

## Современные проблемы послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого

**С.Д. Троценко**, аспирант, врач-радиолог;

**В.М. Сотников**, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией лучевой терапии;

**Г.А. Паньшин**, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований;

**В.Д. Чхиквадзе**, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Профсоюзная, 86, Москва, 117997, Российская Федерация

### Current problems of postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer

**S.D. Trotsenko**, Postgraduate, Radiologist;

**V.M. Sotnikov**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Laboratory of Radiation Therapy;

**G.A. Pan'shin**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Research Department  
of Innovative Technology Radiation Therapy and Chemoradiation Treatment Malignant Neoplasms;

**V.D. Chkhikvadze**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Research Department  
of Surgery and Surgical Technology in Oncology

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of the RF,  
ul. Profsoyuznaya, 86, Moscow, 117997, Russian Federation

В обзоре рассматриваются эволюция и современное состояние проблемы послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого. Рандомизированные исследования и метаанализы публикаций последних лет обосновывают целесообразность ее применения у радикально оперированных больных с морфологически подтвержденными регионарными метастазами. Отражены также перспективы использования гипофракционирования и вопросы соотношения послеоперационной лучевой и химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого.

В течение десятилетий базовым методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является радикальная операция. Однако она может быть выполнена приблизительно у 25–30% пациентов с данным заболеванием, а резектабельность составляет от 60 до 90% [1–4]. К сожалению, макроскопически полное удаление опухоли и регионарных метастазов не всегда бывает радикальным. Так, по данным M.J. Matthews et al., при аутопсии 202 пациентов с НМРЛ, умерших в течение месяца после радикальной (R0) операции, опухолевые клетки были обнаружены у 35% из них с преимущественно локорегионарной локали-

зацией при плоскоклеточном раке (50%) и преимущественно экстраторакальной локализацией при аденокарциноме [5]. Поэтому даже у больных с относительно благоприятным прогнозом риск развития рецидива остается достаточно высоким и составляет 20–40% для локорегионарных рецидивов и 37–67% – для отдаленных метастазов [6–9]. Особенно низкие показатели 5-летней выживаемости (15–28%) наблюдаются у радикально прооперированных пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы (N1-2) [10–12].

Группа больных НМРЛ с регионарными метастазами характеризуется наиболее высоким

The review considers the history of evolution and the present state of the problem of postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The randomized trials and meta-analyses given in recent publications provide evidence that it should be used in radically operated patients with morphologically verified regional metastases. The paper also shows promises of hypofractionation and a postoperative radiation/chemotherapy ratio for non-small cell lung cancer.

риском развития как локорегионарного рецидива, так и отдаленных метастазов [13, 14], что является основанием для применения дополнительных методов лечения, таких как адьювантная химиотерапия и послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ).

Необходимо подчеркнуть, что несмотря на доминирование от-

#### Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого,  
хирургическое лечение,  
послеоперационная лучевая терапия

#### Index terms:

non-small cell lung cancer,  
surgical treatment, postoperative  
radiotherapy

Ретроспективные и рандомизированные исследования, оценивающие эффективность ПОЛТ при немелкоклеточном раке легкого

Автор, год исследования	Стадии заболевания	Число больных	СОД, Гр	Локальные рецидивы	Общая выживаемость		Продолжительность наблюдения
Чхиквадзе В.Д., 1990 [19]	T1-3N1	106	–	НО	26,8%	$p < 0,05$	5 лет
	T1-3N1	159	40–45	НО	39,8%		
	T1-3N2	90	–	НО	5,4%	$p < 0,05$	
	T1-3N2	144	40–45	НО	25,5%		
Astudillo J., Conill C., 1990 [20]	IIIA	60	–	20%	28%		3 года
		86	45–50	13%	20%		
Green C. et al., 1975 [21]	I–IIIA	94	–	НО	16%		5 лет
		125	50–60	НО	31%		
Choi M.C. et al., 1980 [22]	IIIA	55	–	31%	8%		5 лет
		93	40–56	14%	43%		
Sawyer T.E. et al., 1997 [23]	IIIA	136	–	60%	22%		4 года
		88	45–66	17%	43%		

Примечание. СОД – суммарная очаговая доза; НО – не оценивалось.

даленных метастазов в структуре рецидивов рака легкого после хирургического лечения, проблема локорегионарного контроля НМРЛ имеет самостоятельное клиническое значение, особенно при IA, IB, II (N1) стадиях, когда после хирургического лечения преобладают локорегионарные рецидивы [15]. По данным J.M. Varlotto et al. [16], в группе радикально оперированных больных НМРЛ с pN1 5-летний риск локального рецидива составил 38,6%, а отдаленного метастазирования – только 26,7%. Свыше 90% локальных рецидивов находились в пределах объема облучения в ходе послеоперационной лучевой терапии (культя бронха, корень легкого и средостение). Схожие данные приводятся и для радикально оперированных больных НМРЛ T1-3N2, у которых риск локорегионарного рецидива превышал 31%, при этом 89% таких рецидивов находились в группах лимфатических узлов средостения, облучаемых при стандартной послеоперационной лучевой терапии [17]. В то же время показано, что выживаемость больных НМРЛ

со смешанным типом рецидива (локорегионарный + отдаленное метастазирование) достоверно меньше, чем при только отдаленном метастазировании [18].

В ретроспективных и рандомизированных исследованиях отечественных и иностранных авторов, выполненных в 70-х – 90-х годах прошлого века преимущественно на небольших группах больных (табл. 1), было показано, что проведение ПОЛТ позволяет снизить риск возникновения локорегионарных рецидивов на 25–35%. Влияние же ПОЛТ на отдаленные результаты оказалось неоднозначным.

