

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ И АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Е.Я. Мозерова

NEOADJUVANT AND ADJUVANT RADIOTHERAPY: HISTORICAL AND PRACTICAL ASPECTS

Е.Я. Мозерова

*Кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением № 1
ГАОУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
454087, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42.
ORCID: 0000-0001-5269-7450.*

E.Y. Mozerova

*Candidate of Medical Sciences, Head of Radiotherapy Department № 1,
Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine
454087, Chelyabinsk, Blukhera st., 42.
ORCID: 0000-0001-5269-7450.*

Комбинированное лечение является оптимальной тактикой для многих больных злокачественными новообразованиями как с локализованным, так и местнораспространенным процессом, позволяя достигать наиболее высоких показателей локального контроля и выживаемости. Эффективность неoadъювантной и адъювантной лучевой терапии может быть обеспечена только при четком понимании места и значимости каждого из вариантов лечения на основании принципов доказательной медицины. В настоящем обзоре будут рассмотрены исторические вехи и актуальные методы лучевой терапии в рамках комбинированного лечения; оценены преимущества предоперационного либо послеоперационного облучения для опухолей различных локализаций.

Ключевые слова: Адъювантная лучевая терапия, неoadъювантная лучевая терапия.

Combination of surgery and radiotherapy is the optimal tactic for many patients with malignant neoplasms, both localized and locally advanced, allowing to achieve the highest rates of local control and survival. The effectiveness of neoadjuvant and adjuvant radiation therapy can only be ensured with a clear understanding of the place and significance of each treatment option, based on the principles of evidence-based medicine. This review will present the historical and most current aspects of radiation therapy as part of combined treatment, and evaluate the advantages of preoperative or postoperative irradiation for tumors of various locations.

Key words: Adjuvant radiotherapy, neoadjuvant radiotherapy.

Злокачественные новообразования являются глобальной проблемой здравоохранения: Международное агентство по исследованию рака в 2020 г. констатировало, что ежегодно во всем мире диагностируется более 18 миллионов случаев подобных нозологий.

Мультидисциплинарный подход в организации онкологической помощи является общепризнанной и наиболее эффективной практикой [1]. Мультидисциплинарная тактика, направленная на определение индивидуальных стратегий оптимального лечения, является фундаментальным аспектом высококачественной онкологической помощи. Доля лучевой терапии (ЛТ)

в качестве самостоятельного метода лечения опухолевой патологии в 2021 г. в Российской Федерации составила 6,9%; при этом частота применения комбинированного лечения достигала 29,3% [2].

Для понимания места и значимости облучения при лечении опухолей разных локализаций потребовалось достаточно значительное время, а кроме того – проведение многочисленных исследований, что и позволило в настоящее время наиболее эффективно использовать все совершенствующиеся технологии лучевой терапии.

Настоящий обзор посвящен историческим вехам развития лучевой терапии и специфике ее современного применения в рамках комбинированного лечения, вопросам преимущества предоперационного либо послеоперационного облучения при наиболее часто встречающихся опухолях. Возможность выбора того или иного метода лечения онкологических заболеваний должна быть основана на соблюдении оптимального баланса между объективными результатами лечения и его токсичностью. Для опухолей разных локализаций неoadъювантная лучевая терапия (НАЛТ) и адъювантная лучевая терапия (АЛТ) продемонстрировали существенные различия в эффективности и частоте осложнений.

Неoadъювантная лучевая терапия

Потенциальными преимуществами предоперационной лучевой терапии являются: повышение шансов радикальной резекции (R0) первичной опухоли, улучшение локального контроля, снижение частоты отдаленных рецидивов, улучшение показателей выживаемости (при некоторых типах рака), лучшая осуществимость неoadъювантного лечения по сравнению с адъювантным, лучшая визуализация целевых объемов, наличие времени для предоперационной подготовки пациента, возможность выполнения ограниченной резекции и органосохраняющего лечения, высокий потенциал для более быстрого и эффективного исследования новых лекарств и их комбинаций. Однако неoadъювантное облучение имеет и ряд потенциальных недостатков: риск необоснованных показаний к неoadъювантной терапии, основанных на дефектах предоперационного стадирования, избыточное лечение опухолей с более благоприятным прогнозом, ухудшение функционального статуса пациентов на фоне лечения, риск увеличения частоты послеоперационных осложнений и смертности, прогрессирование опухоли во время неoadъювантной терапии, развитие поздней лучевой токсичности.

Ниже будут рассмотрены отдельные локализации опухолей, для которых доказано преимущество неoadъювантной лучевой терапии.

Рак пищевода

Лучевая терапия в качестве послеоперационного метода лечения при раке пищевода не продемонстри-

ровала значимой эффективности. Так, в 1993 г. в рандомизированном исследовании M. Fok et al. [3] пациентам с плоскоклеточным раком/аденокарциномой пищевода проводилось хирургическое лечение ± ЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 49 Гр/14 фракций по 3,5 Гр. Медиана общей выживаемости (ОВ) оказалась выше в группе пациентов без ЛТ (15 мес. против 8 мес., $p < 0,001$) при более высокой токсичности комбинированного лечения (6% против 37%, $p < 0,001$), 5 пациентов погибли от кровотечения. P. Teniere et al. [4] при проведении адъювантной ЛТ (45–55 Гр) пациентам с раком средней/нижней трети пищевода не получили улучшения общей выживаемости при снижении частоты местных рецидивов (35% против 10%). При этом в исследовании J.S. MacDonald et al. [5] после хирургического лечения при аденокарциноме желудка и гастроэзофагеального перехода адъювантная химиолучевая терапия позволила увеличить ОВ с 2,2 лет до 3,0 ($p < 0,001$), трехлетнюю ОВ с 41% до 50%, трехлетнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) с 31% до 48%. Медиана ВБП составила 1,6 лет в группе хирургического лечения и 2,5 лет – в группе комбинированного ($p < 0,001$). Частота местных рецидивов (29% против 19%), регионарных рецидивов (72% против 65%), отдаленного метастазирования (18% против 33%) была ниже при добавлении ЛТ. Однако запланированное химиолучевое лечение смогли завершить только 64% пациентов, что было обусловлено высокой токсичностью адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ): гематологическая – 54%, гастроинтестинальная – 33%. 17% пациентов прекратили лечение из-за токсичности, 1% погиб в процессе лечения.

Одно из первых рандомизированных исследований V. Launois et al. в 1981 г. [6] показало не лучшие результаты в пользу неoadъювантной ЛТ: частота резекции при НАЛТ достигала 70% против 58% без НАЛТ, однако пятилетняя ОВ значимо не различалась – 9% при НАЛТ против 11% при хирургическом лечении.

