

Челябинский  
областной клинический  
онкологический диспансер,  
г. Челябинск

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЗОН РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ: ЗА И ПРОТИВ

Т.М. Шарабура

*Много лет идет дискуссия между сторонниками и противниками облучения парастерального лимфатического коллектора у больных раком молочной железы. Не менее драматично разворачивается обсуждение показаний к послеоперационной лучевой терапии рака легкого. Ни результаты рандомизированных исследований последних лет, ни достижения системной и лучевой терапии не ослабили противостояние.*

Регионарное метастазирование характерно для большинства злокачественных новообразований. В этой связи воздействие на регионарный лимфатический коллектор является важным компонентом противоопухолевой терапии. Проведение лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования неизбежно увеличивает объем облучаемых тканей и повышает риск лучевых осложнений, что, при близости жизненно важных органов, может иметь серьезные последствия. В таком случае закономерен вопрос о влиянии регионарного облучения на продолжительность жизни онкологических больных и ее качество. Как правило, разногласия возникают в тех случаях, когда получаемый эффект не вполне очевиден, а токсичность значима, иногда с фатальными последствиями. Много лет идет дискуссия между сторонниками и противниками облучения парастерального лимфатического коллектора у больных раком молочной железы. Не менее драматично разворачивается обсуждение показаний к послеоперационной лучевой терапии рака легкого. Ни результаты рандомизированных исследований последних лет, ни достижения системной и лучевой терапии не ослабили противостояние. Причина, вероятно, заключается в том, что обсуждаемые проблемы не имеют простого ответа, и следует учесть доводы всех сторон.

### Облучение парастеральных лимфатических узлов, возможен ли консенсус?

Мета-анализ, проведенный Early Breast Cancer Trialists Radiotherapy Group, включавший 78 рандомизированных исследований и 42000 женщин, убедительно продемонстрировал возможности лучевой терапии у больных раком молочной железы [1]. Лучевая терапия после мастэктомии и органосохраняющих операций снизила абсолютный 5-летний риск локальных рецидивов на 19% и 15-летний риск смерти на 5%. Но каков вклад в этот успех облучения зон лимфогенного метастазирования? Больше всего разногласий относительно правомерности облучения парастерального лимфатического коллектора. Риск кардиальных фатальных осложнений, связанный с облучением парастеральных лимфатических узлов, стал основным аргументом противников облучения этой зоны. Насколько реальна угроза, показал анализ причин смерти 300000 женщин раком молочной железы, зарегистрированных в базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) США. Среди получивших облучение за период с 1973 по 1982 годы отмечено увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и рака легких через 10-20 лет после облучения, причем среди пролеченных в последующие годы этот риск был нивелирован, что связывают с совершенствованием техники облучения [2].

Лучевая терапия на линейных ускорителях с КТ-планированием за счет конформного распределения дозы снизила риск осложнений, в том числе кардиальных. Но проблема лучевой терапии на парастеральные лимфатические узлы (ПС-ЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ) не утратила своей актуальности, теперь уже в связи с отсутствием убедительных доказательств ее эффективности.

Данные нерандомизированных исследований об эффективности облучения ПС-ЛУ противоречивы: от значительного улучшения выживаемости [3, 4] до отсутствия какого-либо эффекта [5].

Насколько может быть значима стерилизация данного коллектора для увеличения выживаемости больных РМЖ? Ответ на этот вопрос с большим нетерпением ждали от результатов трех рандомизированных исследований, их характеристика представлена в таблице 1. Всем 7170 пациенткам проводилось облучение грудной стенки после мастэктомии или остатка молочной железы после органосохраняющей операции (ОСО). В исследованиях MA.20 и EORTC 22922–10925 дополнительно облучались медиальные надключичные лимфатические узлы (МН-ЛУ) и ПС-ЛУ. Лишь во французском исследовании рандомизация проводилась по признаку облучения ПС-ЛУ. Большинство пациенток получили химиотерапию. ПС-ЛУ облучались тангенциальными модифицированными широкими полями, иногда с добавлением переднего поля до 45-50 Гр.

Интерес к результатам был столь велик, что уже в 2013 г. был опубликован мета-анализ (Budach et al., 2013 [9]), включивший все три исследования. В исследованиях MA.20 и EORTC 22922–10925 получено статистически достоверное улучшение общей выживаемости (отношение рисков [HR] 0.85; 95% доверительный интервал (ДИ) 0.75-0.96). Небольшое и статистически недостоверное улучшение общей выживаемости (ОВ) за счет дополнительного облучения ПС-ЛУ получено во Французском исследовании (ОР=0.94; 95% ДИ 0.79-1.11), но после суммирования этих данных с результатами двух других исследований различия остались достоверными (ОР=0.88; 95% ДИ 0.80-0.97) [9]. Улучшение ОВ составило 1,6% за 5 лет, 1,6% за 10 лет и 3,3% за 10 лет, соответственно. В исследованиях MA.20 и EORTC 22922–10925 облучение МН-ЛУ и ПС-ЛУ позволило получить статистически достоверное улучшение выживаемости без признаков заболе-

вания (ВБПЗ) (ОР=0.85; 95% ДИ 0.77-0.94), составившее 5,7% за 5 лет и 3,0% за 10 лет, соответственно. В этих же двух исследованиях получено достоверное улучшение выживаемости без метастазов (ВБМ) (ОР=0.82; 95% ДИ 0.73-0.92), выигрыш составил 5,4% за 5 лет и 3,0% за 10 лет, соответственно.

