

Послеоперационная радиотерапия немелкоклеточного рака легкого: аргументы за

МУФАЗАЛОВ Ф. Ф., ШАРИПОВА Н. С.

Ключевые слова: послеоперационная радиотерапия, немелкоклеточный рак легкого

Контактная информация:

Муфазалов Фагим Фанисович, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, г. Уфа, тел.: +79050058625, MufazalovFagimFanisovich, e-mail: prffm@mail.ru

Шарипова Наиля Саматовна, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, г. Уфа, тел.: +79649572649, SharipovaNailyaSamatovna, e-mail: sh-nailya27@mail.ru

Резюме: Несмотря на успехи в лечении, рак легкого по-прежнему занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 85% всех раков легкого. Стандартом лечения раннего НМРЛ является операция. Ввиду большой части пациентов, которые продолжают страдать от локального рецидива после радикальной хирургии и адъювантной химиотерапии, следует пересмотреть роль послеоперационной радиотерапии (ПОРТ) при НМРЛ.

Результаты мета-анализа ПОРТ, опубликованного в 1998 г., были неутешительными. Адъювантная лучевая терапия при pN0 и pN1 увеличивала риск смерти на 21%, снижая 2-х летнюю общую выживаемость на 7%. При III стадии и pN2 результаты были неоднозначными: ПОРТ несколько улучшала локальный контроль, но не влияла на общую выживаемость.

Наряду с критикой мета-анализа, в литературе приводятся данные рандомизированных исследований, подтверждающих пользу ПОРТ.

В данной обзорной статье будут рассматриваться потенциальные заблуждения о «вреде» ПОРТ, а также критические проблемы для определения показаний для проведения ПОРТ при НМРЛ.

Несмотря на успехи в лечении, рак легкого по-прежнему занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации [1,2]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 85% всех раков легкого [3]. Больные с I, II и IIIA стадией НМРЛ считаются потенциально резектабельными с 5-летней выживаемостью после радикальной операции ~ 60–90%, 30–70%, и 10–30%, соответственно [4,5,6]. Стандартом лечения пациентов с ранней стадией НМРЛ является операция [7]. Адъювантная терапия не рекомендуется для R0 резекции пациентам с I стадией НМРЛ в соответствии с действующими руководящими принципами NCCN.3.2014. [8]. Тем не менее, 5-летняя выживаемость для пациентов с I стадией НМРЛ по данным разных авторов, колеблется от 50% до 90% [9] с рецидивом заболевания в течение 5 лет после операции [10], что стимулирует поиск эффективной адъювантной терапии в течение последних нескольких десятилетий.

Несмотря на многочисленные проспективные исследования, убедительных доказательств пользы послеоперационной терапии появились только недавно. Мета-анализ, в том числе исследования, которые сравнивали только операцию с операцией плюс адъювантная химиотерапия (ХТ), опубликованный в 1995 году, показали небольшое увеличение выживаемости на 5% у радикально прооперированных больных, получивших послеоперационную химиотерапию на основе платины по сравнению с пациентами без ХТ [11]. Благоприятный эффект адъювантной ХТ был подтвержден в больших исследованиях, начатых после мета-анализа. Он варьирует от 4% до 15% за 5 лет в пользу хирургии с адъювантной химиотерапией [12–15]. Кроме того, мета-анализ опубликованный в 2010 году, в том числе 8447 больных с обновленными данными из старых исследований, а также данные из всех последних исследований показывают абсолютное увеличение выживаемости на 4% в течение 5 лет (с 60% до 64%, $p < 0,0001$) [16]. Таким образом, послеоперационная адъювантная химиотерапия у пациентов со II и III стадией НМРЛ на основе платины показала свое положительное влияние на общую выживаемость и в настоящее время считается стандартом лечения, основанная на 1 уровне доказательств.