Метаанализ S.J. Arnott et al. [7], включавший 5 рандомизированных исследований и 1147 пациентов с преимущественно плоскоклеточным раком при медиане наблюдения 9 лет, позволил выяснить, что в группе пациентов, получавших предоперационную ЛТ, абсолютное преимущество в выживаемости составило 3% через 2 года и 4% через 5 лет ($p = 0,062$).

Добавление химиотерапии в неoadъювантный курс лучевой терапии стало следующим шагом в повышении эффективности лечения. В исследовании III фазы H. Yang et al. [8] 451 пациенту с потенциально резектабельным местнораспространенным раком пищевода с клинической стадией T1-4N1M0/T4N0M0 была проведена либо НАХЛТ ($n = 224$) с последующим хирургическим лечением, либо только хирургическое вмешательство ($n = 227$). В группе НАХЛТ пациенты получали Винорелбин 25 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й и 8-й дни и Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день или

25 мг/м² в/в с первого по четвертый дни каждые 3 недели в течение двух циклов. Суммарная очаговая доза облучения составила 40,0 Гр. В обеих группах пациентам была выполнена эзофагэктомия. Частота полного патологического ответа составила 43,2% в группе НАХЛТ, в этой же группе наблюдалась наиболее высокая частота резекции R0 (98,4% против 91,2%; $p=0,002$), лучшая медиана общей выживаемости (100,1 месяцев против 66,5 месяцев; отношение рисков (ОР) 0,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,96; $p=0,025$) и длительная безрецидивная выживаемость (100,1 месяца против 41,7 месяца; (ОР) 0,58; 95%ДИ 0,43–0,78; $p<0,001$). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени тяжести во время химиолучевой терапии были лейкопения (48,9%) и нейтропения (45,7%). Частота послеоперационных осложнений в группах была одинаковой, за исключением аритмии (группа НАХЛТ 13% против группы операции 4,0%, $p=0,001$). Смертность в процессе лечения составила 2,2% в группе НАХЛТ по сравнению с 0,4% в группе только хирургического лечения ($p=0,212$).

Исследование CALGB 9781/RTOG 97-16 [9] было прекращено досрочно в связи с низким набором пациентов. 56 включенным в исследование больным проводилось хирургическое лечение в объеме эзофагэктомии с лимфаденэктомией либо курс неoadъювантной одновременной ХЛТ до СОД=50,4 Гр/28 фракций + Цисплатин 100 мг/м² и Фторурацил 1000 мг/м²/сут. в течение 4-х дней на 1-й и 5-й неделях одновременно с лучевой терапией с последующим хирургическим лечением. Тримодальная терапия показала существенное повышение медианы выживаемости – 4,48 года против 1,79 года ($p=0,002$). Пятилетняя выживаемость составила 39% против 16% в пользу тримодальной терапии.

Неoadъювантная химиолучевая терапия была признана стандартом лечения больных с резектабельным местнораспространенным раком пищевода или пищеводно-желудочного перехода по результатам исследования CROSS [10]. Согласно его результатам, опубликованным в 2012 г., 366 пациентам с резектабельным раком пищевода проводилось либо только хирургическое лечение, либо неoadъювантная лучевая терапия 41,4 Гр/23 фракции с одновременным еженедельным введением Карбоплатина АUC2 и Паклитаксела 50 мг/м² с последующим хирургическим лечением. Полная резекция при отсутствии опухоли в пределах 1 мм от краев резекции (R0) была достигнута у 92% пациентов в группе химиолучевой терапии и хирургического вмешательства против 69% в группе хирургического вмешательства ($p<0,001$). Патологический полный ответ был достигнут у 47 из 161 пациента (29%), перенесших резекцию после химиолучевой терапии. Послеоперационные осложнения были одинаковыми в обеих группах лечения, а внутрибольничная смертность составила 4% в обеих. Медиана ОВ составила 49,4 мес. в группе НАХЛТ по сравнению с

24,0 мес. в группе хирургического лечения. ОВ была значительно выше в группе комбинированного лечения (ОР 0,657; 95%ДИ 0,495–0,871; $p=0,003$). В 2015 г. долгосрочные результаты CROSS [11] подтвердили преимущество неoadъювантной химиолучевой терапии с точки зрения выживаемости пациентов с резектабельным раком пищевода или пищеводно-желудочного перехода, причем как для плоскоклеточного рака, так и для аденокарциномы. Медиана ОВ составила 48,6 мес. при адъювантной ХЛТ и 24,0 мес. в группе только хирургического вмешательства ($p=0,003$). В случае плоскоклеточного рака медиана ОВ была 81,6 мес. и 21,1 мес. ($p=0,008$), а у пациентов с аденокарциномами этот срок составил 43,2 мес. и 27,1 мес. ($p=0,038$) для групп неoadъювантной ХЛТ и только при хирургическом лечении соответственно.

Оценивалась возможность отказа от лучевого компонента в пользу предоперационной химиотерапии. Метаанализ V. Gebski et al. [12] охватил 10 исследований, посвященных НАХЛТ, 1209 пациентов; 8 исследований, посвященных НАХТ, 1724 пациента. Отношение рисков смерти от всех возможных причин при неoadъювантной химиолучевой терапии по сравнению с только хирургическим вмешательством составило 0,81 (95% ДИ: 0,70–0,93; $p=0,002$), что соответствовало абсолютной разнице в выживаемости через 2 года на 13% со сходными результатами для разных гистологических типов опухолей. Отношение рисков для неoadъювантной химиотерапии составило 0,90 (95%ДИ: 0,81–1,00; $p=0,05$), что указывало на двухлетнюю абсолютную выгоду по выживаемости в 7%. Значимого влияния на смертность от всех возможных причин при неoadъювантной химиотерапии у пациентов с плоскоклеточным раком (ОР 0,88, $p=0,12$) выявлено не было, хотя наблюдалась значительная польза для пациентов с аденокарциномой (ОР 0,78; $p=0,014$).

Австралийское исследование II фазы [13], посвященное сравнению неoadъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии, было закрыто досрочно и статистическая значимость не была достигнута, однако результаты его указывали на преимущество предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с предоперационной химиотерапией при аденокарциномах пищеводно-желудочного перехода. Исследование POET (Preoperative Chemotherapy or Radiochemotherapy in Esophagogastric Adenocarcinoma Trial) [14] также было закрыто досрочно, но результаты, которые успели в нем получить, также указывали на преимущество предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с предоперационной химиотерапией при аденокарциномах пищеводно-желудочного перехода. Пациенты с неoadъювантной ХЛТ имели значительно более высокую вероятность полного патологического ответа (15,6% против 2,0%), предоперационная химиолучевая терапия улучшила трехлетнюю выживаемость с 27,7% до 47,4% ($p=0,07$).