Заключение авторов мета-анализа (Budach et al., 2013 [9]) однозначно: дополнительное облучение МН-ЛУ и ПС-ЛУ лимфатических узлов достоверно улучшает выживаемость больных РМЖ I-III стадий. Абсолютный прирост за 5 и 10 лет оказался небольшим и составил всего 1,6% и 3,3%. Очевидно, что столь небольшой выигрыш в выживаемости вряд ли повлияет на мнение медицинской общности и станет поводом к рутинному облучению регионарных лимфатических узлов [9].

Для повышения результативности регионарной лучевой терапии, по всей видимости, следует выделить подгруппы больных с ожидаемым большим эффектом, а для этого необходимо дождаться полной версии исследований MA.20 и EORTC 22922–10925. Но вряд ли мы узнаем больше о значимости парастерального коллектора, поскольку в указанных исследованиях данная зона облучалась совместно с МН-ЛУ. Особое внимание заслуживает Французское исследование [8], избирательно оценивавшее эффект от облучения парастеральной зоны, но, к сожалению, достоверность этого исследования была ослаблена неудачным дизайном, рассчитанным на 10% улучшение. В результате авторы не смогли получить достоверных различий ни в одной из 6 подгрупп, сформированных в зависимости от расположения опухоли, состояния подмышечных лимфатических узлов и проведения адъювантной химиотерапии (АХТ). Вместе с тем, при облучении ПС-ЛУ отмечена тенденция к снижению вы-

Таблица 1  
Характеристика исследований, включенных в мета-анализ (Budach et al., 2013 [9])

Исследование	MA.20 [6]	EORTC 22922–10925 [7]	Французское исследование [8]
Годы исследования	2000-2007	1996-2004	1991-1997
Количество больных	1832	4004	1334
Медиана возраста	54	54	57
N+	85%	56%	75%
Объем операции	ОСО	МЭ / ОСО	МЭ
РЭ/РП «-»	25%	16%	7%
РЭ/РП статус не известен	Нет данных	6%	40%
Критерии включения	N+ или N0 + факторы риска	N+ или медиальная/центральная локализация	N+ или медиальная/центральная локализация
Грудная стенка/молочная железа	Обе группы: 50Гр/25 фр	Обе группы: 50Гр/25 фр	Обе группы: 50Гр/25 фр или 45Гр/18 фр
МН-ЛУ	Исследуемая группа: 45Гр/25 фр	Исследуемая группа: 50Гр/25 фр	Исследуемая группа: 50Гр/25 фр или 45Гр/18 фр
ПС-ЛУ			

Примечание. МН-ЛУ – медиальные надключичные лимфатические узлы; ПС-ЛУ – парастеральные лимфатические узлы; ОСО – органосохраняющие операции; МЭ – мастэктомия.

Факторы риска: опухоль ≥5 см; опухоль ≥2см и 10 удаленных подмышечных ЛУ + РЭ «+», Grade III или лимфоваскулярная инвазия.

живаемости при N0 и медиальном или центральном расположении опухоли и повышению выживаемости при N+ и любом расположении опухоли независимо от проведения АХТ [8].

В какой мере облучение ПС-ЛУ может влиять на выживаемость? Сторонники облучения ПС-ЛУ уверены, что микрометастазы в этой зоне могут быть источником отдаленного метастазирования, не достигая при этом клинически значимых размеров [10]. С этих позиций становится понятным, неожиданный на первый взгляд, факт улучшения ОВ после регионарной лучевой терапии преимущественно за счет уменьшения числа отдаленных метастазов, о чем можно судить по близким показателям ВВПЗ и ВБМ в исследованиях MA.20 и EORTC 22922–10925. Информация о локальном контроле представлена только в исследовании MA.20. Региональный контроль улучшился на 2,3% за 5 лет, в то время как риск отдаленного метастазирования за этот же период снизился на 5,4% [6].

Но есть и другое мнение. Наличие регионарных метастазов скорее свидетельствует о более агрессивном фенотипе опухоли и высоком риске диссеминации, чем является источником такой диссеминации [11]. Установлено, что опухолевые клетки в регионарных лимфатических узлах имеют более агрессивный фенотип в сравнении с первичной опухолью [12]. И в том и в другом случае наличие микрометастазов в ПС-ЛУ сопряжено с высоким риском отдаленного метастазирования и худшим прогнозом. Должны ли мы в таком случае добиваться стерилизации регионарного коллектора локо-регионарными методами, в то время как микрометастазы могут быть разрушены системной терапией? По всей видимости, возможности любой регионарной терапии в улучшении выживаемости без системной терапии, будь то лучевая терапия на пути лимфоотока или лимфодиссекция, ограничены. Как иначе объяснить тот факт, что Veronesi et al., 1999 [13], в рандомизированном исследовании у 737 женщин РМЖ не получили улучшения выживаемости при удалении парастеральных лимфатических узлов в добавлении к мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией, хотя метастазы в ПС-ЛУ были выявлены в 21%.