С другой стороны, в отношении роли ПОРТ вопрос остается спорным. В 1998 г. в журнале Lancet были опубликованы результаты мета-анализа 9 рандомизированных исследований ПОРТ у 2128 пациентов с I–III стадией НМРЛ: он показал, что адъювантная ЛТ при pN0 и pN1 увеличивает риск смерти на 21%, снижая 2-х летнюю общую выживаемость на 7% (от 55 до 48%) (HR 1,21, 95% (1.08–1.34) ДИ $p = 0,001$). При III стадии и pN2 результаты были неоднозначными: ПОРТ несколько улучшала локальный контроль, но не влияла на общую выживаемость [17].

В последующем данный мета-анализ периодически обновлялся [18]. В 2010 г. в базе данных Кокрановской библиотеки приведены результаты 11-ти рандомизированных исследований, но выводы первоначального мета-анализа не изменились – проведение ПОРТ было связано с относительным увеличением риск смерти на 18% со снижением 2-х-летней выживаемости на 5% [19]. Тем не менее, так как авторы наблюдали относительное сниже-

ние частоты местных рецидивов на 24% (при всех стадиях вместе), вопрос о ПОРТ при pN2 пациентов, которые имели высокий риск местного рецидива, оставался в силе и заслуживал дальнейшего исследования.

С момента публикации мета-анализа были пересмотрены все ведущие мировые стандарты лечения НМРЛ, и произошло устойчивое снижение использования ПОРТ у больных с N2 с 65% пациентов в 1995 г. до 37% в 2002 г. [20]. Такие кардинальные изменения в стандартах лечения не могли остаться незамеченными – появились публикации с вполне обоснованной критикой мета-анализа [21].

Авторы задавались вопросом об адекватности стадирования. Отмечалось, что, в рандомизированных исследованиях не учитывались пересмотры в классификациях по TNM. Более того, во многих исследованиях не было достаточно информации о деталях хирургических резекций и стадирования по критерию N.

Отбор пациентов, по мнению многих экспертов, также был некорректен: в четырех исследованиях были пациенты без метастазов в лимфоузлы, и примерно одна четверть всех пациентов в мета-анализе была с pN0, в то время как менее одной половины больных с pN2. Поскольку у пациентов без признаков метастазов в лимфатических узлах, как правило, низкий риск местного рецидива, можно было бы ожидать, что ПОРТ может быть неэффективным.

Применяемая техника и технологии облучения во многих исследованиях, включенных в мета-анализ также вызвали немалое возмущение у специалистов. Co-60 применялся в семи исследованиях из девяти, что заведомо предполагает менее благоприятные результаты, чем лечение на линейных ускорителях. В одном исследовании, у пациентов, получавших лечение Co-60 5-летняя выживаемость составила 8% по сравнению с 30%, пролеченных на линейных ускорителях с КТ – планированием [22]. Большинство включенных исследований использовали методы, снижающие терапевтический индекс лучевой терапии. Боковые поля значительно увеличивали объем облучаемой ткани легких, использование блоков для спинного мозга, которые потенциально блокируют лимфоузлы средостения, могли несколько объяснить частоту локо-региональных рецидивов. Если бы исследования, включенные в мета-анализ были проанализированы в контексте современной терапии, заключают авторы, ни одно исследование не считалось бы приемлемым.

Вполне обоснованной критике подверглись дозы и режимы фракционирования облучения. Суммарная очаговая доза (СОД) в большинстве исследований сейчас могут считаться чрезмерно высокими. В пяти 5 исследованиях используются СОД до 60 Гр, в двух дополнительных исследованиях использовали большие разовые дозы (2,6–3,0 Гр), которые могли отразиться на поздней легочной токсичности. Сопровождающие мета-анализ публикации показали, что риск интеркуррентных смертей был напрямую связан с биологической эффективной дозой (БЭД) [23]. Еще в 1986 г. исследование LungCancerStudyGroup 773 показало, что СОД 50 Гр может быть достаточным, чтобы обеспечить локо-региональный контроль. [24]

На не менее важные недостатки этого мета-анализа (дисбаланс в структуре) указаны в исследовании Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques [25] – 728

человек (более чем одна треть больных) были включены пациенты с pN0, использован Co-60, СОД достигла 60 Гр по 2,5 Гр за фракцию. Интеркуррентных смертей в течение 5 лет составило 31% с ПОРТ по сравнению с 8% без ПОРТ, и выявлена корреляция этих смертей с разовой очаговой дозой.