Послеоперационная смертность была незначительно выше в группе химиолучевой терапии (10,2% против 3,8%; $p=0,26$).

Два европейских рандомизированных исследования, включавших больных с местнораспространенным (преимущественно плоскоклеточным) раком пищевода при добавлении хирургического компонента к интенсивной первичной ХЛТ не отметили различий в выживаемости: местный контроль был выше в группе тримодального подхода (65% против 41–57%), но такой же была и периоперационная смертность (12% против 0–4%) [15].

В таблице 1 приведены сводные данные по исследованиям, показавшим эффективность неoadъювантной ЛТ/ХЛТ при раке пищевода.

Вопросы определения области субклинического распространения опухоли для планирования лучевой терапии были разрешены после выхода работы Xian-Shu Gao et al. [16], посвященной патогистологической оценке микроскопической распространенности опухолей пищевода. Для плоскоклеточного рака отступ на 30 мм (проксимально и дистально) покрывает микроскопическое распространение у 94% пациентов. Для рака желудка-пищеводного перехода показатели несколько иные: 30 мм проксимально и 50 мм дистально. Отмечена корреляция гистологической протяженности процесса с размерами опухоли, выявленными при эндоскопии. При компьютерной томографии может быть переоценен размер опухолей средней/нижней части пищевода, а при глотании бария можно недооценить размер опухолей желудка-пищеводного перехода.

Важность непрерывного лечения для локального контроля была показана G. Crehange et al. [17]: двухлетний локальный контроль при непрерывном лечении составил 77% против 57% при сплит-курсе ($p<0,001$), двухлетняя ОВ – 37% против 30% ($p>0,05$).

В ряде исследований были показаны возможности комбинации иммунотерапии с химиолучевой терапией в неoadъювантном лечении больных раком пищевода. Так, Seong Yong Park et al. [18] при добавлении Пембролизумаба к классической неoadъювантной химиолучевой терапии, не получили значимого усиления токсичности, а S. Lee et al. достигли частоты полного патологического ответа в 46,1% [19].

Таким образом, преимущество неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с резектабельным раком пищевода или пищеводно-желудочного перехода не вызывает сомнений; отказ от лучевого компонента в пользу предоперационной химиотерапии ухудшает показатели выживаемости.

Рак прямой кишки

В 1990 г. L. Pahlman et al. [20] представили результаты многоцентрового рандомизированного исследования с включением 471 пациента с резектабельной карциномой прямой кишки. 236 пациентов вошли в

группу предоперационного облучения (СОД=25,5 Гр за 5-7 дней) и 235 пациентов – в группу послеоперационного облучения (СОД=60 Гр/30 фракций). Адъювантная ЛТ проводилась только у пациентов группы высокого риска. Предоперационная ЛТ переносилась хорошо – без осложнений, связанных непосредственно с облучением, и без увеличения послеоперационной смертности (составившей 3%, т.е. 7 из 217 пациентов по сравнению с 5%, 10 из 215 пациентов в группе адъювантной ЛТ). У большего числа пациентов в группе НАЛТ после брюшно-промежностной резекции наблюдался сепсис раны промежности, что продлевало их пребывание в стационаре после операции. У 50% пациентов адъювантное облучение можно было начать только через 6 недель после операции. Послеоперационное лечение переносилось хуже, чем предоперационное. Частота местных рецидивов была статистически значимо ниже после НАЛТ, чем после АЛТ (12% против 21%; $p=0,02$). В обеих группах у большего числа пациентов развился локальный рецидив, если кишка была перфорирована во время операции или при близком крае резекции.

Первые результаты шведского исследования, проводившегося с 1987 по 1990 гг., были представлены в 1993 г. [21]. Они свидетельствовали об отсутствии различий в послеоперационной смертности у пациентов с неoadъювантной лучевой терапией и без таковой, однако была отмечена роль количества полей облучения в частоте осложнений ($p<0,001$). Имела место более высокая частота раневых инфекций промежности в группе лучевой терапии (20% против 10%, $p<0,001$). Между группами не было обнаружено различий в частоте расхождения анастомоза или других послеоперационных осложнений. После пяти лет наблюдения [22] частота местных рецидивов составила 11% (63 из 553 пациентов) в группе комбинированного лечения и 27% (150 из 557) в группе только хирургического вмешательства ($p<0,001$). Пятилетняя ОВ оказалась значимо выше при комбинированном лечении – 58% против 48% ($p=0,004$). Тринадцатилетние результаты наблюдения [23] вновь подтвердили положительный эффект ЛТ на общую выживаемость – 38% против 30% ($p=0,008$), опухолевую специфическую выживаемость – 72% против 62% ($p=0,03$), снижение частоты местных рецидивов 9% против 26% ($p<0,001$) для комбинированного лечения и только хирургического соответственно. Лучшие онкологические результаты сопровождалась более высокой частотой поздней обструкции тонкого кишечника (ОР 2,49; 95%ДИ: 1,48–4,19) [24].

В 2001 г. были опубликованы данные датского исследования E. Kariteijn et al. [25], в котором пациенты получали либо короткий предоперационный курс лучевой терапии ($n=924$), либо сразу подвергались хирургическому вмешательству в объеме тотальной мезоректумэктомии ($n=937$). Двухлетняя ОВ в группе предоперационной ЛТ составила 82,0% и 81,8% в

Таблица 1.

