендаций по лечению рака легкого. Метаанализ включал только рандомизированные исследования из различных центров с репрезентативными данными и большим числом включенных больных. Однако несмотря на высокий методологический уровень и статистическую значимость, многими специалистами он воспринимается как образец некорректно проведенного исследования. Сразу после публикации этого метаанализа последовала критика, основанная на дефектах проведения [10, 14, 17]. Среди недостатков указывались назначение лучевой терапии без соответствующих показаний, использование устаревшей радиологической аппаратуры, неправильно подобранные поля облучения, очаговые дозы и ряд других менее значимых фактов. Тем не менее в практической онкологии PORT Meta-analysis значимо повлиял на частоту назначения лучевой терапии и надолго сформировал устойчивое негативное отношение к ней [3, 7].

В последующих исследованиях авторы постарались учесть недостатки ранее опубликованных работ и представить обновленные данные. Опубликованный в 2006 г. анализ, основанный на базе данных «Surveillance Epidemiology and End Results», содержал информацию о больных раком легкого II–III стадии, получавших лечение с 1998 по 2002 г. Проанализированы индивидуальные данные 7 465 больных, 47 % из которых проводили ПОЛТ. Показано, что в когорте пациентов с N_0 и N_1 использование послеоперационного облучения сопровождалось значимым снижением выживаемости, в то время как в подгруппе больных со статусом N_2 ПОЛТ достоверно увеличивала продолжительность жизни. Общая пятилетняя выживаемость в этой подгруппе составила 27 % у больных, получивших ПОЛТ, и 20 % у больных, не получивших лучевой терапии после удаления опухоли. При этом у больных группы с ПОЛТ размер первичной опухоли был больше, как и количество пораженных лимфоузлов, по сравнению с группой наблюдения. Радиологические технологии, используемые у больных этого исследования, близки к современным, поэтому полученные данные с большей долей вероятности можно использовать в качестве рекомендательной базы. Вместе с тем следует отметить, что анализ носит ретроспективный характер, при этом на выбор лечебной тактики могли повлиять характеристики опухолевого процесса и особенности выполненной операции. Например, наличие опухоли в срезе бронха являлось показанием для назначения ПОЛТ у больных с N_{0-1} , формируя не только «неблагоприятную группу», но и способствуя генерации более агрессивных опухолевых клонов после недостаточной подведенной дозы облучения. Наиболее значимым недостатком исследования является отсутствие данных о методах проведения лучевой терапии, суммарной очаговой дозе и полях облучения. Многофакторный анализ показал, что пожилой возраст, распространенность опухоли T_{3-4} , N_2 и большее число пораженных лимфатических узлов оказывают отрицательное воздействие на выживаемость, тогда как женский пол и большее число удаленных лимфоузлов явились факторами, статистически значимо позитивно влияющими на выживаемость [11].

Несомненно, что наибольшей доказательной базой по оценке эффективности адъювантного лечения обладают исследования цитостатических препаратов. Результатом работы большого числа научных групп явились рекомендации по назначению послеоперационной химиотерапии у радикально оперированных больных НМРЛ II стадии и выше. Эффективное системное воздействие на отдаленные субклинические метастазы в значительной степени способствует повышению роли локального контроля, достигаемого проведением ПОЛТ. В этой связи клиническая значимость по-

слеоперационного облучения может быть оценена в аспекте ее сочетания с лекарственной терапией, а результаты должны быть получены в исследованиях другого формата [5, 9, 12, 19].

В рандомизированном исследовании III фазы по изучению адъювантной химиотерапии цисплатином и винорельбином в лечении операбельных больных НМРЛ IV–IIIА стадии (ANITA) ПОЛТ была рекомендована при поражении регионарных лимфоузлов, но не являлась обязательной [8]. Рандомизации не проводилось, каждый центр индивидуально принимал решение о проведении лучевой терапии. ПОЛТ получили 232 из 840 больных (33,3 % в группе наблюдения и 21,6 % в группе химиотерапии). При однофакторном анализе было выявлено, что ПОЛТ оказывает отрицательное влияние на общую выживаемость. У больных с pN_1 отмечены лучшие показатели выживаемости в группе наблюдения, в то время как ПОЛТ оказала отрицательное воздействие в группе химиотерапии. В отличие от данной группы у больных с pN_2 улучшение достигнуто как в группе химиотерапии, так и в группе наблюдения. Ретроспективный анализ подгрупп выявил положительный эффект ПОЛТ у больных с pN_2 заболеванием и негативное влияние у больных с pN_1 , получающих послеоперационную адъювантную химиотерапию.