Судьбу ПОЛТ при НМРЛ на последующие 15 лет определил получивший наибольшую известность в профессиональных кругах метаанализ, опубликованный в 1998 г. [24] и обновленный в 2005 г. [25], включавший результаты лечения 2128 больных немелкоклеточным раком легкого из 9 рандомизированных исследований (табл. 2). В большинстве исследований методика лучевой терапии заключалась в облучении ипсилатерального корня легкого, всего средостения с использова-

нием двух косых или противолежащих полей. По результатам анализа послеоперационная лучевая терапия достоверно снижала показатели общей 2-летней выживаемости на 7% (48% в группе с ПОЛТ против 55% в группе контроля;  $p=0,001$ ). В свою очередь, при проведении послеоперационной лучевой терапии риск локорегионарного прогрессирования был ниже на 24% независимо от распространенности заболевания. Авторы сделали вывод, что для больных НМРЛ проведение ПОЛТ позволяет повысить уровень локального контроля, но снижает показатели общей выживаемости вследствие токсического влияния облучения прежде всего на легочную ткань и сердце. С этим выводом, вероятно, стоит согласиться, учитывая несовершенство использовавшихся в 70-х – 80-х годах методик ПОЛТ рака легкого (прямоугольные встречные поля больших размеров), приводивших к тяжелым пульмонитам и лучевым повреждениям миокарда.

При анализе подгрупп пациентов из этих исследований было обнаружено, что послеопераци-

## Исследования, вошедшие в метаанализ ПОЛТ 1998 и 2005 гг.

Автор, год исследования	Стадии заболевания	Число больных	СОД, Гр	Локальные рецидивы, %	Общая выживаемость, %	Продолжительность наблюдения
<i>Исследования, вошедшие в метаанализ ПОЛТ 1998 г.</i>						
Van Houtte P. et al., 1980 [26]	T1-3 N0	92	–	20,7	43	5 лет
		83	60	4,8	24	
The Lung Cancer Study Group, 1986 [27]	II-III	110	–	19	41	4 года
		120	50	1	14	
Wang M. et al., 1994 [28]	II-III	153	–	26	32	5 лет
		164	60	11	44	
Lafitte J. et al., 1996 [29]	T2 N0	82	–	19	52	5 лет
		81	45–60	15	35	
Stephens R. et al., 1996 [30]	T1-2 N1-2	154	–	68	20	5 лет
		154	40	57	21	
Dautzenberg B. et al., 1999 [31]	T1-3 N0-2	265	–	34	43	5 лет
		274	60	28	30	
Debevec M. et al., 1996 [32]	III	35	–	16	28	5 лет
		39	30	28	33	
<i>Исследования, вошедшие в обновленный метаанализ ПОЛТ 2005 г.</i>						
Mayer R. et al., 1997 [33]	T1-3 N0-2	72	–	24	20	5 лет
		83	50–56	6	30	
Trodelia L. et al., 2002 [34]	T1-2 N0	52	–	23	58	5 лет
		46	50,4	2	67	

онная лучевая терапия снижает показатели общей выживаемости только при отсутствии метастазов в медиастинальные лимфатические узлы (pN0, pN1) [25]. Однако авторы сделали вывод, что у радикально прооперированных больных немелкоклеточным раком легкого не нужно проводить ПОЛТ при всех стадиях заболевания, и такая тактика лечения стала применяться во многих медицинских учреждениях.

Почти сразу метаанализ ПОЛТ 1998 г. подвергся серьезной критике. Оппоненты недоумевали – каким образом были получены данные о кардиопульмональной токсичности у больных с I–II ста-

диями рака легкого при отсутствии значимой токсичности у больных с III стадией, хотя априори можно полагать, что при большем поражении лимфатических узлов средостения поля облучения были заведомо больше и логично было бы регистрировать большую токсичность ПОЛТ именно в этой группе [35]. Также подчеркивалось, что неудовлетворительные показатели общей выживаемости и относительно низкий уровень локального контроля в группе пациентов с применением адьювантной лучевой терапии могли быть связаны с использованием в большинстве работ устаревшей техники луче-

вой терапии, необоснованно больших объемов облучения и СОД [36].

Явный диссонанс между улучшением показателей локорегионарного контроля и снижением общей выживаемости, отмеченный в большинстве публикаций, позволил предположить, что дальнейшее совершенствование методики ПОЛТ на основе современных технологий медицинской визуализации (многосрезовая компьютерная томография, ПЭТ-КТ), технология планирования и проведения лучевой терапии (лучевая терапия, модулируемая по интенсивности (IMRT), лучевая терапия под визуальным

контролем (IGRT)) позволят существенно снизить тяжесть лучевых повреждений. Возникшая дискуссия дала импульс для проведения исследований, в которых оценивались эффективность и токсичность ПОЛТ при НМРЛ с использованием современных технологий и методик облучения.

В. Dautzenberg et al. [31] в рандомизированном исследовании изучили результаты лечения 728 пациентов с I–III стадиями НМРЛ (221 пациент с I стадией, 180 – со II стадией, 327 – с III стадией заболевания), которым было проведено радикальное хирургическое лечение с ПОЛТ (группа ПОЛТ) или без нее (группа контроля). Показатели общей 5-летней выживаемости составили 30% в группе ПОЛТ и 43% – в группе контроля ( $p=0,002$ ). Более высокая смертность в группе ПОЛТ объяснялась большим процентом летальных исходов от сопутствующих заболеваний, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Однако общая 5-летняя выживаемость в подгруппе пациентов с распространенностью N2 все-таки оказалась выше в группе ПОЛТ (34% vs 26%,  $p=0,03$ ).

В 2000 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность использования послеоперационной лучевой терапии у пациентов со II–III стадиями (N1-N2) НМРЛ [37]. В группе ПОЛТ количество локальных рецидивов было гораздо меньше (12,7% vs 33,2%) по сравнению с группой без использования лучевой терапии ( $p=0,01$ ). Но достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости получено не было (43% vs 41%,  $p=0,56$ ).

В наиболее крупном исследовании, опубликованном в 2006 г. [38], были проанализированы результаты лечения 7465 радикально прооперированных больных со II и III стадиями немелкоклеточного рака легкого. Послеоперационная лучевая терапия проводилась у 47% пациентов. КТ-

разметка и трехмерное дозиметрическое планирование выполняли всем больным. После анализа отдаленных результатов лечения в зависимости от стадии заболевания авторы обнаружили, что при стадиях заболевания N0 и N1 показатели общей 5-летней выживаемости в группе ПОЛТ составили 31 и 30% соответственно и были достоверно хуже, чем в группе без использования адьювантной лучевой терапии (41 и 34% соответственно) ( $p<0,05$ ). В свою очередь, при поражении лимфатических узлов средостения общая 5-летняя выживаемость в группе ПОЛТ была достоверно выше по сравнению с группой контроля (27% vs 20%,  $p=0,0036$ ). Похожие результаты были получены в 2006 г. в исследовании J. Douillard et al. [39]. Так как результаты этих исследований подтвердили данные, полученные в метаанализе ПОЛТ 1998 г., авторы сделали вывод, что применение современных технологий при проведении послеоперационной лучевой терапии не позволяет значительно снизить токсичность лечения.