Сводные данные по исследованиям, показавшим эффективность неoadъювантной ЛТ/ХЛТ при раке пищевода

Автор	n	Схема ХТ/ Доза ЛТ	Частота полной (R0) резекции	Частота полно- го гистологи- ческого ответа	Выживаемость	Периопера- ционная смертность
Неoadъювантная ЛТ + операция vs неoadъювантная ХЛТ + операция						
Stahl M., 2009	119		ХТ 69,5% vs ХЛТ 71,5%, p>0,05	ХТ 2,0% vs ХЛТ 15,6%, p = 0,01	трехлетняя ОВ: ХТ 27,7% vs 47,4%, p=0,07	ХТ 3,8% vs ХЛТ 10,2%, p=0,26
Burmeister BH et al., 2011	75			ХТ 8% vs ХЛТ 31%, p = 0,01	медиана ОВ: ХЛТ 32 мес. vs ХТ 29 мес. p>0,05	
Неoadъювантная ХЛТ + операция vs операция						
Bosset et al. (1997)	282	Цисплатин 80 мг/м ² в дни 0–2 СОД=37,5 Гр	При ХЛТ выше p=0,017		при ХЛТ выше: трехлетняя БРВ p=0,003, ниже опухоль- специфическая смертность p=0,002	при ХЛТ выше, p=0,012
Urba et al. (2001)	100	Цисплатин 20 мг/м ² в 1-5 дни 5-Фторурацил 300 мг/м ² в 1–21 дни Винбластин 1 мг/м ² в дни 1-4 СОД=45 Гр			трехлетняя ОВ: без ХЛТ 16% vs ХЛТ 30%, p=0,15	
NEOSTREC (2018)	451	Цисплатин 75 мг/м ² в день 1 или Цисплатин 25 мг/м ² в дни 1-4 Винорельбин 25 мг/м ² в дни 1-8 СОД=40 Гр	ХЛТ 98,4% vs операция 91,2%, p= 0,002	Выше при ХЛТ	медиана ОВ: ХЛТ 100,1 мес. vs операция 66,5 мес., p=0,025	ХЛТ 2,2% vs 0,4% операция, p=0,212
Lee et al. (2004)	101	Цисплатин 60 мг/м ² в день 1 5-Фторурацил 1000 мг/м ² в дни 2-5 СОД=45,6 Гр			Медиана ОВ: без ХЛТ 27,3 мес. vs ХЛТ 28,2 p=0,69	
Shapiro et al. (2015)	366	Карбоплатин АUC2 в день 1 Паклитаксел 50 мг/м ² в день 1 СОД=41,4 Гр			Медиана ОВ: 48,6 мес. ХЛТ 24,0 мес. только операция, p=0,003	
Tepper et al. (2008)	56	Цисплатин 100 мг/м ² в день 1 5-Фторурацил 1000 мг/м ² дни 1–4 СОД=50,4 Гр			Медиана ОВ: ХЛТ 4,48 года vs только операция 1,79 года, p=0,002	
Mariette et al. (2014)	195	Цисплатин 75 мг/м ² в день 1 5-Фторурацил 800 мг/м ² в дни 1-4 СОД=45 Гр	ХЛТ 93,8% vs только операция 92,1%, p=0,749		трехлетняя ОВ: ХЛТ 47,5% vs 53,0%, p=0,94	ХЛТ 11,1% vs только операция 3,4%, p=0,049
Неoadъювантная ЛТ + операция vs операция						
Wang et al. (1989)	206	СОД=40 Гр			Различий не выявлено	Различий не выявлено
Lanouis et al. (1981)	124	СОД=40 Гр			пятилетняя ОВ: ЛТ 9,5% vs без ЛТ 11,5%, p>0,05	
Gignoux et al. (1987)	126	СОД=33 Гр			Различий не вы- явлено	
Arnott et al. (1992)	129	СОД=20 Гр			Различий не вы- явлено	

группе только хирургии ($p=0,84$). Среди 1748 пациентов, у которых была выполнена макроскопически полная резекция, частота местных рецидивов через два года составила 5,3%. В группе комбинированного лечения двухлетняя частота рецидивов была 2,4% против 8,2% в группе только хирургического вмешательства ($p<0,001$). Авторы сделали вывод о снижении риска местного рецидива при проведении предоперационной лучевой терапии. Через 10 лет были представлены долгосрочные результаты того же исследования [26]. Десятилетняя кумулятивная частота местных рецидивов составила 5% в группе комбинированного лечения и 11% в группе только хирургического вмешательства ($p<0,0001$). Эффект лучевой терапии был более выраженным по мере увеличения расстояния от анального края. Однако при исключении пациентов с положительным краем резекции связь между расстоянием от анального края и эффектом лучевой терапии нивелировалась. Общая выживаемость между группами не различалась.

Выбор в пользу предоперационной химиолучевой терапии стал очевиден после публикации результатов исследования R. Sauer et al. [27], согласно которым у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки (T3-T4 или поражение регионарных лимфоузлов) предоперационная ХЛТ по сравнению с послеоперационной ХЛТ улучшала местный контроль и была связана со снижением токсичности, но не улучшала общую выживаемость. Так, пятилетняя общая выживаемость составила 76% в группе НАХЛТ против 74% в группе АХЛТ ($p=0,80$), пятилетняя кумулятивная частота рецидивов – 6% и 13% соответственно ($p=0,006$). Частота явлений ранней токсичности 3 и 4 степени в группе предоперационной ХЛТ была значимо ниже таковой при послеоперационной ХЛТ – 27% и 40% ($p=0,001$), как и симптомов поздней токсичности – 14% и 24% соответственно ($p=0,01$). В 2012 г. данные исследования R. Sauer et al. были обновлены этим же автором [28]: десятилетняя общая выживаемость составила 59,6% в предоперационной группе и 59,9% в послеоперационной группе ($p=0,85$). Кумулятивная частота местных рецидивов за 10 лет составила 7,1% и 10,1% в до- и послеоперационном периоде соответственно ($p=0,048$). Не было отмечено существенных различий и в десятилетней кумулятивной частоте развития отдаленных метастазов (29,8% и 29,6%; $p=0,9$) и в безрецидивной выживаемости.

D. Sebag-Montefiore et al. [29] сравнили короткий курс предоперационной лучевой терапии с первоначальным хирургическим вмешательством и селективной послеоперационной химиолучевой терапией в рандомизированном исследовании, включавшем 1350 пациентов с резектабельной аденокарциномой прямой кишки, которые были распределены на группы с предоперационной лучевой терапией коротким курсом (25 Гр за 5 фракций; $n=674$) или на начальную операцию с селективной послеоперационной химио-

лучевой терапией (45 Гр за 25 фракций с одновременной химиотерапией с 5-Фторурацилом; $n=676$) у пациентов с положительным круговым краем резекции. Авторы отметили снижение на 61% относительного риска местного рецидива у пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию (ОР 0,39; 95% ДИ 0,27–0,58; $p<0,0001$), а также абсолютную разницу через 3 года на 6,2% (95%ДИ 5,3–7,1) (4,4% в группе предоперационной лучевой терапии против 10,6% в группе селективной послеоперационной химиолучевой терапии). Было зафиксировано относительное улучшение безрецидивной выживаемости на 24% для пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,94; $p=0,013$), а также абсолютную разницу через 3 года на 6,0% (95% ДИ 5,3–0,013). Общая выживаемость между группами не различалась (ОР 0,91; 95%ДИ 0,73–1,13; $p=0,40$).