Наряду с критикой мета-анализа приводились результаты рандомизированных исследований в пользу применения современной ПОРТ предусматривающей применение соответствующей техники и технологии, режима фракционирования и суммарных доз облучения.

Так, рандомизированное исследование Universit Cattolica del Sacro Cuore [26] – 104 больных с I стадией НМРЛ, предоставило провокационные доказательства поддержки современной лучевой терапии на линейных ускорителях с КТ-планированием, коррекцией неоднородностей и использованием ограниченных объемов облучения. Лучевая терапия СОД 50,4 Гр разовой дозой 1,8 Гр. значительно снизила риск местных рецидивов – 23% в контрольной группе против 2,2% в группе ПОРТ ($p=0,002$), 5-летняя выживаемость с и без ПОРТ составила 67% и 58%, соответственно ($p=0,048$). Также не отмечалось чрезмерной токсичности в группе ПОРТ.

Следующее исследование было ограничено IIIA стадией НМРЛ у 224 пациентов, в том числе 88 больных, получивших ПОРТ СОД 50,4 Гр [27]. Пациенты с высоким и средним риском (в зависимости от количества и расположения пораженных лимфатических узлов pN1 и pN2) получили наилучшие показатели местного контроля и общей выживаемости, хотя преимущество в общей выживаемости были у пациентов высокого риска ($p=0,0002$).

В докладе Университета Пенсильвании [28] показана важность использования умеренных доз облучения. Все пациенты получили ПОРТ на линейных ускорителях энергией 6 МэВ или выше. Общая выживаемость и локальный контроль были благоприятными (с учетом популяции пациентов) и риск смерти от интеркуррентных заболеваний у пациентов, получивших менее 54 Гр составило 2%.

Анализ базы данных SEER (1988–1995 гг.) предоставил результаты ПОРТ у более 4000 больных с T 1–3 N1–2 стадией НМРЛ. ПОРТ продемонстрировала увеличение общей 5-летней выживаемости с 16 до 22% и безрецидивной выживаемости с 25 до 30% при Наиболее критичным фактором при этом были метастазы в четырех и более лимфоузлах, независимо от N1 или N2 [29].

Вопросы токсичности современной ПОРТ были освещены в польском исследовании [30], где сравнивали результаты лечения 171 больного с pN2 НМРЛ 3D-конформной ЛТ и 120 больных с pN1 без ПОРТ. За два года наблюдения не было обнаружено существенных различий в легочно-сердечных осложнениях, частота смертей от нераковых заболеваний в группе ПОРТ и без ПОРТ составила 5,3% и 5,0% соответственно.

В ретроспективном исследовании 199 больных с p T1–3N1M0 НМРЛ перенесших радикальную операцию [31] изучили факторов риска возникновения локального рецидива. Было выявлено, что риск локального рецидива был высок у пациентов с неполной медиастинальной диссекцией и поражением лимфоузлов 10-й группы. Следовательно, данный контингент также могут извлечь выгоду из адьювантной ПОРТ.