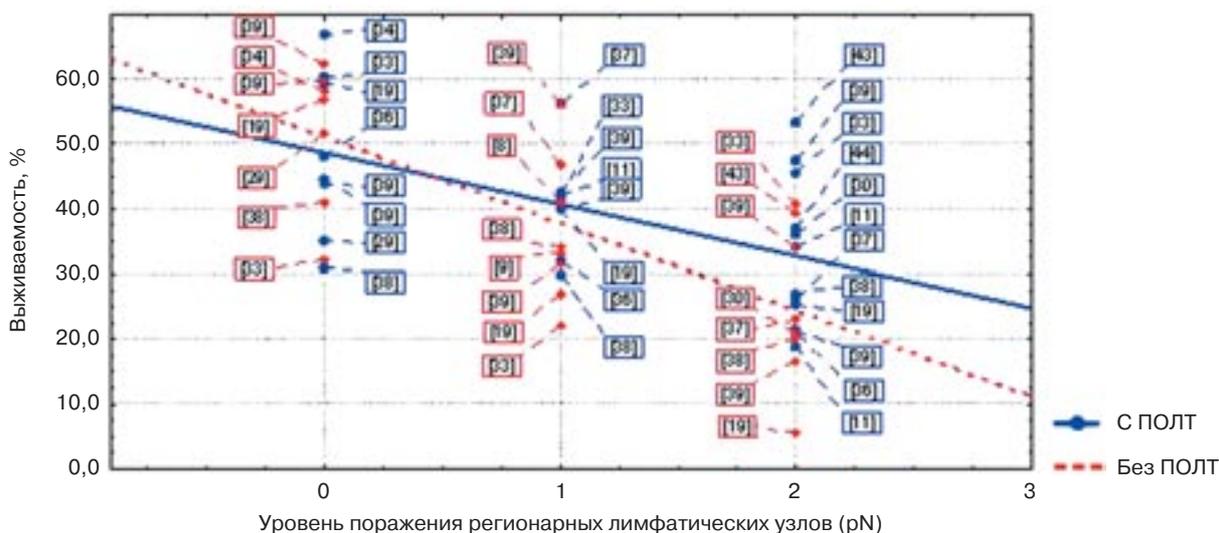
Однако уже в следующей публикации было продемонстрировано важное значение технологии лучевой терапии и ее влияние на результаты ПОЛТ, а также постоянное снижение кардиальной смертности больных НМРЛ, связанное с усовершенствованием технической базы лучевой терапии [40].

Наиболее полно сравнение эффективности ПОЛТ с использованием современных технологий и устаревших методик проведено в метаанализе, опубликованном в 2014 г. [41]. В этот анализ были включены 2387 больных НМРЛ из 11 исследований. В одном из исследований ПОЛТ выполнялась только на гамма-установках, в 6 – на гамма-установках и линейных ускорителях электронов и в 4 – только на линейных ускорителях электронов. СОД варьировала от 50 до 60 Гр. По результатам метаанализа было выявлено, что во всех группах

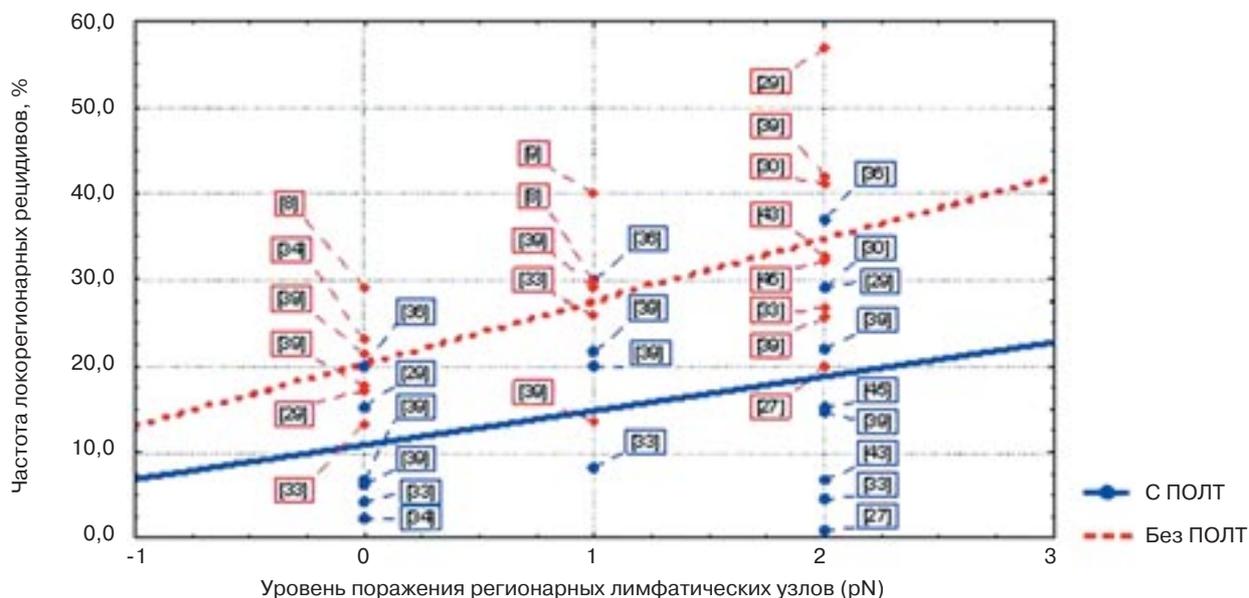
пациентов проведение ПОЛТ не повышало показателей общей выживаемости (RR 1,02 (95%CI 0,84–1,24),  $p=0,84$ ), однако при анализе подгруппы пациентов, облучавшихся на линейных ускорителях, показатели общей выживаемости были достоверно выше (RR 0,76 (95%CI 0,61–0,95),  $p=0,02$ ). Помимо этого было установлено, что ПОЛТ позволяет снизить количество локальных рецидивов независимо от аппаратуры, при помощи которой она выполнялась (RR 0,42 (95%CI 0,27–0,67),  $p=0,0002$ ), но наибольшего локального эффекта от проведения ПОЛТ удалось добиться при использовании линейных ускорителей электронов (RR 0,31 (0,12–0,79),  $p=0,01$ ).