В недавно опубликованной работе представлены сведения о 2 115 радикально оперированных больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения (pN_2) [15]. Пациенты проходили лечение в 2004–2006 гг., все получали адъювантную химиотерапию, 918 (43,4 %) из них проведена послеоперационная лучевая терапия. В ходе анализа данных выявлено увеличение медианы выживаемости у больных, получивших ПОЛТ (42 мес), по сравнению с больными без лучевой терапии (38 мес), $p=0,048$. Пятилетняя выживаемость увеличилась до 39,8 % по сравнению с 34,7 %, соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод о преимуществах проведения ПОЛТ с использованием современного оборудования на фоне адъювантной химиотерапии.

Особый интерес представляет исследование С. Billiet et al. (2014), в котором авторы показали, что современные технологии лучевой терапии позволяют снижать число местных рецидивов и увеличивать выживаемость радикально оперированных больных раком легкого IIIА стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов [4]. Для оценки эффективности применения современных аппаратов ранее опубликованные исследования III фазы были разделены на группы в зависимости от использования или неиспользования линейных ускорителей. Оценка выживаемости проведена в 11 рандомизированных исследованиях, включающих 2 387 пациентов. В четырех из них применялись только линейные ускорители, как правило, СОД составляла от 50 до 60 Гр при обычном фракциони-

ровании. Для всей группы больных не было выявлено пользы добавления ПОЛТ (ОР 1,02 (95 % ДИ 0,84–1,24), $p=0,84$). Однако значимое улучшение выживаемости отмечено при использовании линейных ускорителей (ОР 0,76 (95 % ДИ 0,61–0,95), $p=0,02$). Используя коэффициент относительного риска, авторы рассчитали теоретический выигрыш общей выживаемости за счет использования современных технологий ПОЛТ при I–III стадиях НМРЛ, который составил 1,32. В 8 рандомизированных исследованиях (1 677 пациентов) была оценена частота местных рецидивов. В трех использовались только линейные ускорители, показано, что их применение позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов с ОР 0,31 (95 % ДИ 0,12–0,79, $p=0,01$). Любопытным представляется анализ 4 исследований, включающих 357 пациентов с N_2 , получивших индукционную химиотерапию, частота локальных рецидивов в них составляла от 30 до 60 %. На основании ранее полученных данных авторы провели гипотетическое моделирование и показали, что современная ПОЛТ на линейных ускорителях снижает частоту локального рецидива с ОР 0,31. С учетом последних сведений сделано предположение о снижении частоты первичных и кумулятивных рецидивов у больных III стадии с 30 и 60 % без ПОЛТ до 10 и 20 % при ее проведении соответственно. В свою очередь, снижение на две трети частоты местного прогрессирования заболевания приведет к повышению пятилетней выживаемости на 13 %.

Интереснейшие результаты получены при анализе группы радикально оперированных больных НМРЛ национальной базы данных рака (NCDB), по которым представлены полные сведения об адъювантной терапии [6]. Основным изучаемым параметром стала общая выживаемость и ее зависимость от патологической стадии заболевания, гистологического подтипа опухоли и параметров послеоперационной терапии. В исследование включены данные 30 552 больных НМРЛ II–IIIА стадии, получавших лечение с 1998 по 2006 г. Показано, что проведение ПОЛТ было сопряжено со снижением показателей пятилетней выживаемости пациентов с N_0 (48 против 37,7 %, $p<0,001$) и N_1 (39,4 против 34,8 %, $p<0,001$), в то время как у больных с N_2 отмечено увеличение данного показателя (27,8 против 34,1 %, $p<0,001$). Важным обстоятельством, влияющим на отдаленные результаты, стала суммарная очаговая доза; установлено, что пациенты, которые получили СОД 45–54 Гр продемонстрировали лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами без лучевой терапии (пятилетняя выживаемость: 38 против 27,8 %, $p<0,001$), в то время как у пациентов, получавших более 54 Гр, отдаленные результаты были сходны с показателями больных без ПОЛТ. При многофакторном анализе применение доз 45–54 Гр ассоциировалось с улучшением общей

выживаемости (ОР летальности 0,85 (95 % ДИ 0,76–0,94), $p<0,001$).