Возвращаясь к истории лучевой терапии после мастэктомии, следует отметить, что в ранних исследованиях, не включавших системную терапию, послеоперационная ЛТ снижала риск локо-регионарных рецидивов без улучшения выживаемости (цит. по: Jagsi R., 2014 [14]). И лишь добавление системной терапии позволило реализовать возможности лучевой терапии в полной мере. В хорошо известном датском исследовании (DBCG 82b и DBCG 82c [15]) у пациенток пред- и постменопаузального возраста с высоким риском рецидива (опухоль более 5 см, наличие поражённых лимфоузлов, инвазия кожи либо фасции), получавших химиотерапию или гормонотерапию, лучевая терапия позволила улучшить 10-летнюю общую выживаемость на 9% (с 45 до 54%  $p < 0.001$ ; с 36% до 45%,  $p = 0,03$ , соответственно). Облучению подвергались в том числе и ПС-ЛУ. 9% улучшение ОВ наблю-

дилось как среди тех, кто имел 1-3, так и более 4 позитивных лимфатических узлов, что позволило авторам рассматривать системную терапию как фактор, обеспечивающий выживаемость за счет воздействия на субклинические метастазы.

P.S.H. Poortmans, представивший результаты исследования EORTC 22922–10925 [7] на конгрессе ECCO-ESMO-ESTRO в 2013 г., сообщил, что наибольший выигрыш в ОВ от облучения МН-ЛУ и ПС-ЛУ (ОР=0.72; 95% ДИ 0.55-0.94) был отмечен у пациенток, которые получали и химиотерапию, и гормонотерапию. Со времени проведения исследований возможности системной терапии изменились за счет применения новых препаратов, в частности таксанов и трастузумаба. Нет сомнений, что новые виды системной терапии окажут влияние на локальный контроль, и абсолютный эффект от ЛТ будет меньше [9]. В частности, локальный эффект от адьювантной терапии таксанами относительно небольшой (относительный риск рецидива 0,84-0,86) [16], следовательно, можно ожидать больший эффект от регионарной лучевой терапии. Напротив, эффект от адьювантной терапии трастузумабом у больных с Her2 позитивным РМЖ (относительный риск рецидива 0.53) выше [17], и, соответственно, абсолютное благо от регионарной лучевой терапии может быть клинически менее значимым. Очевидна необходимость новых исследований с использованием современных схем системной терапии, но результатов таких исследований надо будет ожидать еще много лет [9].

Токсичность лечения – важный аргумент противников облучения ПС-ЛУ. Облучение этой зоны, независимо от техники, увеличивает дозу на сердце и коронарные сосуды, что, в свою очередь, увеличивает риск ИБС [18]. Не описано клинически значимых кардиальных нарушений при средней дозе на сердце менее 5 Гр [19]. Однако уровень коронарных событий линейно возрастает с увеличением дозы на сердце, в среднем на 7,4% на каждый дополнительный Гр ( $p < 0.001$ ) без видимого порога [20]. Эти результаты подчеркивают важность снижения дозы на сердце и коронарные артерии до минимально возможной. Согласно результатам мета-анализа (Budach et al., 2013 [9]), во всех трех исследованиях не отмечено увеличения риска смерти от сердечно-сосудистой патологии, что, при сроках наблюдения 10,9 лет в исследовании EORTC 22922–10925 и 11,3 года во французском исследовании, позволяет считать, что техника 90-х годов обеспечивала хорошую защиту и низкий риск кардиальной смерти.

Современные технологии лучевой терапии, в частности лучевая терапия с модуляцией интенсивности и активным контролем дыхания, за счет повышения конформности позволяют минимизировать дозу на органы риска включая сердце [21]. Вместе с тем, еще предстоит оценить отдаленные последствия воздействия относительно малых доз радиации на миокард. Но уже сегодня можно с уверенностью сказать, что кардиальная токсичность не является более аргументом против облучения пара-



стерального коллектора. Исключение составляют пациентки, получающие трастузумаб, из-за кардиотоксичности последнего.

Другим направлением поиска консенсуса может стать выявление факторов риска поражения парастеральных ЛУ для идентификации тех, кто может быть пролечен с большим эффектом. Не вызывает возражений мнение, что облучать ПС-ЛУ следует лишь при высоком риске их поражения [22].

Новые возможности оценки состояния регионарных лимфатических узлов связаны с лимфосцинтиграфией и исследованием сторожевого лимфатического узла. Hindié et al., 2012 [23], провели анализ результатов 6 проспективных исследований, включавших 3876 пациенток, которым выполнялась сцинтиграфия для идентификации сторожевого ЛУ. Установлено, что дренаж в парастеральную лимфатическую зону имел место у 792 (20,4%) пациенток. Биопсия ПС-ЛУ выполнена у 644 пациенток и у 111 (17,2%) подтверждены метастазы. Среди этих пациенток 40% имели опухоль в латеральных квадрантах. У пациенток с негативными, в сравнении с теми, кто имел позитивные подмышечные ЛУ, метастазы в ПС-ЛУ встречались значительно реже: в 7,8% и 41%, соответственно ( $p < .00001$ ). Таким образом, при наличии оттока в ПС-ЛУ по данным лимфосцинтиграфии и при позитивном подмышечном сторожевом ЛУ риск occultных метастазов в парастеральной зоне высок, именно в этих случаях, по мнению автора, необходимо облучать данный коллектор [23].