Несомненно, что помимо технических особенностей методики послеоперационной лучевой терапии риск осложнений прямо связан с величиной СОД. Еще в 2001 г. группой исследователей из университета Филадельфии (США) было опубликовано исследование токсичности ПОЛТ при раке легкого, которое показало ее существенную зависимость от величины суммарной очаговой дозы [42]. Хирургическое лечение и ПОЛТ до СОД 30–68 Гр (медиана 55 Гр) получили 202 пациента с НМРЛ. Контрольная группа подбиралась по факторам риска, характерным для курящего населения США. Четырехлетний риск смертности от интеркуррентных заболеваний составил в основной группе 13,5%, в контрольной – 10% ( $p=0,06$ ), однако для больных с СОД ПОЛТ менее 54 Гр он составил всего 2%, а при СОД ПОЛТ более 54 Гр – 17%. Свой вывод авторы вынесли в название статьи: «Современная послеоперационная лучевая терапия оперированных больных немелкоклеточным раком легкого высокого риска не увеличивает риск их смерти от интеркуррентных заболеваний».

На рисунках 1, 2 представлены показатели общей 5-летней выживаемости и уровень локальных рецидивов у больных НМРЛ



**Рис. 1.** Динамика общей 5-летней выживаемости больных НМРЛ, получивших хирургическое лечение с использованием ПОЛТ или без нее, в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов (pN). В квадратных скобках указаны источники литературы.



**Рис. 2.** Динамика частоты локорегионарных рецидивов у больных НМРЛ, получивших хирургическое лечение с использованием ПОЛТ или без нее, в зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов (pN). В квадратных скобках указаны источники литературы.

по данным проанализированных нами исследований, посвященных изучению проблемы применения ПОЛТ при лечении НМРЛ.

В большинстве исследований проведение ПОЛТ у больных НМРЛ без метастазов в регионарные лимфатические узлы сопровождалось снижением общей 5-летней выживаемости примерно на 4% (см. рис. 1). Однако уже при pN1 прослеживается тенденция к превышению общей 5-летней выживаемости в группе

ПОЛТ на 4%, а при поражении лимфатических узлов средостенения (N2) становится очевидно, что ПОЛТ позволяет увеличить общую 5-летнюю выживаемость как минимум на 10%. Также стоит отметить, что проведение ПОЛТ при лечении больных НМРЛ позволяет снизить количество локальных рецидивов, причем различия по данному показателю между хирургическим и комбинированным методом лечения увеличиваются по мере распространенности заболева-

ния (от N0 к N2), то есть наибольшего эффекта с точки зрения локального контроля заболевания удастся добиться при проведении адъювантной лучевой терапии у больных с III-N2 стадией заболевания (см. рис. 2).

Если принять во внимание, что по современным уточненным данным адъювантная химиотерапия позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость оперированных больных НМРЛ на те же 4% [46], использование послеоперационной лучевой терапии не

только при pN2, но и при pN1 представляется столь же обоснованным.

Анализируя еще совсем недавнюю ситуацию с адъювантным лечением НМРЛ в целом, можно констатировать, что после публикации метаанализа 1998 г. послеоперационная лучевая терапия при НМРЛ была постепенно вытеснена химиотерапией [47]. Основанием для этого стали результаты нескольких рандомизированных исследований, которые показали, что проведение послеоперационной химиотерапии достоверно повышает показатели 5-летней выживаемости на 8–15% для пациентов со II–IIIА стадией НМРЛ за счет снижения риска отдаленного метастазирования, однако положительного влияния адъювантной химиотерапии на уровень локорегионарного контроля выявлено не было [39, 48]. Парадоксально, но химиотерапия даже оказалась среди статистически достоверных факторов риска для локорегионарных рецидивов у оперированных больных НМРЛ [16]. Вероятнее всего, устраняя раннюю генерализацию, адъювантная химиотерапия позволила части больных дожить до более поздно развившихся местных рецидивов. Поэтому более логично считать химиотерапию союзником лучевой терапии, поскольку уменьшение риска отдаленного метастазирования делает проблему предотвращения локорегионарных рецидивов еще более актуальной.

Эти теоретические предположения нашли практическое подтверждение в рандомизированном исследовании W. Shen et al. [49], в котором сравнивалась эффективность послеоперационной химио- и химиолучевой терапии при IIIА-pN2 стадии НМРЛ у 66 и 69 больных соответственно, сопоставимых по характеристике, морфологии и стадии заболевания. Сроки наблюдения за выжившими больными составили не менее 5 лет. В группе химиолучевого лечения было получено

близкое к статистически достоверному увеличение 5-летней общей (37,9% vs 27,3%,  $p=0,073$ ) и статистически значимое увеличение 5-летней безрецидивной (30,3% vs 18,8%,  $p=0,041$ ) выживаемости. Количество локальных рецидивов было предсказуемо ниже в группе химиолучевого лечения (27,3% vs 49,3% соответственно,  $p=0,009$ ), но неожиданно и число отдаленных метастазов также достоверно снизилось (48,0% vs 65,2% соответственно,  $p=0,05$ ), что можно трактовать патогенетически как снижение вероятности каскадного метастазирования под влиянием эффективного подавления лучевой терапией локорегионарных рецидивов. Таким образом, послеоперационная лучевая терапия оказывает не только локальный эффект, но и, возможно, является союзником химиотерапии в плане снижения риска отдаленных метастазов у больных НМРЛ.

Следует отметить, что мнение об эффективности послеоперационной химиотерапии НМРЛ не является единодушным. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [50] в 2000 г. опубликовала исследование, в котором сравнивались результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого II и IIIА стадий с применением послеоперационной лучевой терапии с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр с использованием химиотерапии или без нее по схеме эпозид и цисплатин. Показатели 3-летней выживаемости составили 52% – в группе ПОЛТ и 50% – в группе с применением химиотерапии ( $p=0,56$ ). Риск возникновения локорегионарных рецидивов в области облучения составил 13% в обеих группах. Авторы сделали логичный вывод, что проведение адъювантной химиотерапии совместно с послеоперационной лучевой терапией не позволяет повысить показатели общей выживаемости и снизить частоту локорегионарных рецидивов по сравнению с использованием только луче-

вой терапии в адъювантном режиме.