Задачей ПОРТ является воздействие на субклинические метастазы и общепринято она применяется в случае неблагоприятных возможностей для местного рецидива, такие как положительные хирургические края или других факторов риска для локального рецидива. Оценка закономерности рецидива после операции и возможной токсичности, связанных с ПОРТ, определяет соотношение польза / риск в послеоперационной терапии. Даже если риск местных рецидивов при начальных стадиях рака легких, как правило, считается малым по сравнению с риском отдаленного рецидива, частота локального рецидива, крайне непостоянна, и по литературным данным, составляет от 6% до 45% при I стадии и от 7% до 55% для II стадии заболевания [32–34]

Согласно всех приведенных выше исследований, вероятность развития рецидива заболевания определялась критериями T и N. Данную оценку можно охарактеризовать «количественной». Однако, на сегодняшний день, есть результаты работ, которые отражают значимость других – «качественных» факторов риска для местного и регионального рецидива. Так анализ наблюдения в течение 42 месяцев 1402 больных с I–III стадией (N0-N1) НМРЛ после радикальной операции без ПОРТ выявил, что значимыми факторами риска для местного рецидива явились: объем операции (сегментэктомия+клиновидная резекция vs лобэктомия+билобэктомия+пневмонэктомия), размер опухоли > 2,7 см, наличие висцеральной плевральной инвазии (VPI, visceralpleuralinvasion). Для регионального ре-

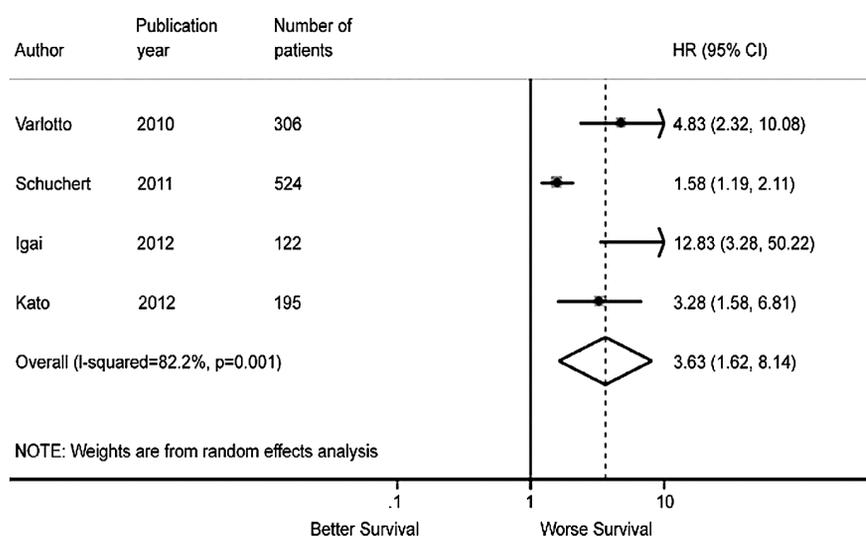


Рисунок 1 Безрецидивная выживаемость в зависимости от лимфоваскулярной инвазии (Lymphovascular Invasion as a Prognostic Indicator in Stage I Non- Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, Ann ThoracSurg 2014;97:965–72)