Факторы риска метастазирования в ПС-ЛУ были изучены в китайском исследовании [24] у 1679 пациенток РМЖ, которым была выполнена расширенная мастэктомия без какой-либо предшествующей терапии. Наиболее часто (от 23,6% до 47,5%) метастазы в ПС-ЛУ выявлялись в пяти подгруппах: при 4 и более метастазах в подмышечных ЛУ; опухоли Т3 у пациенток до 35 лет; при медиальной локализации опухоли и позитивных подмышечных ЛУ или размерах опухоли от 2 до 5 см [24]. Но является ли высокий риск поражения ПС-ЛУ поводом к их облучению?

Научная общественность доверяет только рандомизированным исследованиям, и, следует признать, что до настоящего времени нет достоверных данных о влиянии облучения ПС-ЛУ на выживаемость. Этот факт объясняет результаты голосования экспертов на 13-ой Международной конференции по РМЖ в St. Gallen (2013) по вопросам облучения зон регионарного метастазирования (PANEL VOTING RESULTS. DR. C. Gaggino). Более половины уважаемых экспертов высказались против облучения надключичных (53,1%), подмышечных (81,8%) и многостворчатых парастеральных ЛУ (69,5%) у всех пациенток, получающих послеоперационную лучевую терапию. Более того, эксперты St. Gallen (2013) посчитали необоснованным выбор зон регионарного облучения в зависимости от ответа на неоадьювантную химиотерапию и в зависимости от подтипа опухоли [25].

Но отдавая должное результатам исследования DBCG 82b и 82c [15] и мета-анализа (Budach et al., 2013 [9]), сле-

дует прислушаться к рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network guidelines), настоятельно предусмотреть облучение ПС-ЛУ при наличии более 4 позитивных подмышечных ЛУ и размерах опухоли более 5,0 см [26]. Во всех остальных случаях решение остается за специалистом, который должен сопоставлять риск поражения парастеральной зоны и, соответственно, ожидаемый эффект от облучения с риском возможных осложнений.

## Послеоперационная ЛТ немелкоклеточного рака легких: есть ли перспективы?

Спорной проблемой торакальной онкологии последнего десятилетия остается обоснованность применения послеоперационной лучевой терапии после R0 резекции у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) при наличии метастазов в медиастинальных лимфатических узлах (N2).

В клиническом исследовании Lung Cancer Study Group [27] 230 пациентов с II–III стадиями НМРЛ были рандомизированы на получивших послеоперационную лучевую терапию (ПОЛТ) в дозе 50 Гр и на группу послеоперационного наблюдения. Несмотря на достоверное улучшение локального контроля, не удалось продлить жизнь больных за счет ПОЛТ [27]. Тем не менее, до 1998 г. ПОЛТ занимала достойное место в комбинированном лечении НМРЛ II–III стадий.

Отношение к ПОЛТ изменилось после того, как в 1998 г. был опубликован отчет Metaanalysis Trialists Group, а в 2005 г. его дополненный вариант, объединивший данные 10 рандомизированных исследований и 2232 пациента. Результаты демонстрировали явно отрицательное влияние ПОЛТ на выживаемость. ПОЛТ увеличивала риск смерти на 18% и снижала общую выживаемость (ОВ) на 6% (с 58% до 52%). Анализ в подгруппах показал значимое снижение выживаемости при N0-N1. У пациентов с N2 результаты свидетельствовали в пользу ПОЛТ, но различия оказались статистически недостоверными [28].

Хотя результаты PORT мета-анализа, 2005 [28], были подвергнуты критике, доверие к послеоперационной лучевой терапии было подорвано на многие годы. Больше всего нареканий вызвала применявшаяся в исследованиях 1965-1995 гг. устаревшая техника облучения, повлиявшая в значительной степени на выживаемость больных. В 7 из 9 исследований ПОЛТ была проведена с использованием гамма-излучения Co-60. К этому времени уже были известны различия выживаемости пациентов, получивших ПОЛТ на гамма-установках с Co-60 и линейных ускорителях с КТ-планированием. Philips et al., 1993 [29], сообщили о 5-летней ОВ пациентов после пневмонэктомии с последующей гамма-терапией и конформным облучением, составившей 8% и 31%, соответственно.

Многие специалисты предполагают, что применение современной техники снизит риск смерти от заболевания, не связанных с раком, что позволит реализовать

возможности ПОЛТ. Machtay et al., 2001 [30], изучили риск смерти от интеркуррентных заболеваний (ИКЗ) у 202 пациентов с II и III ст. НМРЛ, получивших ПОЛТ с использованием современной техники. 4-летний актуаральный риск смерти от ИКЗ составил 13,5%, что лишь незначительно превышало данный показатель в 10% для популяции в целом. Многофакторный анализ показал, что значимыми факторами риска смерти от ИКЗ являются возраст и доза ЛТ. Риск смерти от ИКЗ при дозе менее 54 Гр составил 2% и 17% при дозе  $\geq 54$  Гр. Авторы заключили, что современная техника ЛТ снижает риск смерти от ИКЗ, что должно быть доказано в рандомизированном исследовании [30].