В 2010 г. был опубликован метаанализ, основанный на результатах лечения 2660 больных немелкоклеточным раком легкого (в основном с III стадией заболевания), в котором сравнивалась эффективность хирургического лечения с применением ПОЛТ и хирургического лечения с использованием ПОЛТ и адъювантной химиотерапии. Показатели 5-летней выживаемости оказались на 4% выше в группе с применением химиотерапии (33% vs 29%,  $p<0,0001$ ) [51]. Как отмечалось выше, такая же разница в показателях общей выживаемости была получена в метаанализе, посвященном сравнению результатов лечения радикально прооперированных больных НМРЛ с использованием адъювантной химиотерапии и без нее [46].

Помимо применения современных технологий планирования и проведения облучения повысить эффективность адъювантной лучевой терапии при комбинированном лечении НМРЛ может позволить гипофракционирование. Приходится констатировать, что, несмотря на длящиеся с начала века споры об эффективности ПОЛТ, осталась практически неисследованной проблема использования альтернативных режимов фракционирования в данной технологии. Между тем методика уменьшения количества фракций за счет увеличения разовых очаговых доз уже с успехом применяется при лучевом лечении злокачественных новообразований молочной железы (в том числе при послеоперационной лучевой терапии), предстательной железы, мочевого пузыря, гортани, головного мозга [52–56].

В доступной литературе нам удалось обнаружить лишь единичные работы по применению гипофракционирования при послеоперационной лучевой терапии рака легкого. Впервые методика ПОЛТ в режиме гипофракцио-

нирования (РОД 3 Гр, СОД 36–39 Гр) при лечении НМРЛ была описана в работах В.Д. Чхиквадзе [19], В.П. Харченко и соавт. [13]. M. Debevec et al. [32] не нашли достоверных различий в отдаленных результатах лечения и уровне локального контроля у 35 больных НМРЛ IIIA–IIIB стадий при использовании укороченного курса ПОЛТ с РОД 2,5–3 Гр и СОД 30 Гр по сравнению с группой хирургического лечения (39 больных). В исследовании R.J. Stephens et al. [30] анализ результатов применения ПОЛТ с РОД 2,7 Гр до СОД 40 Гр у больных со II–IIIA стадиями НМРЛ показал, что лучевая терапия в адьювантном режиме позволяет повысить 3-летнюю выживаемость и уровень локального контроля заболевания на 15% ( $p=0,18$ ) и 12% ( $p=0,07$ ) соответственно у пациентов с метастазами в лимфатические узлы средостения (pN2) по сравнению с группой хирургического лечения, однако не влияет на результаты лечения при распространенности заболевания N1. Однако ни в одной работе не проводилось сколько-нибудь детального сравнения классического и ускоренного режима фракционирования.

Так, было показано, что увеличение продолжительности курса лучевой терапии при химиолучевом лечении НМРЛ приводит к ухудшению отдаленных результатов [57]. В то же время моделирование терапевтического эффекта лучевой терапии при НМРЛ показало, что увеличение разовой или суммарной очаговой дозы либо сокращение сроков облучения при той же суммарной очаговой дозе приводит к лучшим отдаленным результатам [58].

Как и при чисто лучевом лечении НМРЛ, увеличение продолжительности курса ПОЛТ приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения [59], что обосновывает перспективность коротких курсов ПОЛТ с использованием гипофракцио-

нирования. Однако в этой же публикации неблагоприятным прогностическим фактором оказалось развитие клинического пульмонита. Таким образом, в отличие от плоскоклеточного рака головы-шеи [60], достичь улучшения отдаленных результатов лечения при послеоперационной лучевой терапии рака легкого более выраженных острых лучевых реакций, по-видимому, не удастся. Эффективные короткие курсы ПОЛТ должны быть по крайней мере эквивалентны по токсичности стандартному курсу ПОЛТ с РОД 1,8–2 Гр и СОД 50–54 Гр [61].

В настоящее время дискуссии сторонников и противников послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого, похоже, подходят к завершению. Это подтверждают как выводы опубликованного в январе 2014 г. метаанализа 11 рандомизированных исследований, включающих более 4000 больных НМРЛ [41], так и результаты нашего анализа литературы, наглядно представленные выше.

Становится все более очевидным, что послеоперационная лучевая терапия НМРЛ повторила путь развития ПОЛТ рака молочной железы, которая после многолетнего периода критики, связанной с кардиальной и легочной токсичностью, постепенно стала неотъемлемым компонентом комбинированного лечения больных с поражением регионарных лимфатических узлов [35].

С учетом вышеизложенного представляется актуальной задача изучения клинической и экономической эффективности методики послеоперационной лучевой терапии с использованием среднего фракционирования при комбинированном лечении НМРЛ. Решение её, возможно, позволит либо повысить эффективность лечения, либо снизить финансовые затраты и уменьшить нагрузку на отделения и аппараты лучевой терапии. В условиях дефицита финансирования здравоохранения, характерного для

большинства стран мира, экономическая составляющая новых технологий лучевой терапии, применяемых при наиболее распространенных онкологических заболеваниях, фактически определяет перспективы их широкого практического внедрения.

## Литература

1. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: Медицина; 1987: 302.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак лёгкого. М.: Радикс; 1994: 216.
3. Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Хирургическое лечение рака легкого. *Практическая онкология*. 2000; 3: 21–3.
4. Черных А.В. Непосредственные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2007; 30: 45–7.
5. Matthews M.J., Kanhouwa S., Pickren J., Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother. Rep.* 1973; 4 (2): 63–7.
6. Миллер С.В., Тузиков С.А., Завьялов А.А., Авдеев С.В., Тропин С.В., Афанасьева А.Н. и др. Анализ осложнений комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2007; 4: 50–6.
7. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого. *Вопросы онкологии*. 2009; 55 (4): 455–8.
8. Varlotto J.M., Medford-Davis L.N., Recht A., Flickinger J.C., Schaefer E., DeCamp M.M. Failure rates and patterns of recurrence in patients with resected N1 non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81 (2): 353–9.
9. Higgins K.A., Chino J.P., Berry M., Ready N., Boyd J., Yoo D.S. et al. Local failure in resected N1 lung cancer: implications for adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (2): 727–33.
10. Харченко В.П., Хмелевский Е.В. Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого. В кн.: Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Ростов-на-Дону; 2004; 1: 111.