В настоящее время проводится исследование Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (LungART), в котором в объем послеоперационной лучевой терапии будут включаться медиастинальные области, где обнаружены пораженные лимфатические узлы, а также зоны наибольшего риска метастазирования при конкретных локализациях опухоли [13]. Предполагается включение 700 радикально оперированных больных раком легкого с метастатическим поражением лимфоузлов средостения. Дизайн исследования и стратификация ориентированы на применение современных достижений в диагностике (ПЭТ-КТ, медиастиноскопия) и лечении (3D комформное облучение, неоадъювантная и адъювантная химиотерапия). Пока не представлены предварительные данные, набор в исследование продолжается, по его результатам ожидается получение большого объема сведений по использованию современных технологий послеоперационной лучевой терапии у больных с III стадией НМРЛ.

Другое рандомизированное исследование запланировано китайскими специалистами, его целью является сравнительная оценка выживаемости больных с лучевой терапией и без нее (NCT00880971). Характерным его отличием является выполнение органосохраняющей операции (лобэктомия, билобэктомия) и использование 3D комформного облучения. Пациенты с III стадией НМРЛ контрольной группы получают 4 цикла адъювантной химиотерапии по схеме NP, в основной группе после лекарственной терапии будет проводиться конвенциональная лучевая терапия до СОД 50 Гр.

На сегодняшний день очевидным является факт улучшения результатов лучевой терапии за счет использования качественных систем планирования и подведения доз облучения. Эффект достигается не только за счет более интенсивного воздействия на очаги поражения, но и благодаря меньшему повреждению окружающих здоровых тканей. Следует отметить, что аналогичные цели преследует применение режимов гиперфракционирования лучевой терапии. Накопленный мировой опыт лечения неоперабельного рака легкого подтверждает данное положение, демонстрируя улучшение показателей выживаемости и локального контроля, и ставит вопрос о возможности дробления дневной дозы при послеоперационной лучевой терапии радикально оперированного рака легкого [2, 18]. Радиобиологические основы указанных режимов облучения могут иметь реальный практический выигрыш при проведении ПОЛТ. Пока лишь в единичных исследованиях приведены сведения о безопасности и эффективности данного подхода, и, несомненно, данный вопрос требует дальнейшего изучения [1].

Таким образом, в настоящее время послеоперационную лучевую терапию следует считать необходимым компонентом комплексного лечения больных резектабельным НМРЛ IIIA стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов. Выделение предикторных клинических и морфологических факторов позволит сформировать группы высокого

риска прогрессирования и оптимизировать лечебные подходы. Малоизученным остается вопрос о возможности использования нетрадиционных режимов фракционирования при проведении ПОЛТ, что может открыть дополнительные возможности улучшения результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Бойко А.В., Лукин О.В., Глушко В.А. Хирургическое и комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого IIIA–B стадии // Онкология. 2013. Т. 1. № 5. С. 4–9.
2. Baumann M., Herrmann T., Koch R., Matthiessen W., Appold S., Wahlers B., Kepka L., Marschke G., Felt D., Fietkau R., Budach V., Dunst J., Dziadziuszko R., Krause M., Zips D. 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.
3. Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P., Schrag D. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66 (2). P. 492–499.
4. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S., Vansteenkiste J., Dooms C., Haustermans K., De Leyn P., De Ruysscher D. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110 (1). P. 3–8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Bogart J., Aronowitz J. Localized non-small cell lung cancer: adjuvant radiotherapy in the era of effective systemic therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 5004–5010.
6. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D., Kim A.W., Decker R.H., Husain Z.A. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (1):148–55. doi: 10.1097/JTO.0000000000000406.
7. Decker R., Wilson L. Postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 20. P. 184–187.
8. Douillard J., Rosell R., De Lena M., Riggi M., Hurteloup P., Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 72. P. 695–701. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044.
9. Heon S., Johnson B.E. Adjuvant chemotherapy for surgically resected non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. Vol. 144 (3). P. 39–42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.039.
10. Kal H.B., El Sharouni S.Ya., Struikmans H. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* 1998. Vol. 352 (9137). P. 1385–1386.
11. Lally B., Zelterman D., Colasanto J., Haffty B., Detterbeck F., Wilson L. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2998–3006.
12. Leong D., Rai R., Nguyen B., Lee A., Yip D. Advances in adjuvant systemic therapy for non-small-cell lung cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (4). P. 633–645. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.633.
13. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data // *Oncologist.* 2011. Vol. 16 (5). P. 672–681. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0150.
14. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384–1385.
15. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A., Nickleach D.C., Liu Y., Lipscomb J., Ramalingam S.S., Rajpara R.S., Force S.D., Fernandez F.G., Owonikoko T.K., Pillai R.N., Khuri F.R., Curran W.J., Higgins K.A. Post-Operative Radiotherapy (PORT) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (3). P. 462–471. doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.
16. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352 (9124). P. 257–263.
17. Rowell N.P. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384.
18. Soliman M., Yaromina A., Appold S., Zips D., Reiffenstahl C., Schreiber A., Thames H.D., Krause M., Baumann M. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106 (3). P. 299–304. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.008.
19. Wakelee H., Stephenson P., Keller S., Wagner H., Herskovic A., Komaki R., Marks R.S., Perry M.C., Livingston R.B., Johnson D.H. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590 // *Lung Cancer.* 2005. Vol. 48 (3). P. 389–397.