Но потрясение от результатов PORT мета-анализа, 2005 [28], было столь велико, что рандомизированные исследования так и не были проведены с 1998 г. В отсутствие таких исследований авторы попытались доказать роль ПОЛТ при N2 в ретроспективном анализе. Наиболее крупный подобный анализ опубликован Lally et al. [31] в 2006 г. Из базы данных SEER были отобраны 7465 пациентов НМРЛ, подвергшихся пневмонэктомии или лобэктомии с последующей ПОЛТ или наблюдением за период с 1988 по 2002 г. ПОЛТ не оказала статистически значимого влияния на выживаемость. Однако в подгруппе с N2 ПОЛТ значимо увеличивала выживаемость (ОР=0,855; 95% ДИ 0,762-0,959;  $p=0,0077$ ). Несмотря на современную технику облучения, вновь, как и в PORT мета-анализе, 2005 [28], при N0 (ОР=1,176; 95% ДИ 1,005-1,376;  $p=0,0435$ ) и N1 (ОР=1,097; 95% ДИ 1,015-1,186;  $p=0,0196$ ) применение ПОЛТ сопровождалось значимым снижением выживаемости. Согласно многофакторному анализу отрицательное влияние на продолжительность жизни оказывали пожилой возраст, распространенность T3-4 и большее количество ЛУ с метастазами. Значимое увеличение выживаемости было связано с женским полом и большим количеством удаленных ЛУ. Интересная закономерность была выявлена при анализе графиков выживаемости. Для пациентов с N0 и N1 кривые выживаемости начинают расходиться менее, чем через год (рис. 1 и 2), в то время как для пациентов с N2 – спустя 2,5 года (рис. 3). Авторы [31] объяснили эти различия тем, что у пациентов с N2 негативные последствия облучения, обусловленные осложнениями ЛТ, оказались менее значимы, чем эффект от уничтожения микрометастазов. У пациентов с N0 и N1 риск микрометастазов значительно ниже, поэтому радиотерапевтический интервал уже.

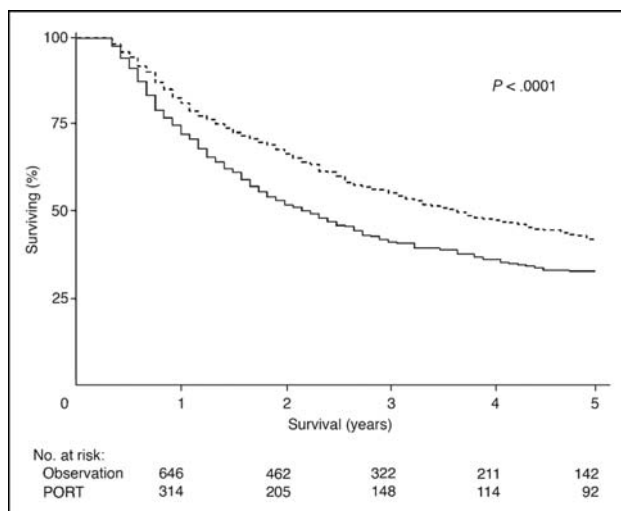
Современная техника лучевой терапии снижает кардиальную токсичность и связанный с ней риск смерти [32]. Можно лишь надеяться, что это обстоятельство наряду с индивидуализированным отбором пациентов позволит реабилитировать ПОЛТ. А пока данные SEER зафиксировали снижение применения ПОЛТ у больных НМРЛ приблизительно на 50% с 1998 г. Кроме того, авторы отметили увеличение продолжительности жизни пациентов, диагноз которым был поставлен в более поздние годы. Скорее всего, эта тенденция связана с повышением избирательности назначения ПОЛТ после публикации PORT мета-анализа, 2005 [31].

Пытаясь улучшить результаты хирургического лечения НМРЛ, исследователи, не без успеха, обратили свое внимание на поиск эффективных схем адъювантной химиотерапии (АХТ). В 2010 г. были опубликованы результаты двух мета-анализов, продемонстрировавших 4% улучшение 5-летней выживаемости за счет АХТ у больных с I-III ст НМРЛ, причем абсолютное значение выигрыша не зависело от объема локо-регионарной терапии: операция или операция и ПОЛТ [33]. В 1997 г. стартовало исследование II фазы RTOG 9705 с адъювантной конкурирующей химиолучевой терапией с использованием паклитаксела и карбоплатина у пациентов II-III ст. НМРЛ после R0 резекции [34]. Результаты этого и других рандомизированных исследований позволили считать АХТ стандартом лечения оперированных больных IV-IIIА ст. НМРЛ [26].

Но полностью отказаться от ПОЛТ не удалось, больные с N2 НМРЛ получали облучение после операции наряду с АХТ в ряде исследований. Результаты позволили надеяться, что ПОЛТ с современной техникой подведения дозы имеет перспективы, но требует доказательства в новых рандомизированных исследованиях. Ретроспективный анализ в исследовании ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) с рандомизацией по признаку АХТ показал, что для пациентов с pN2 ПОЛТ увеличивает медиану выживаемости, как среди получивших АХТ (с 23,8 до 47,4 месяцев), так и среди тех, кто не получил АХТ (с 12,7 до 22,7 месяцев) [35].