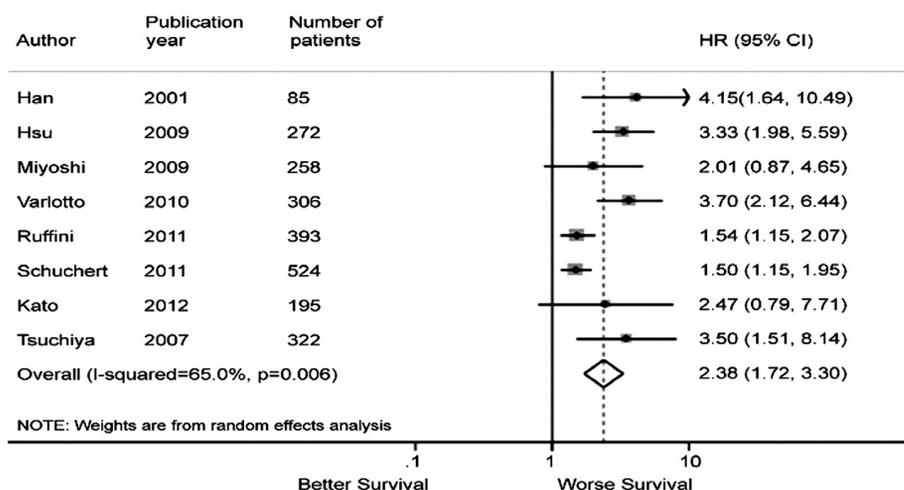


Рисунок 2 Общая выживаемость в зависимости от лимфоваскулярной инвазии (Lymphovascular Invasion as a Prognostic Indicator in Stage I Non- Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, Ann ThoracSurg 2014; 97:965–72)

цидива было критичным наличие pN1, VPI и лимфоваскулярная инвазия (LVI, lymphovascularspaceinvasion). [35]

Систематический обзор литературы (MEDLINE/EMBASE) в исследовании [36] выявил, что наличие лимфоваскулярной инвазии у больных I стадией НМРЛ было ассоциировано с худшей безрецидивной выживаемостью (HR=3.63; от 1.62 до 8.14 CI=95%) и худшей общей выживаемостью (HR=2.38; от 1.72 до 3.30 CI=95%) (рис.1 и 2.)

Таким образом, эти и другие исследования, опубликованные ранее, продемонстрировали, что наличие лимфоваскулярной инвазии является независимым от критерий T и N неблагоприятным прогностическим фактором для развития местных и отдаленных рецидивов НМРЛ.

До конца также не решены вопросы необходимости ПОРТ у пациентов с доказанной вовлеченностью лимфоузлов средостения, получившим неоадьювантную химиотерапию и полную резекцию. Несколько исследований, а также мета-анализ, основанный на литературе, действительно описал эффективность с точки зрения выживаемости в пользу предоперационной химиотерапии [37–41]. Было показано, что снижение «медиастинальной стадии» является важным прогностическим фактором [38] и [40]. Тем не менее, частота рецидивов может быть достаточно высокой, как показано на обновленных результатах исследования II фазы неоадьювантной химиотерапии, где в течение 5-летнего периода наблюдения, у 60% пациентов был локальный рецидив [42]. Еще недавно опубликованное исследование также показало высокую частоту местных рецидивов у пациентов с IIIA N2 стадией со «сниженной» стадией после неоадьювантной химиотерапии. Пятилетний местно-региональный рецидив был в 31% случаев, а наиболее частые локорегионарные рецидивы появились в средостении (92%) и в прикорневых лимфатических узлах (23,7%), особенно высоким риск был в случае болезни N1 [43]. В другом ретроспективном исследовании, 5-летний локальный контроль в группе ПОРТ составил 82% против 35% в группе без ПОРТ.

За последние годы произошла большая совместная работа торакальных хирургов по улучшению определения распространенности лимфогенного метастазирования и полной резекции. Европейское общество торакальных хирургов European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) предложило руководящие принципы для надлежащего интраоперационного и предоперационного лимфатического стадирования [44] и [45]. Международная ассоциация по изучению рака легкого (IASLC) предложил определение полной резекции [46]. Все резецированные края – в том числе бронхиальные, венозные и артериальные культы и перибронхиальные мягкие ткани – должны быть микроскопически свободны от рака. Должны быть исследованы по меньшей мере три внутрилегочные и прикорневые узлы и по крайней мере три узла из лимфатической зоны в соответствии с расположением первичной опухоли.