В досрочно завершеном исследовании M. Roh et al. [30] 267 пациентов с T3/T4 или N+ раком прямой кишки получали пред- или послеоперационную ХЛТ – 45 Гр/25 фракций с последующим бустом 5,4 Гр. В предоперационной группе операция выполнялась в течение 8 недель после завершения лучевой терапии. В другой группе химиотерапию начинали по окончании постоперационного восстановления, но не позднее чем через 4 недели после операции. Пятилетняя БРВ для предоперационных пациентов составила 64,7% против 53,4% для послеоперационных пациентов ($p=0,011$), пятилетняя ОВ – 74,5% против 65,6% для пациентов после операции ($p=0,065$). Полный патологический ответ был достигнут у 15% предоперационных пациентов. Ни у одного пациента из группы НАХЛТ с полным патологическим ответом не было рецидива.

Интервал между предоперационным курсом лучевой терапии и операцией долгое время не превышал двух недель. Лишь по результатам исследования Stockholm 3 [31] было установлено значимое снижение частоты послеоперационных осложнений при выполнении хирургического вмешательства через 4-8 недель после короткого курса облучения.

Выбор в пользу пролонгированного или короткого курса облучения рассматривался специалистами с разных точек зрения в ходе обстоятельных и достаточно многочисленных исследований.

В таблице 2 приведены характеристики исследований, посвященных сравнению короткого и пролонгированного неoadъювантных подходов, в таблице 3 – показатели выживаемости без прогрессирования.

В исследовании STELLAR [32], опубликованном в 2022 г. короткий курс лучевой терапии с предоперационной химиотерапией и последующим хирургическим вмешательством продемонстрировал свою эффективность с приемлемой токсичностью в качестве альтернативы пролонгированному курсу предоперационной ХЛТ при местнораспространенном раке прямой кишки.

Таблица 2.

Характеристики исследований, посвященных сравнению короткого и пролонгированного неоадьювантных подходов при раке прямой кишки

Исследование	TNM	Предоперационное лечение		Операция	Интервал между ЛТ/ХЛТ и операций		Послеоперационная ХТ	
		КК	П ХЛТ		КК	П ХЛТ	КК	П ХЛТ
Vujko, 2006	cT3-4 N0-2	25 Гр/5 фракций	50,4 Гр/28 фракций + 5-Фторурацил и Лейковорин в 1 и 5 недели	ТМЭ	1 неделя	4-6 недель	6 месяца 5-Фторурацил + Лейковорин	4 месяца 5-Фторурацил + Лейковорин
Klenova A., 2007	T2-4	25 Гр/5 фракций	50 Гр/25 фракций	ТМЭ	3-5 дней	4-5 недель	4-6 циклов 5-Фторурацил + Лейковорин у пациентов с pT4 and/or pN+	
Eitta MA., 2010	cT2-4 N0-2	25 Гр/5 фракций	45 Гр/25 фракций	БПР или НПР	1 неделя	4-6 недель	Mayo Clinic (низкий риск) или FOLFOX bolus (высокий риск)	
Inoue Y., 2011	T2-4	20 Гр/4 фракции + 5-Фторурацил	45-50 Гр + ХТ с 5-Фторурацил	NR	Немедленная операция	Отложенная операция	НД	НД
Ngan SY., 2012	cT3	25 Гр/5 фракций	50,4 Гр/28 фракций + 5-Фторурацил	БПР или НПР	3-7 дней	4-6 недель	6 циклов 5-Фторурацил + фолиевая кислота через 4-6 недель после операции	4 цикла 5-Фторурацил + фолиевая кислота через 4-6 недель после операции
Guckenberger M., 2012	T2-4	29 Гр/10 фракций x 2 раза в день – 5 дней Адьювантная ХТ на основе 5-Фторурацил при UICC≥II стадии	50,4 Гр/28 фракций + 5-Фторурацил или 5-Фторурацил+Оксалипла-тин	ТМЭ	1 неделя	4-6 недель	НД	НД
Krajcovicova I., 2012	T2-4 N1-2	25 Гр/5 фракций	45–46 Гр (1,8-2,0 Гр в день) + 5-Фторурацил и Лейковорин в 1 и 5 недели или капецитабин	БПР или сфинктер-сохраняющая операция	5,9 (1-60) дней	42 (17-72) дней	НД	НД
Yeh CH., 2012	T2-4 N1-2	25 Гр/5 фракций	50,4 Гр/28 фракций + 5-Фторурацил и Лейковорин в 1 и 5 недели	ТМЭ	1 неделя	4-6 недель	4 месяца 5-Фторурацил + Лейковорин при II–III стадии	
Верру N., 2015	T0-4 N1-2	25 Гр/10 фракций x 2 раза в день – 5 дней	45 Гр/25 фракций + Иринотекан в 1, 8, 22 и 29 дни	ТМЭ	4 недели	6-10 недель	НД	НД
Kairevičė L., 2017	cT3-4 N0-2	25 Гр/5 фракций	50 Гр/25 фракций + 5-Фторурацил и Лейковорин в 1 и 5 недели	ТМЭ	6-8 недель	6-8 недель	4 цикла 5-Фторурацил + Лейковорин	
Abdel-Rah-man O., 2017	T0-4 N0-2	25 Гр/5 фракций	45-50,4 Гр/25-28 фракций	БПР или НПР	1,5 (0,14-27,14) недели	5,645 (0,14-106,43) недель	Адьювантная ХТ	

Примечание: БПР – брюшно-промежностная резекция, КК – короткий курс ЛТ, НД – нет данных, НПР – низкая передняя резекция, П ХЛТ – пролонгированная химиолучевая терапия, ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия.

Таблица 3.