Для повышения результативности ПОЛТ последующие усилия были направлены на повышение избирательности назначения ЛТ пациентам высокого риска с наибольшим выигрышем от облучения. Предпринимаются попытки индивидуализировать и объем облучения с учетом риска поражения определенных зон лимфооттока [36]. Matsuguma et al., 2008 [37], установили, что выигрыш от ПОЛТ выше при наличии множественных медиастинальных метастазов. Исследователи из Медицинского центра Университет Вандербильта (Vanderbilt University Medical Center) выявили влияние экстранодального распространения (ЭНР) на результаты ПОЛТ. Выживаемость была выше, если данный признак отсутствовал. У пациентов, имевших ЭНР, были хуже не только ОВ, но и локальный контроль [38]. Однако не ясно, следует ли в этом случае отказаться от ПОЛТ и уповать на эффект от АХТ или, напротив, попытаться усилить эффект от ПОЛТ за счет увеличения дозы.

Предиктором эффективности ПОЛТ у пациентов с N2, по мнению Urban et al., 2013 [39], может быть соотношение удаленных и пораженных ЛУ средостения. Проанализировав, по данным SEER, результаты лечения 11324 пациентов с резектабельным N1-N2 НМРЛ, автор выделил 4 прогностических группы по соотношению количества позитивных и удаленных ЛУ: менее 12,5%, от 12,5% до 24,9%, от 25% до 49,9% и более 50%. Медиана выживаемости составила для этих групп 43, 40, 30 и 23 месяца при N1 и 40, 32, 27 и 22 месяца при N2, соответственно. Удалось установить, что ПОЛТ обеспечивала выигрыш



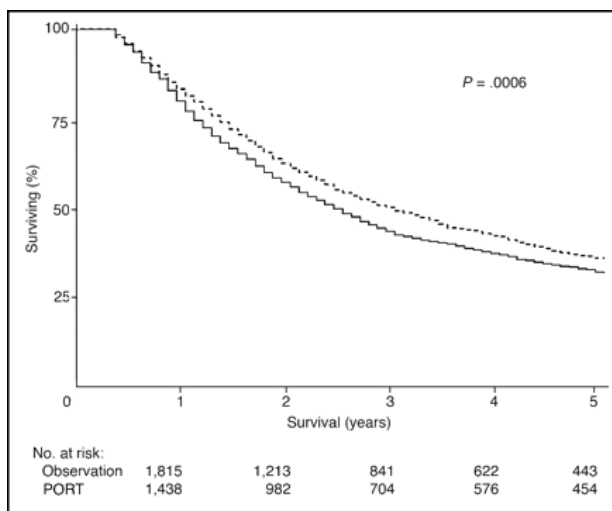
**Рис. 1.** Кривые общей выживаемости больных с N0, стратифицированных по использованию ПОЛТ. Непрерывная линия – получавшие ПОЛТ, пунктирная – не получавшие ПОЛТ (Lally et al., 2006 [31]).

при N2 (OR=0.9; ДИ 0.84-0.99;  $p=0.026$ ) и не улучшила выживаемость при N1 (OR=1.06; ДИ 0.97-1.15;  $p=0.2$ ). После стратификации по соотношению удаленных и пораженных ЛУ выигрыш в выживаемости был ограничен только для пациентов с N2 и указанным отношением  $\geq 50\%$  [39].

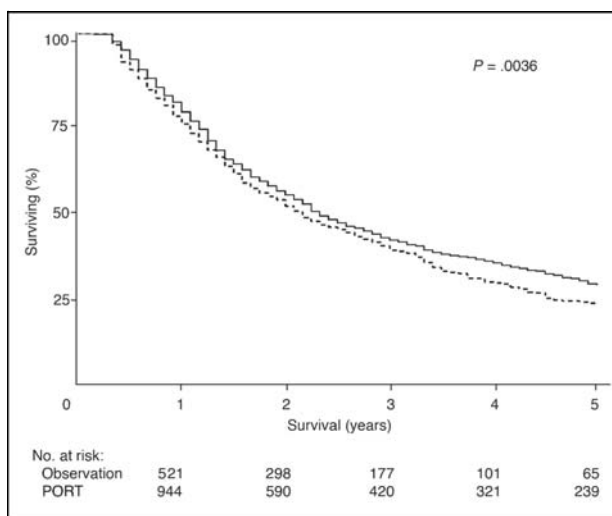
Стало очевидным, что пациенты с метастазами в медиастинальные ЛУ имеют различный прогноз в зависимости от таких факторов, как количество метастазов в медиастинальных и бронхопюльмональных ЛУ, наличие ЭНР, соотношение удаленных и пораженных ЛУ. Учет этих факторов позволит индивидуализировать подходы к ПОЛТ и реализовать возможности данного вида адъювантной терапии.

Пациенты с N0 и N1 НМРЛ имеют низкий риск рецидива и не нуждаются после радикальной операции в ПОЛТ. Казалось, что возражений не будет, но и здесь нашлись скептики. Специалисты отделения радиационной онкологии Онкологического центра им. М.Д. Андерсона при Техасском Университете (Хьюстон, Техас, США) [40] среди 1402 пациентов с I–III ст (N0–N1) НМРЛ, радикально оперированных с 1998 по 2009 г. без ПОЛТ, выявили локо-регионарные рецидивы в 9%. Группу наиболее высокого риска локального рецидива составили пациенты с опухолью  $> 2,7$  см и лимфоваскулярной инвазией. Локальные рецидивы у этих больных диагностированы в 10% в сравнении с 4% при меньшем размере опухоли и без лимфоваскулярной инвазии. Не исключено, что для пациентов с высоким риском локального рецидива адъювантная лучевая терапия может принести пользу. Следующим шагом, по мнению авторов исследования, должен стать учет генетических факторов в комбинации с клиническими и патоморфологическими признаками для индивидуализации критериев отбора больных для ПОЛТ [40].