Поступила 27.12.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск), Российская Федерация. Тел.: 8 905 641-87-80. E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CURRENT STATE OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY OF LUNG CANCER

Yu.A. Ragulin

A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center affiliated to P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute, Obninsk
4, Korolev Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia, e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru; yuri.ragulin@mail.ru

Abstract

The problem adjuvant treatment of non-small cell lung cancer there are many unresolved questions, postoperative radiation therapy (PORT) is more controversial. Over the last decade there have been significant changes in the assessment of treatment results and treatment indications. Improvements in diagnostics of preoperative staging and the use of modern radiological technics improve survival in patients with resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph nodes metastasis. This article presents the results of the most significant studies PORT with the modern technologies of diagnostics and treatment. Ongoing randomized trials will provide new data on the effectiveness of PORT.

Key words: non-small cell lung cancer, postoperative radiation therapy.

REFERENCES

1. Kolbanov K.I., Trakhtenberg A.Kh., Boyko A.V., Pikin O.V., Glushko V.A. Surgical and combination treatments in patients with Stage IIIA-B non-small cell lung carcinoma // *Onkologiya*. 2013. Vol. 1 (5). P. 4–9. [in Russian]
2. 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. 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.
3. Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P., Schrag D. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66 (2). P. 492–499.
4. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S., Vansteenkiste J., Doooms C., Haustermans K., De Leyn P., De Ruyscher D. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110 (1). P. 3–8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Bogart J., Aronowitz J. Localized non-small cell lung cancer: adjuvant radiotherapy in the era of effective systemic therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 5004–5010.
6. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D., Kim A.W., Decker R.H., Husain Z.A. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (1):148-55. doi: 10.1097/JTO.0000000000000406.
7. Decker R., Wilson L. Postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 20. P. 184–187.
8. Douillard J., Rosell R., De Lena M., Riggli M., Hurloup P., Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 72. P. 695–701. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044.
9. Heon S., Johnson B.E. Adjuvant chemotherapy for surgically resected non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. 144 (3). P. 39–42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.039.
10. Kal H.B., El Sharouni S.Ya., Struikmans H. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. 1998. Vol. 352 (9137). P. 1385–1386.
11. Lally B., Zelterman D., Colasanto J., Haffty B., Dettterbeck F., Wilson L. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2998–3006.
12. Leong D., Rai R., Nguyen B., Lee A., Yip D. Advances in adjuvant systemic therapy for non-small-cell lung cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (4). P. 633–645. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.633.
13. Le Pêcheux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data // *Oncologist*. 2011. Vol. 16 (5). P. 672–681. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0150.
14. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384–1385.
15. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A., Nickleach D.C., Liu Y., Lipscomb J., Ramalingam S.S., Rajpara R.S., Force S.D., Fernandez F.G., Owonikoko T.K., Pillai R.N., Khuri F.R., Curran W.J., Higgins K.A. Post-Operative Radiotherapy (PORT) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (3). P. 462–471. doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.
16. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352 (9124). P. 257–263.
17. Rowell N.P. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384.
18. Soliman M., Yaromina A., Appold S., Zips D., Reiffenstuhl C., Schreiber A., Thames H.D., Krause M., Baumann M. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106 (3). P. 299–304. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.008
19. Wakelee H., Stephenson P., Keller S., Wagner H., Herskovic A., Komaki R., Marks R.S., Perry M.C., Livingston R.B., Johnson D.H. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590 // *Lung Cancer*. 2005. Vol. 48 (3). P. 389–397.

ABOUT THE AUTHOR

Ragulin Yuriy Alexandrovich, MD, PhD, Head of Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of Thoracic Region with Group of Treatment of Breast Cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk), Russian Federation. Phone: +7 905 641-87-80. E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-code: 6453-6594