Показатели выживаемости без прогрессирования в исследованиях, посвященных сравнению короткого и пролонгированного неоадьювантных подходов при раке прямой кишки

Исследование	n		однолетняя ВВП		трехлетняя ВВП		пятилетняя ВВП	
	КК	П ХЛТ	КК	П ХЛТ	КК	П ХЛТ	КК	П ХЛТ
Bujko, 2006	155	157	76,1%	77,3%	60%	59,3%	NR	NR
Klenova A., 2007	51	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Eitta MA., 2010	14	15	81,3%	86,7%	NR	NR	NR	NR
Inoue Y., 2011	51	22	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ngan SY., 2012	162	161	86%	83,9%	68,8%	73,4%	60,6%	66,6%
Guckenberger M., 2012	108	107	88,3%	78,1%	74,3%	57,6%	64%	52%
Krajcovicova I., 2012	96	55	80,4%	67,3%	73%	66%	66%	54%
Yeh CH., 2012	28	37	89,5%	78,4%	66,6%	64,3%	NR	NR
Верпу N., 2015	104	61	89,9%	92%	83,8%	78,3%	79,5%	78%
Kairevičė L., 2017	68	72	85,1%	86,4%	59%	75,1%	45%	67%
Abdel-Rahman O., 2017	241	186	95,91%	94,57%	78,09%	71,57%	66,77%	67,09%

В исследование RAPIDO [33], пятилетние результаты которого были опубликованы в 2023 г., были включены 920 пациентов, рандомизированных на экспериментальную (n=460) и контрольную группы (n=446). В экспериментальной группе пациентам проводился короткий курс ЛТ с последующей химиотерапией и операцией. В контрольной группе пациентам проводилось химиолучевое лечение с операцией. Частота локорегионарных рецидивов (ЛРР) оказалась выше в группе короткого курса ЛТ – 10,2% против 6,1% при пролонгированной ЛТ, $p=0,027$. После R0 резекции ЛРР, опять же, чаще развивались в группе короткого курса (7,2% против 3,9%; $p=0,049$); для пациентов с R1 наблюдалась тенденция к большей частоте местных рецидивов в группе короткого курса, но без достижения статистической значимости (39,0% против 20,5%; $p=0,06$). Пятилетняя общая выживаемость в обеих группах не различалась.

При раке прямой кишки предоперационная ХЛТ по сравнению с послеоперационной улучшает местный контроль и связана со снижением токсичности без существенного влияния на общую выживаемость. Короткий курс лучевой терапии с предоперационной химиотерапией и последующим хирургическим вмешательством продемонстрировал свою эффективность с приемлемой токсичностью в качестве альтернативы пролонгированному курсу предоперационной ХЛТ при местнораспространенном раке прямой кишки, проигрывая, впрочем, пролонгированному курсу по показателям локального контроля.

Адьювантная лучевая терапия

При проведении лучевой терапии после хирургического вмешательства в распоряжении радиотерапевта обычно имеются данные об истинной стадии и распространенности процесса, а также о факторах риска. Преимущества адьювантного облучения перед неоадьювантным хорошо исследованы и убедительно доказаны для многих локализаций.

Опухоли головы и шеи

Еще в далеком 1977 г. в проспективном рандомизированном исследовании С. Vandembrouck et al. [34] сравнивались результаты предоперационной и послеоперационной лучевой терапии в лечении пациентов с первичными опухолями головы и шеи. В группе послеоперационной ЛТ пятилетняя выживаемость составила 56% по сравнению с 20% в группе предоперационной ЛТ ($p<0,01$).

В исследовании S. Kramer et al. в 1987 г. [35] пациенты с местнораспространенным резектабельным плоскоклеточным раком надскладочного отдела гортани или гортаноглотки были рандомизированы в группы предоперационной лучевой терапии (5000 рад) либо послеоперационной лучевой терапии (6000 рад). 320 пациентов наблюдались с медианой 60 мес. Оказалось, что локорегионарный контроль был значимо лучше у пациентов в группе адьювантной ЛТ (65% против 48%, $p=0,04$). Выживаемость также показала тенденцию к улучшению в послеоперационной группе (38%) по сравнению с предоперационной (33%, $p=0,10$). Частота тяжелых хирургических осложнений и проявлений лучевой токсичности в обеих группах была сопоставимой.

В исследовании RTOG 73-03 [36] 320 пациентов с резектабельным раком полости рта, ротоглотки, гортани, гортаноглотки или верхнечелюстной пазухи были разделены на группы предоперационной ЛТ до СОД=50 Гр, послеоперационной ЛТ до СОД=60 Гр и самостоятельной ЛТ до СОД=65–70 Гр. Авторы позволили себе сделать выводы об отсутствии различий в токсичности между группами и лучшем локальном контроле при адьювантной ЛТ (58% при НАЛТ против 70% при АЛТ, $p<0,001$).

Дальнейшее повышение эффективности адьювантного лечения было получено за счет химиотерапевтического компонента. В исследовании RTOG 85-03/Intergroup 0034 [37] после радикального хирургического лечения пациентам в группе 1 про-

водилась АЛТ, в группе 2 – АХЛТ (Цисплатин/5-ФУ по 3 курса каждые 3 недели) с последующей ЛТ. СОД составила 50–54 Гр для области «низкого риска» с повышением СОД до 60 Гр при крае резекции <5 мм или экстракапсулярном распространении. Четырехлетняя ОВ составила 44% в группе ЛТ и 48% в группе ХЛТ ($p>0,05$). Четырехлетняя БРВ – 38% в группе ЛТ по сравнению с 46% в группе ХТ/ЛТ ($p>0,05$). Через 4 года частота локорегионарных рецидивов составила 29% против 26% ($p>0,05$). J.M. Vachaud et al. [38] смогли установить, что адьювантная лучевая терапия с одновременным еженедельным введением Цисплатина в дозе 50 мг/м² показала свою эффективность по сравнению с только лучевой терапией без значимого усиления токсичности: в группе ЛТ наблюдался более высокий уровень локорегионарных рецидивов по сравнению с группой ХЛТ (41% против 23%; $p=0,08$). Общая выживаемость, выживаемость с поправкой на смертность от интеркуррентного заболевания и безрецидивная выживаемость были лучше в группе ХЛТ по сравнению с группой ЛТ со статистически значимыми различиями. Выживаемость без отдаленных метастазов в обеих группах была сопоставима.

В рандомизированное исследование RTOG 95-01 [39] были включены 416 пациентов с раком полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки после макроскопически радикальной резекции. Одновременная ХЛТ с введением Цисплатина в дозе 100 мг/м² один раз в три недели позволила значимо улучшить двухлетний локальный контроль – 82% ХЛТ против 72% ЛТ ($p<0,001$) без существенного повышения ОВ, но такой результат был достигнут ценой повышения тяжелой острой токсичности – 77% ХЛТ против 34% ЛТ ($p<0,001$); в группе ХЛТ было зафиксировано 2% смертей, связанных с лечением.

Однако результаты исследования EORTC 22931 [40] ($n=334$), опубликованные в 2004 г., свидетельствовали о том, что введение Цисплатина 100 мг/м² один раз в три недели и лучевой терапии до СОД=54 Гр/27 фракций + буст до 66 Гр обеспечило улучшение не только пятилетней выживаемости без прогрессирования – 47% против 36% при ЛТ ($p=0,04$), но и пятилетней общей выживаемости – 53% против 40% ($p=0,02$), а также локального контроля – 82% против 69% ($p=0,007$) при приемлемой токсичности.