11. Hsu H.-C., Wang C.-J., Huang E.-Y., Sun L.M. Post-operative adjuvant thoracic radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung cancer with nodal involvement: outcome and prognostic factors. *Br. J. Radiol.* 2004; 77: 43–8.
12. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. М.: GEOTAR-Медиа; 2012: 120.
13. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1994: 92.
14. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Бойко А.В., Пикин О.В., Глушко В.А. Хирургическое и комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого IIIA-B стадии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013; 5: 4–9.
15. Kolodziejczyk M., Wujko K., Michalski W., Kepka L. Incidence of isolated nodal failure in non-small cell lung cancer patients included in a prospective study of the value of PET-CT. *Radiother. Oncol.* 2012; 104 (1): 58–61.
16. Varlotto J.M., Medford-Davis L.N., Flickinger J. et al. Local and distal failure rates and pattern of recurrence in stage II–N1 surgically-resected non-small-cell carcinoma of the lungs. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75 (3): 36.
17. Feng W., Fu X., Cai X., Yang H., Yang H.J., Wu K.L. et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIa(n2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 88 (5): 1100–7.
18. Warren M., Webster G., Ryder D., Rowbottom C., Faivre-Finn C. An isotoxic planning comparison study for stage II-III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? *Clin. Oncol.* 2014; 26 (8): 461–7.
19. Чхиквадзе В.Д. Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого: Дис. д-ра мед. наук. Москва; 1990.
20. Astudillo J., Conill C. Role of post-operative radiation therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 50 (4): 618–23.
21. Green N., Kurohara S.S., George F.W. 3rd, Crews Q.E. Jr. Postresection irradiation for primary lung cancer. *Radiology.* 1975; 116: 405–7.
22. Choi N.C., Grillo H.C., Gardiello M., Scannell J.G., Wilkins E.W. Jr. Basis for new strategies in post-operative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 31–5.
23. Sawyer T.E., Bonner J.A., Gould P.M., Foote R.L., Deschamps C., Trastek V.F. et al. Effectiveness of post-operative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64 (5): 1402–8.
24. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998; 352: 257–63.
25. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 2005; 47: 81–3.
26. Van Houtte P., Rocmans P., Smets P., Goffin J.C., Lustman-Maréchal J., Vanderhoef P. et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: A controlled trial after resection of curative design. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 983–6.
27. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1377–81.
28. Wang M., Gu X.Z., Yin W.B. Randomised clinical trial of postoperative irradiation after surgery for non-small cell lung carcinoma. *Chin. J. Radiat. Oncol.* 1994; 3: 39–43.
29. Lafitte J.J., Ribet M.E., Prevost B.M., Gosselin B.H., Copin M.C., Brichet A.H. Postresection irradiation for T2N0M0 non-small cell carcinoma: A prospective, randomized study. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 62 (3): 830–4.
30. Stephens R.J., Girling D.J., Bleehen N.M., Moghissi K., Yosef H.M., Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: A multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1–2, N1–2, M0 disease. *Br. J. Cancer.* 1996; 74 (4): 632–9.
31. Dautzenberg B., Arriagada R., Chamard A.B., Jarema A., Mezzetti M., Mattson K. et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer.* 1999; 86 (2): 265–73.
32. Debevec M., Bitenc M., Vidmar S., Rott T., Orel J., Strojjan P. et al. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): Randomised clinical study 1988–92. *Lung Cancer.* 1996; 14 (1): 99–107.
33. Mayer R., Smolle-Juettner F.M., Szolar D., Stueckelschweiger G.F., Quehenberger F., Friehs G. et al. Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest.* 1997; 112 (4): 954–9.
34. Trodella L., Granone P., Valente S., Valentini V., Balducci M., Manti G. et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: Definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother. Oncol.* 2002; 62 (1): 11–9.
35. Marks L.B., Prosnitz L.R. Post-operative radiotherapy for lung cancer: the breast cancer story all over again? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48 (3): 625–7.
36. Thames H.D. Postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer: a flow in the PORT meta-analysis. Progress in Radiotherapy VII. Bologna; 2002: 9–16.
37. Feng Q.F., Wang M., Wang L.J., Yang Z.Y., Zhang Y.G., Zhang D.W. et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47 (4): 925–9.
38. Lally B.E., Zelterman D., Colasanto J.M., Haffty B.G., Detterbeck F.C., Wilson L.D. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (19): 2998–3006.
39. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M., Carpagnano F., Ramlau R., González-Larriba J.L. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7 (9): 719–27.
40. Lally B.E., Detterbeck F.C., Geiger A.M., Thomas C.R. Jr, Machtay M., Miller A.A. et al. The risk of death from heart disease in patients with non-small cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy:

- analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007; 110 (4): 911–7.
41. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S., Vansteenkiste J., Dooms C., Haustermans K. et al. Modern postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2013; 110 (1): 3–8.
  42. Machtay M., Lee J.H., Shrager J.B., Kaiser L.R., Glatstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (19): 3912–7.
  43. Matsuguma H., Nakahara R., Ishikawa Y., Suzuki H., Inoue K., Katano S. et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2008; 7 (4): 573–7.
  44. Mantovani C., Levra N.G., Filippi A.R., Novello S., Buffoni L., Ragona R. et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathologic N2 non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clinic. Lung Cancer*. 2013; 14 (2): 194–9.
  45. Scotti V., Meattini I., Saieva C., Agresti B., de Luca Cardillo C., Bastiani P. et al. Post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of 175 patients. *Radiother. Oncol.* 2010; 96 (1): 84–8.
  46. Non-Small Cell Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995; 311: 899–909.
  47. Remon J., Lianes P., Martínez S., Velasco M., Querol R., Zanui M. et al. Adjuvant treatment in resected non-small cell lung cancer: Current and future issues. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2013; 88 (2): 375–86.
  48. Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (25): 2589–97.
  49. Shen W., Jia J., Zuo Y., Pu J., Xu Y.M., Zong C.D. et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial. *Radiother. Oncol.* 2014; 110 (1): 120–5.
  50. Keller S.M., Adak S., Wagner H., Herskovic A., Komaki R., Brooks B.J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (17): 1217–22.
  51. Arriagada R., Auperin A., Burdett S., Higgins J.P., Johnson D.H., Le Chevalier T. et al. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010; 375: 1267–77.
  52. Pardo J., Mena A., Prieto I., Noe A., Luna J., Vara J. et al. Breast cancer hypofractionated radiotherapy: observational study of toxicity and outcome. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* 2013; 18 (1): 57.
  53. Wu J.S., Brasher P.M., El-Gayed A., Pervez N., Tai P.T., Robinson J. et al. Phase II study of hypofractionated image-guided radiotherapy for localized prostate cancer. Outcomes of 55 Gy in 16 fractions at 3.4 Gy per fraction. *Radiother. Oncol.* 2012; 103 (2): 210–6.
  54. McDonald F., Lalondrelle S., Taylor H., Warren-Oseni K., Khoo V., McNair H.A. et al. Clinical implementation of adaptive hypofractionated bladder radiotherapy for improvement in normal tissue irradiation. *Clin. Oncol.* 2013; 25 (9): 549–56.
  55. Moon S.H., Cho K.H., Chung E.J., Lee C.G., Lee K.C., Chai G. et al. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas Results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother. Oncol.* 2014; 110 (1): 98–103.
  56. Измайлов Т.Р., Панышин Г.А., Даченко П.В. Выбор программ лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности. *Нейрохирургия*. 2013; 4: 26–32.
  57. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Золотов А.Г., Кудрявцев Д.В. и др. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 2: 11–4.
  58. Sharieff W., Okawara G., Tsakiridis T., Wright J. Predicting 2-year survival for radiation regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Clinical Oncology*. 2013; 25 (12): 697–705.
  59. Butof R., Kirchner K., Appold S., Lock S., Rolle A., Hoffken G. et al. Potential clinical predictors of outcome after postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2014; 190 (3): 263–9.
  60. Krupitskaya Y., Loo B.W. Post-operative radiation therapy (PORT) in completely resected non-small-cell lung cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2008; 9: 343–56.

## References

1. Trakhtenberg A.Kh. Lung cancer. Moscow: Meditsina; 1987: 302 (in Russian).
2. Davydov M.I., Polotskiy B.E. Lung cancer. Moscow: Radiks; 1994: 216 (in Russian).
3. Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D. Surgical management of lung cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2000; 3: 21–3 (in Russian).
4. Chernykh A.V. Short-term result surgical management of non-small cell lung cancer. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2007; 30: 45–7 (in Russian).
5. Matthews M.J., Kanhouwa S., Pickren J., Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother. Rep.* 1973; 4 (2): 63–7.
6. Miller S.V., Tuzikov S.A., Zav'yalov A.A., Avdeev S.V., Tropin S.V., Afanas'eva A.N. et al. Analysis of complications after combined modality treatment of non-small cell lung cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2007; 4: 50–6 (in Russian).
7. Kharchenko V.P., Chkhikvadze V.D. Surgery and combined modality treatment of non-small cell lung cancer. *Voprosy onkologii*. 2009; 55 (4): 455–8 (in Russian).
8. Varlotto J.M., Medford-Davis L.N., Recht A., Flickinger J.C., Schaefer E., DeCamp M.M. Failure rates and patterns of recurrence in patients with resected N1 non-small-cell

- lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81 (2): 353–9.
9. Higgins K.A., Chino J.P., Berry M., Ready N., Boyd J., Yoo D.S. et al. Local failure in resected N1 lung cancer: implications for adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (2): 727–33.
  10. Kharchenko V.P., Khmelevskiy E.V. Combined and surgery treatment of lung cancer. In: III Congress materials oncologists and radiologists CIS. Rostov-na-Donu; 2004; 1: 111 (in Russian).
  11. Hsu H.-C., Wang C.-J., Huang E.-Y., Sun L.M. Post-operative adjuvant thoracic radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung cancer with nodal involvement: outcome and prognostic factors. *Br. J. Radiol.* 2004; 77: 43–8.
  12. Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I. Lung cancer. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 120 (in Russian).
  13. Kharchenko V.P., Kuz'min I.V. Lung cancer. Guideline for doctors. Moscow: Meditsina; 1994: 92 (in Russian).
  14. 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. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2013; 5: 4–9 (in Russian).
  15. Kolodziejczyk M., Bujko K., Michalski W., Kepka L. Incidence of isolated nodal failure in non-small cell lung cancer patients included in a prospective study of the value of PET-CT. *Radiother. Oncol.* 2012; 104 (1): 58–61.
  16. Varlotto J.M., Medford-Davis L.N., Flickinger J. et al. Local and distal failure rates and pattern of recurrence in stage II–N1 surgically-resected non-small-cell carcinoma of the lungs. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75 (3): 36.
  17. Feng W., Fu X., Cai X., Yang H., Yang H.J., Wu K.L. et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIa(n2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 88 (5): 1100–7.
  18. Warren M., Webster G., Ryder D., Rowbottom C., Faivre-Finn C. An isotoxic planning comparison study for stage II-III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? *Clin. Oncol.* 2014; 26 (8): 461–7.
  19. Chkhikvadze V.D. Combined and surgery treatment of lung cancer. Dr. med. sci. diss. Moscow; 1990: (in Russian).
  20. Astudillo J., Conill C. Role of post-operative radiation therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 50 (4): 618–23.
  21. Green N., Kurohara S.S., George F.W. 3rd, Crews Q.E. Jr. Postresection irradiation for primary lung cancer. *Radiology.* 1975; 116: 405–7.
  22. Choi N.C., Grillo H.C., Gardiello M., Scannell J.G., Wilkins E.W. Jr. Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 31–5.
  23. Sawyer T.E., Bonner J.A., Gould P.M., Foote R.L., Deschamps C., Trastek V.F. et al. Effectiveness of post-operative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64 (5): 1402–8.
  24. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998; 352: 257–63.
  25. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lang. Cancer.* 2005; 47: 81–3.
  26. Van Houtte P., Rocmans P., Smets P., Goffin J.C., Lustman-Maréchal J., Vanderhoef P. et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: A controlled trial after resection of curative design. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 983–6.
  27. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1377–81.
  28. Wang M., Gu X.Z., Yin W.B. Randomised clinical trial of postoperative irradiation after surgery for non-small cell lung carcinoma. *Chin. J. Radiat. Oncol.* 1994; 3: 39–43.
  29. Lafitte J.J., Ribet M.E., Prevost B.M., Gosselin B.H., Copin M.C., Brichet A.H. Postresection irradiation for T2N0M0 non-small cell carcinoma: A prospective, randomized study. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 62 (3): 830–4.
  30. Stephens R.J., Girling D.J., Bleehen N.M., Moghissi K., Yosef H.M., Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: A multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1–2, N1–2, M0 disease. *Br. J. Cancer.* 1996; 74 (4): 632–9.
  31. Dautzenberg B., Arriagada R., Cham-mard A.B., Jarema A., Mezzetti M., Mattson K. et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer.* 1999; 86 (2): 265–73.
  32. Debevec M., Bitenc M., Vidmar S., Rott T., Orel J., Strojjan P. et al. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): Randomised clinical study 1988–92. *Lung Cancer.* 1996; 14 (1): 99–107.
  33. Mayer R., Smolle-Juettner F.M., Szolar D., Stueckelschweiger G.F., Quehenberger F., Friehs G. et al. Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest.* 1997; 112 (4): 954–9.
  34. Trodella L., Granone P., Valente S., Valentini V., Balducci M., Mantini G. et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: Definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother. Oncol.* 2002; 62 (1): 11–9.
  35. Marks L.B., Prosnitz L.R. Post-operative radiotherapy for lung cancer: the breast cancer story all over again? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48 (3): 625–7.
  36. Thames H.D. Postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer: a flow in the PORT meta-analysis. *Progress in Radiotherapy VII.* Bologna; 2002: 9–16.
  37. Feng Q.F., Wang M., Wang L.J., Yang Z.Y., Zhang Y.G., Zhang D.W. et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47 (4): 925–9.
  38. Lally B.E., Zelterman D., Colasanto J.M., Haffty B.G., Detterbeck F.C., Wilson L.D. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (19): 2998–3006.
  39. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M., Carpagnano F., Ramlau R., González-Larriba J.L. et al. Adjuvant

- vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7 (9): 719–27.
40. Lally B.E., Detterbeck F.C., Geiger A.M., Thomas C.R. Jr, Machtay M., Miller A.A. et al. The risk of death from heart disease in patients with non-small cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2007; 110 (4): 911–7.
  41. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S., Vansteenkiste J., Dooms C., Haustermans K. et al. Modern postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2013; 110 (1): 3–8.
  42. Machtay M., Lee J.H., Shrager J.B., Kaiser L.R., Glatstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (19): 3912–7.
  43. Matsuguma H., Nakahara R., Ishikawa Y., Suzuki H., Inoue K., Katano S. et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved. *Interact. J. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2008; 7 (4): 573–7.
  44. Mantovani C., Levra N.G., Filippi A.R., Novello S., Buffoni L., Ragona R. et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathologic N2 non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clinic. Lung Cancer.* 2013; 14 (2): 194–9.
  45. Scotti V., Meattini I., Saieva C., Agresti B., de Luca Cardillo C., Bastiani P. et al. Post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of 175 patients. *Radiother. Oncol.* 2010; 96 (1): 84–8.
  46. Non-Small Cell Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311: 899–909.
  47. Remon J., Lianes P., Martínez S., Velasco M., Querol R., Zanui M. et al. Adjuvant treatment in resected non-small cell lung cancer: Current and future issues. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2013; 88 (2): 375–86.
  48. Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (25): 2589–97.
  49. Shen W., Jia J., Zuo Y., Pu J., Xu Y.M., Zong C.D. et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial. *Radiother. Oncol.* 2014; 110 (1): 120–5.
  50. Keller S.M., Adak S., Wagner H., Herskovic A., Komaki R., Brooks B.J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (17): 1217–22.
  51. Arriagada R., Auperin A., Burdett S., Higgins J.P., Johnson D.H., Le Chevalier T. et al. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010; 375: 1267–77.
  52. Pardo J., Mena A., Prieto I., Noe A., Luna J., Vara J. et al. Breast cancer hypofractionated radiotherapy: observational study of toxicity and outcome. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* 2013; 18 (1): 57.
  53. Wu J.S., Brasher P.M., El-Gayed A., Pervez N., Tai P.T., Robinson J. et al. Phase II study of hypofractionated image-guided radiotherapy for localized prostate cancer. Outcomes of 55 Gy in 16 fractions at 3.4 Gy per fraction. *Radiother. Oncol.* 2012; 103 (2): 210–6.
  54. McDonald F., Lalondrelle S., Taylor H., Warren-Oseni K., Khoo V., McNair H.A. et al. Clinical implementation of adaptive hypofractionated bladder radiotherapy for improvement in normal tissue irradiation. *Clin. Oncol.* 2013; 25 (9): 549–56.
  55. Moon S.H., Cho K.H., Chung E.J., Lee C.G., Lee K.C., Chai G. et al. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas Results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother. Oncol.* 2014; 110 (1): 98–103.
  56. Izmaylov T.R., Pan'shin G.A., Datsenko P.V. The prognostic factors influencing a choice of programs of beam therapy at high-grade gliomas. *Neyrokhirurgiya.* 2013; 4: 26–32 (in Russian).
  57. Mardynskiy Yu.S., Gulidov I.A., Ivanova I.N., Kursova L.V., Zolotkov A.G., Kudryavtsev D.V. et al. Results of continuous hyperfractionated radiotherapy in treatment of non-small cell lung cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2010; 2: 11–4 (in Russian).
  58. Sharieff W., Okawara G., Tsakiridis T., Wright J. Predicting 2-year survival for radiation regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Clinical Oncology.* 2013; 25 (12): 697–705.
  59. Butof R., Kirchner K., Appold S., Lock S., Rolle A., Hoffken G. et al. Potential clinical predictors of outcome after postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2014; 190 (3): 263–9.
  60. Krupitskaya Y., Loo B.W. Post-operative radiation therapy (PORT) in completely resected non-small-cell lung cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2008; 9: 343–56.

Поступила 27.11.2014