Нет единого мнения о том, какой лимфатический коллектор должен быть удален для обеспечения максимальной выживаемости. Неясно также, влияет ли объем лимфодиссекции на долгосрочное выживание. На сегодняшний день нет III фазы исследования оценивающего более современную ПОРТ по сравнению с ПОРТ опубликованной в 1998 г. Продолжается исследование

LungART (исследовательская группа с участием Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT 0503), United Kingdom group (UK 11/NW/0075) и EORTC (EORTC 22055–08053) (NCT00410683)), которое будет сравнивать послеоперационную конформную лучевую терапию с ее отсутствием у пациентов НМРЛ после радикальной операции с N2 вовлеченными медиастинальными лимфоузлами. Пациенты могут иметь химиотерапию в неоадьювантном или адьювантном режиме, в объеме облучения включают вовлеченные лимфатические узлы согласно гистологическому заключению, а также же лимфатические узлы высокого риска вовлечения в зависимости от местоположения опухоли [47]. К сожалению, в данном исследовании, окончательные результаты которого будут известны в 2022 г., снова не будут учтены все факторы неблагоприятного прогноза (лимфоваскулярная, висцеральная инвазия).

В настоящее время, адьювантное лечение НМРЛ фокусируется на химиотерапии и риске отдаленного метастазирования, а не на послеоперационной лучевой терапии, которая также может контролировать болезнь. Ввиду большей части пациентов, которые продолжают страдать от локального рецидива после радикальной операции и адьювантной химиотерапии, следует пересмотреть потенциальную синергию местной терапии в комбинации с эффективной системной терапией.

Назначение ПОРТ в настоящее время должно обсуждаться индивидуально для каждого пациента с НМРЛ. Есть даже ранние стадии НМРЛ при которых риск локального рецидива высокий, что отражается на безрецидивной и общей выживаемости. Поэтому не стоит так категорично ссылаться на критерии T и N 0–1 и отказываться от ПОРТ, надо научиться определять соответствующие факторы предикции ее эффективности. Конформная лучевая терапия должна быть обязательным, чтобы уменьшить токсичность и улучшить результаты. Основываясь на предыдущих исследованиях, следует выбирать для лечения только зоны с вовлеченными лимфатическими узлами и невовлеченными зонами с высоким риском, чтобы лучше защитить окружающие нормальные ткани и, следовательно, минимизировать связанную с лечением смертность. За последние десятилетия клиническая радиология была самой динамично развивающейся отраслью онкологии. Каждый год ее облик менялся гигантскими скачками и она будет интенсивно прогрессировать в ближайшие годы. Самые высокие медицинские технологии в онкологии (по сути технологии ядерной и атомной физики) применяются в клинической радиологии. Новым данным о ПОРТ следует принимать во внимание качество хирургии и прогресс, достигнутый в плане предоперационного стадирования или рестадиирования после неоадьювантной химиотерапии. В настоящее время большинство претендентов на операцию намного лучше избираются на основе позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ). ПЭТ-КТ является высокой чувствительным и специфичным методом для выявления метастазов в лимфоузлы средостения и экстракраниальных метастазов. Повсеместное применение ПЭТ-КТ должно повлиять на пересмотр современной роли ПОРТ НМРЛ.