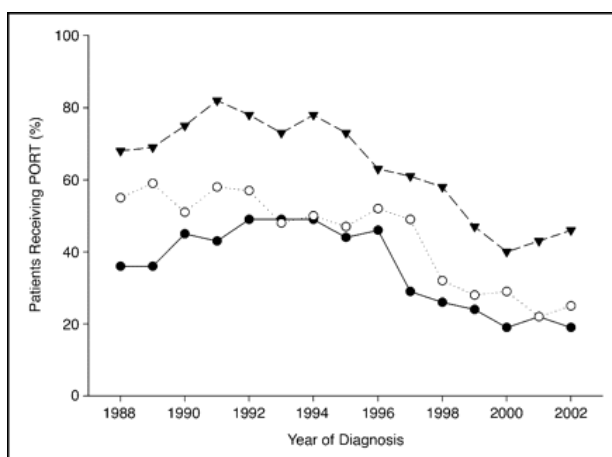
Риск локальных рецидивов у пациентов с N2 НМРЛ после R0 резекции может достигать 30-40% (цит. по: Le



**Рис. 2.** Кривые общей выживаемости больных с N1, стратифицированных по использованию ПОЛТ. Непрерывная линия – получавшие ПОЛТ, пунктирная – не получавшие ПОЛТ (Lally et al., 2006 [31]).



**Рис. 3.** Кривые общей выживаемости больных с N2, стратифицированных по использованию ПОЛТ. Непрерывная линия – получавшие ПОЛТ, пунктирная – не получавшие ПОЛТ (Lally et al., 2006 [31]).



**Рис. 4.** График ежегодного применения ПОЛТ для различных стадий. N2:  $\blacktriangleright$ , N1:  $\circ$ , N0:  $\bullet$ . (Lally et al., 2006 [31]).



Réchoux, 2011 [41]). До тех пор, пока хирургическое лечение и ХТ не смогут обеспечить высокий локальный контроль [42], ПОЛТ для пациентов с N2 НМРЛ не теряет своей актуальности. Улучшение локального контроля отмечено при 3-D технологиях лучевой терапии в сопоставлении с 2-D планированием, хотя и без достоверного улучшения выживаемости [43]. Но, независимо от техники ЛТ и уровня планирования, для минимизации риска осложнений важно соблюдать безопасные параметры ЛТ. В частности, Dautzenberg et al., 1999 [44] показали, что разовая доза более 2 Гр увеличивает риск поздней токсичности. 5-летний риск смерти от интеркуррентных заболеваний составляет 16-18% при разовой дозе  $\leq 2$  Гр и 26% при большем значении дневной дозы. ПОЛТ может быть относительно безопасной при использовании современной техники, меньшего объема облучения, дневной дозы  $\leq 2$  Гр и суммарной дозы  $\leq 54$  Гр [45].

Одни специалисты никогда не применяют ПОЛТ у пациентов с N2, другие считают необходимым ПОЛТ при наличии факторов риска. Пока идут споры относительно правомерности ПОЛТ для пациентов с N2 НМРЛ после R0 резекции, есть смысл воспользоваться рекомендациями ESMO и предусмотреть ПОЛТ у этих пациентов после завершения АХТ [46]. Эффективность ПОЛТ при N2 предстоит оценить в III фазе исследования Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (ART) с рандомизацией на получивших и не получивших ПОЛТ после резекции R0 НМРЛ [41]. Авторы исследования надеются избежать прошлых ошибок за счет стандартизации объемов и уровня обследования, техники операции и параметров конформной ЛТ. Российский специалист сможет воспользоваться на практике результатами этого, как и других международных исследований, лишь в том случае, если ему будут доступны современные технологии обследования и лечения.

## Список литературы

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15\_year survival: an overview of the randomised trials // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.2087-2106.
2. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries // Lancet Oncol. – 2005 – Vol.6(8) – P.557-565.
3. Grabenbauer G.G. Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma. To treat or not to treat? // Strahlenther Onkol.– 2004. – Vol.180(11) – P.690–694.
4. Veronesi U., Arnone P., Veronesi P. et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series // Ann. Oncol. 2008. – Vol.19 – P.1553–1560.
5. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: Is there a benefit? // Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol.44(5). – P.997-1003.
6. Whelan T.J.O.I., Ackerman I., Chapman J.W. et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceed (Post-Meeting Edition) – 2011. – P.29.
7. Poortmans P.S.H., Kirkove C., Budach V. et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925 // EJC. – 2013. – Vol.47(Suppl. 2).
8. Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S. et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol.86 – P.860-866.
9. Budach W., Kammers K., Boelke E., Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. Radiation Oncology 2013, 8 – P.267.
10. Jagsi R., Pierce L. Radiation Therapy to the Internal Mammary Nodal Region in Breast Cancer: The Debate Continues. International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics. 2013 – Vol. 86 (5) – P. 813-815.
11. Engel J., Emeny R.T., Holzel D. Positive lymph nodes do not metastasize. Cancer Metastasis Rev 2012, 31 – P.235–246.
12. Markiewicz A., Abrends T., We Nicka-Ja Kiewicz M. et al. Expression of epithelial to mesenchymal transition-related markers in lymph node metastases as a surrogate for primary tumor metastatic potential in breast cancer // Journal of Translational Medicine. – 2012 – Vol. 10(1) – P.226.
13. Veronesi U., Marubini E., Mariani L. et al: The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial // Europ. J. Cancer. – 1999. – Vol.35. – P.1320-1325.
14. Jagsi R. Progress and controversies: Radiation therapy for invasive breast cancer // Cancer Journal for Clinicians. – Vol.64 (2). – P.135–152, March/April. – 2014.
15. Nielsen H.M., Overgaard M., Grau C. et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies // J.Clin Oncol. – 2006. – Vol.24(15). – P.2268-2275.
16. Peto R., Davies C., Godwin J. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials // Lancet. – 2012. – Vol.379. – P.432–444.