В исследовании K.C. Soo et al. [41], досрочно завершенном по причине низкого набора пациентов, одновременная химиолучевая терапия по сравнению с хирургическим вмешательством и адьювантной лучевой терапией у пациентов с нематастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи III/IV стадии при медиане наблюдения 6 лет не продемонстрировала существенных различий в трехлетней безрецидивной выживаемости при лучших возможностях органосохранения при ХЛТ.

В исследовании S. Racadot et al. [42], также завершенном досрочно, назначение Карбоплатина два

раза в неделю одновременно с послеоперационной лучевой терапией в группе пациентов с поражением узлов не улучшило местный контроль или общую выживаемость.

Сводный анализ факторов, определяющих преимущество адьювантной химиолучевой терапии перед лучевой [43], позволил определить, что экстракапсулярное распространение и/или микроскопически пораженные хирургические края были единственными факторами риска, для которых добавление Цисплатина приводило к улучшению результатов лечения. Тенденция в пользу ХЛТ наблюдалась также в группе пациентов с III/IV стадией заболевания, перинеуральной инвазией, сосудистыми эмболами и/или клинически увеличенными лимфатическими узлами IV-V уровня, вторичными по отношению к опухолям, возникшим в полости рта или ротоглотки.

Долгосрочные результаты исследования, посвященного величине суммарной очаговой дозы при адьювантной лучевой терапии, были опубликованы в финальном отчете D.I. Rosenthal et al. [44] и позволили сделать вывод, что повышение суммарной очаговой дозы с 57,6 до 68,4 Гр без химиотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи существенно не улучшает контроль над опухолью. По данным многофакторного анализа, положительный хирургический край ($p=0,009$), экстракапсулярное распространение ($p=0,01$) и продолжительность комбинированного лечения ≥ 85 дней ($p=0,002$) были независимыми коррелятами худшего локорегионального контроля, тогда как возраст ≥ 57 лет ($p<0,0001$), положительный хирургический край ($p=0,01$), экстракапсулярное распространение ($p=0,026$) и продолжительность лечения ≥ 85 дней ($p=0,003$) были независимо связаны с худшей общей выживаемостью.

Сроки начала лучевой терапии и продолжительность лечения с момента хирургического вмешательства до завершения адьювантной ЛТ, обусловленные радиобиологическими особенностями опухолей данной локализации – ускоренной репопуляцией клеток опухолей, – важные факторы для показателей локального контроля и выживаемости. В частности, в ретроспективном обзоре 208 пациентов было установлено, что общая продолжительность комплекса лечения (операция + лучевая терапия) менее ста дней связана с улучшением контроля опухоли и выживаемости [45]. В систематическом обзоре J. Huang et al. [46] была установлена значимо более высокая частота локорегионарных рецидивов при начале лучевой терапии позднее, чем 6 недель после операции (ОШ=2,89; 95% ДИ 1,60–5,21).

Адьювантная ЛТ/ХЛТ при опухолях головы и шеи имеет немало преимуществ, однако вполне возможно, что следующим шагом в комбинированном лечении при таких опухолях может стать неoadьювантная иммунолучевая терапия. Так, в работе R. Leidner et al. [47], включавшей всего 21 пациента с местнораспро-

страненным раком головы и шеи (им проводилась предоперационная стереотаксическая лучевая терапия в дозе 40 Гр/5 фракций или 24 Гр/3 фракции в течение одной недели с Ниволумабом или без него с последующей резекцией), частота полного патологического ответа составила 67%, а снижение стадии – у 90% пролеченных пациентов.

Рак молочной железы

Лучевая терапия после хирургического лечения при раке молочной железы была в центре внимания исследователей в течение многих десятилетий. Именно этой локализации были посвящены первые проспективные исследования. Было показано, что локорегионарная терапия может снизить смертность от рака молочной железы и улучшить общую выживаемость. Поиск надежных прогностических факторов рецидива и маркеров чувствительности опухоли является важной задачей, которая позволила бы четче определить показания к облучению и избежать ненужных курсов лучевой терапии, а также «перелечивания» больных.

Облучение всей молочной железы после органосохраняющей операции по поводу инвазивного рака приобрело характер стандартного вмешательства по итогам рандомизированных исследований, в которых сравнивали мастэктомию с органосохраняющей операцией и облучением молочной железы. Информация по 42 000 женщин из 78 рандомизированных исследований была оценена в метаанализе M. Clarke et al. [48]. Данный метаанализ подтвердил, что ни на общую смертность, ни на смертность, причиной которой стал исключительно рак молочной железы, тип применяемого местного лечения никак не повлиял. Более высокий риск местного рецидива в этих ранних исследованиях не привел к снижению смертности от рака молочной железы. Лучевая терапия оказалась связана со значительным снижением частоты рецидивов внутри молочной железы и умеренным снижением смертности от рака молочной железы. Было показано, что лучевая терапия приводит к одинаковому пропорциональному снижению риска рецидива, независимо от размера опухоли, степени тяжести, статуса ER, степени поражения лимфатических узлов или возраста пациента. Однако абсолютная польза лучевой терапии для пациентов с разными характеристиками опухоли различна: она тем больше, чем выше риск рецидива рака молочной железы. Некоторые пациенты имеют низкий риск рецидива – например, пожилые пациенты с меньшими ER-позитивными опухолями более низкой степени злокачественности. Иные же категории пациентов могут подвергаться более высокому риску радиационно-индуцированных заболеваний. Польза от лучевой терапии для некоторых из этих женщин незначительна, поэтому более разумным представляется рассмотреть вопрос об отказе от облучения.

Если имеется более высокий риск рецидива в силу молодого возраста пациента (это наиболее важный из прогностических факторов внутригрудного рецидива) или характеристик самой опухоли, необходимо поставить вопрос о проведении радиотерапевтического буста.