Литература:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году\под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского Г. В. Петровой; М- 2014.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest*. 1997;111 (6):1710–7.
4. Bakira M, Fraser S, Routledgels T et al. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *InteractCardiovascThoracSurg* 2011; 13: 303–310.
5. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J ThoracCardiovascSurg* 2003;125: 924–928.
6. Maeda R, Yoshida J, Ishii G et al. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification. *Chest* 2011; 140: 1494–1502.
7. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stagenon-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004699.
8. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol*. 2010; Suppl 7: vii 196–8.
9. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J ThoracOncol* 2007;2:694–705.
10. Thomas WS, Joseph L, Ronald BP, Valerie WR. General thoracic surgery, vol.6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1653.
11. Non Small Cell Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899–909.
12. International Adjuvant Lung cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2004;350:351–60.
13. Strauss GM, Herndon 2nd JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J ClinOncol* 2008;26:5043–51.
14. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. For the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators Vinorelbine plus cisplatinvs observation in resected non-small cell lung cancer Intergroup. *New Engl J Med* 2005;352:2589–97.
15. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, 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;7:719–27.
16. 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.
17. PORT Meta-analysis Trialists Group. Post-operative 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.
18. Burdett S, Stewart L On behalf of the PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005;47:81–3.
19. Burdett S, Ryzewska L, Tierney JF, Fisher DJ. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;80:350–2.
20. Bekelman JE, Rosenzweig KE, Bach PB, et al. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2006;66:492–499. [PubMed:16814952]
21. Jeffrey A. Bogart1 and Jesse N. Aronowitz2 Localized Non^Small Cell Lung Cancer: Adjuvant Radiotherapy in the Era of Effective Systemic Therapy *Clin Cancer Res* 2005;11 (13 Suppl) July 1, 2005
22. Philips P, RocmansP, Vanderhoef P, Van HoutteP. Postoperativeradiotherapyafterpneumonectomy: impact of modern treatment facilities. *IntJRadiatOncolBiol Phys*1993;27:525^9.
23. MunroAJ. What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? *Lancet*1998;352:250^1.
24. Lung Cancer Study Group. Effects of post-operative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377–81.
25. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 265^73.
26. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase II randomized trial. *RadiotherOncol* 2002;62:11^9.
27. SawyerT.E., Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIa nonsmall cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann ThoracSurg* 1997;64:1402^8.
28. Machtay M, Lee JH, Sjrager JB, Kaiser LR, Gladstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern post-operative radiotherapy for high risk resected nonsmall cell lung carcinoma. *J ClinOncol* 2001;1119: 3912^7.
29. Rescigno J. Use of postoperative radiotherapy for node-positive non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002;4:35^44.
30. Kepka L, Bujko K, Orłowski TM, et al. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with

- or without postoperative radiotherapy. *RadiotherOncol* 2011;98:238–43.
31. Fan et al. Risk factors for locoregional recurrence in patients with resected N1 non-small cell lung cancer: a retrospective study to identify patterns of failure and implications for adjuvant radiotherapy. *Radiation Oncology* 2013, 8:286
 32. Koo HK, Jin SM, Lee CH et al. Factors associated with recurrence in patients with curatively resected stage I–II lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 73: 222–229.
 33. Luzzi L, Voltolini L, Campione A et al. Pneumonectomy vs lobectomy in the treatment of pathologic N1 NSCLC: could the type of surgical resection dictate survival? *J CardiovascSurg (Torino)* 2003; 44: 119–123.
 34. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM et al. Factors predicting patterns of recurrence
 35. Lopez J. L. et al Risk factors for local and regional recurrence in patients with resected NO–N1 non-small-cell lung cancer, with implications for patient selection for adjuvant radiation therapy *Annals of Oncology* 0: 1–8, 201
 36. Nathan M, Mollberg et al. Lymphovascular Invasion as a Prognostic Indicator in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *Ann ThoracSurg* 2014;97:965–72
 37. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan–Kettering experience with 136 patients. *Ann ThoracSurg* 1993;55:1365–73.
 38. Andre´ F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J ClinOncol* 2001;16:2981–9.
 39. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA–N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442–50.
 40. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel–cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J ClinOncol* 2003;21:1752–9.
 41. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J ThoracOncol* 2006;1:611–21.
 42. Betticher DC, Hsu Schmitz S-F, Totsch M, et al for the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:1099–106.
 43. Amini A, Lou F, Correa AM, et al. Predictors for locoregional recurrence for clinical stage III–N2 non-small cell lung cancer with nodal downstaging after induction chemotherapy and surgery. *Ann SurgOncol* 2013;20:1934–40.
 44. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:787–92.
 45. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1–8.
 46. Rami-Porta R, Wittekind CG Goldstraw for the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) staging committee. Complete resection of lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49:25–33
 47. Le Pe´choux C, Dunant A, Pignon JP, et al. Need for a new trial to evaluate adjuvant postoperative radiotherapy in non-small- cell lung cancer patients with N2 mediastinal involvement. *J ClinOncol* 2007;25: e10–1.