17. Viani GA, Afonso S.L., Stefano E.J. et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials // BMC Cancer. – 2007. – Vol.7. – P.153.
18. Aznar M.C., Korreman S.S., Pedersen A.N. et al. Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation // Brit. J. Radiol. Aug. – 2011. – Vol.84(1004). – P.743-746.
19. Chung E., Corbett J.R., Moran J.M. et al. Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol.85. – P.959-964.
20. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol.368. – P.987-998.
21. Mast M.E., van Kempen-Harteveld L., Heijtenbroek M.W. et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: does IMRT reduce the cardiac dose even further? // Radiother Oncol. – 2013. – Vol.108(2). – P.248-255.
22. Coombs N.J., Boyages J., French J.R. et al. Internal mammary sentinel nodes: ignore, irradiate or operate? // Europ. J. Cancer. – 2009. – Vol.45. – P.789-794.
23. Hindiü E., Grobeux D., Hennequin C. et al. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol.83. – P.1081-1088.
24. Huang O., Wang L., Shen K., Lin H. et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy // Breast Cancer Res Treat. – 2008 (Feb). – Vol.107(3). – P.379-387.
25. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // Annals of Oncology. – Vol.24. – P.2206-2223.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) // Breast Cancer Version 1.– 2014.
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. – Vol.315. – P.1377-1381.
28. PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer // Cochrane Database Syst Rev. – 2005:CD002142.
29. Pblips P., Rocmans P., Vanderboeft P. et al. Post-operative radiotherapy after pneumonectomy: Impact of modern treatment facilities // Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol.27. – P.525-529.
30. Machtay M., Lee J.H., Sbrager J.B. et al. 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. – Vol.19. – P.3912-3917.
31. Lally B.E., Zelterman D., Colasanto J.M. et al. 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.
32. Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M. Cardiac complications of thoracic irradiation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013 – Vol. 61(23) – P.2319-2328.
33. Arriagada R., Auperin A., Burdett S. et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data // Lancet. – 2010. – Vol.375. – P.1267-1277.
34. Bradley J.D., Paulus R., Grabam M.V. et al. Phase II Trial of Postoperative Adjuvant Paclitaxel/Carboplatin and Thoracic Radiotherapy in Resected Stage II and IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Promising Long-Term Results of the Radiation Therapy Oncology Group—RTOG 9705 // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23(15). – P. 3480-3487.
35. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M. et al. 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(3). – P.695-701.
36. Gomez D.R., Komaki R. Postoperative Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer and Thymic Malignancies // Cancers. – 2012. – Vol.4. – P.307-322.
37. Matsuguma H., Nakabara R., Ishikawa Y. et al. Suzuki, H.; Inoue, K.; Katano, S.; Yokoi, K. 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. – Vol.7 – P.573-577.
38. Moretti L., Yu D.S., Chen H. et al. Prognostic factors for resected non-small cell lung cancer with pN2 status: Implications for use of postoperative radiotherapy // Oncologist. – 2009. – Vol.14. – P.1106-1115.
39. Urban D., Bar J., Solomon B., Ball D. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. – 2013. – Vol.8(7). – P.940-946.
40. Guerra J.L., Gomez D.R., Lin S.H. et al. Risk factors for local and regional recurrence in patients with resected N0-N1 non-small-cell lung cancer, with implications for patient selection for adjuvant radiation therapy // Ann. Oncol. – Jan 1, 2013. – P.67-74.
41. Le Püchoux C. Role of Postoperative Radiotherapy in Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Reassessment Based on New Data // Oncologist. – 2011. – Vol.16. – P.672-681.



42. Betticher D.C., Hsu Schmitz S.F., Totsch M. et al. 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 // Brit. J. Cancer. – 2006. – Vol.94. – P.1099-1106.

43. Masson-Cote L., Couture C., Fortin A., Dagnault A. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Improvement in locoregional control using three-dimensional compared with two-dimensional technique // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol.80. – P.686-691.

44. Dautzenberg B., Arriagada R., Chammard A.B. et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques // Cancer. – 1999. – Vol.86. – P.265-273.

45. Machtay M., Lee J.H., Shrago J.B. et al. 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. – Vol.19(19). – P.3912-3917.

46. Vansteenkiste J., De Ruysscher D., Eberhardt W.E.E. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2013. – Vol.24 – P.89-98.