Крупнейшим рандомизированным исследованием, связанным с использованием радиотерапевтического буста стало исследование EORTC, в котором приняли участие 5 318 пациенток [49]. Пациентки с микроскопически полной резекцией по поводу инвазивного заболевания с последующим облучением всей молочной железы в дозе 50 Гр в течение пяти недель были рандомизированы с использованием алгоритма минимизации для подведения буста 16 Гр. Медиана периода наблюдения составила 17,2 года. Общая двадцатилетняя выживаемость составила 59,7% (99% ДИ: 56,3–63,0) в группе буста по сравнению с 61,1% (99% ДИ: 57,6–64,3) в группе без буста, (OR 1,05; 99% ДИ 0,92–1,19; $p=0,323$). Совокупная частота рецидивов ипсилатеральной опухоли за 20 лет составила 16,4% (99% ДИ: 14,1–18,8) в группе без буста по сравнению с 12,0% (99% ДИ: 9,8–14,4) в группе терапии. Кумулятивная частота развития тяжелого фиброза за 20 лет составила 1,8% (99% ДИ: 1,1–2,5) в группе бустерной терапии по сравнению с 5,2% (99% ДИ: 3,9–6,4) в группе без буста ($p<0,0001$). Авторы смогли сделать вывод об отсутствии преимуществ в выживаемости у пациенток, получивших бустерное облучение, но в то же время отметили улучшение локального контроля (особенно у молодых пациенток), при увеличении риска умеренного и тяжелого фиброза. Дополнительной дозы облучения можно было избежать у большинства пациенток старше 60 лет.

Все более распространенным заболеванием, которое в основном выявляется с помощью маммографического скрининга, является Ductal carcinoma in situ (DCIS). DCIS составляет около 25% от рака молочной железы, выявляемого при скрининге.

В таблице 4 приведены данные по частоте развития инвазивного рака и общая выживаемость при протоковой карциноме in situ.

В 2018 г. на съезде Американского общества терапевтических радиационных онкологов были представлены двенадцатилетние результаты исследования NRG/RTOG 9804 [50], в ходе которого были проанализированы данные 21 591 пациентки с мастэктомией по поводу DCIS. Для пациенток низкого риска были ожидаемо получены различия в частоте локорегионарных рецидивов без какого-либо заметного влияния на выживаемость. Из этой когорты у 470 пациенток был выявлен близкий/положительный край резекции, и только 16% получили лучевую терапию (в отличие от 1,5% при негативном крае). Никаких свидетельств улучшения выживаемости при ЛТ получено не было.

Таблица 4.

Частота развития инвазивного рака и общая выживаемость при протоковой карциноме *in situ*

Исследование	n	Медиана наблюдения, лет	Процент развития инвазивного рака		Общая выживаемость (за срок наблюдения)	
			Лампэктомия +ЛТ	Лампэктомия Без ЛТ	ЛТ после лампэктомии	Без ЛТ
Рандомизированные						
Jack Cuzick et al., 2011	1694	13	4%	9%	88%	90%
Emdin S.O., 2006	1046	20	10%	14%	77%	73%
EORTC Breast Cancer Cooperative Group, 2006	1010	16	9%	15%	90%	88%
Fisher B. et al., 1998	813	17	9%	19%	83%	84%
McCormick B. et al., 2015	636	7	менее 1%	3%	92%	95%
Метаанализ						
Goodwin A. et al., 2013	3925		5%	11%		
Stuart et al., 2015	9391	10	7%	11%	97%	98%

Согласно А. Мамтани [51], у больных моложе 50 лет с локорегионарным рецидивом были ассоциированы высокая степень злокачественности, DCIS + микроинвазия ($p \leq 0,0001$), но не статус края резекции ($p=0,14$).

Под частичным облучением молочной железы подразумевается проведение лучевой терапии, ограниченной ложем опухоли, после органосохраняющих операций. В недавно опубликованном метаанализе М. Goldberg et al. [52] среди 16 474 пациенток процент ипсилатеральных событий со стороны молочной железы был выше у пациенток, получавших частичное облучение, по сравнению с облучением всей молочной железы (5,0% против 2,8%; ОР 1,72; 95% ДИ: 1,47–2,02). Неоднородность ($p=0,0002$) наблюдалась между 4 методами частичного облучения: ДЛТ без КТ-планирования (ОР 2,06; 95% ДИ, 1,36–3,12), брахитерапии (ОР 1,21; 95% ДИ 0,65–2,25), интраоперационной ЛТ (ОР 2,79; 95% ДИ 2,08–3,73) и ДЛТ с КТ-планированием (ОР, 1,25; 95% ДИ, 0,99–1,58). Когда были исключены ДЛТ без КТ-планирования и интраоперационная ЛТ, процент ипсилатеральных событий в молочной железе составил 3,3% против 2,6% соответственно (ОР 1,25; 95% ДИ 1,00–1,55; $p=0,05$). Как правило, при использовании частичного облучения острая токсичность была меньше, а влияние такового на позднюю токсичность варьировалось в зависимости от метода ЛТ. В целом облучение всей молочной железы оказалось более результативным, но это все же сильно зависело от метода ЛТ – например, наименьшая эффективность наблюдалась при использовании дистанционной лучевой терапии без КТ-планирования и интраоперационной терапии. Частичное облучение, проводимое с помощью брахитерапии или ДЛТ с КТ-планированием, имело тенденцию быть статистически менее эффективным, чем облучение всей молочной железы, но несмотря на это, абсолютная разница между группами по ипсилатеральным событиям в молочной железе была очень

небольшой (<1%). Это позволяет в ряде клинических ситуаций рекомендовать вышеописанные методы ЛТ к применению.

В таблице 5 приведены основные результаты исследований, посвященных частичному облучению молочной железы.

Несколько крупных рандомизированных исследований продемонстрировали клиническую пользу добавления лучевой терапии после мастэктомии у пациенток с заболеванием высокого риска. Крупный метаанализ, объединивший данные пациенток из 22 рандомизированных исследований, позволил установить, что среди пациентов с четырьмя или более пораженными лимфоузлами адьювантная ЛТ снизила частоту локальных рецидивов на 19%, что привело к снижению смертности от рака молочной железы на 9% [53].

А вот польза адьювантной лучевой терапии у пациенток после мастэктомии с менее чем четырьмя положительными лимфатическими узлами продолжает оставаться предметом споров. В исследовании R.D. Tendulkar et al. сообщалось о менее чем 10% частоте локорегионарных рецидивов среди пациенток с 1–3 положительными лимфатическими узлами, которым была проведена мастэктомия и химиотерапия без лучевой терапии [54]. Анализ более 600 пациенток с 1–3 положительными лимфоузлами, осуществленный Y.H. Zeidan et al. [55], выявил частоту локорегионарных рецидивов после тотальной мастэктомии у 6,5% больных против 2,5% при проведении ЛТ и без нее.

Аналогичное противоречие существует среди пациенток при отсутствии поражения лимфоузлов и большими (более 5 см) размерами первичной опухоли. Изолированный локорегионарный рецидив составлял всего 7% среди при T3N0 после мастэктомии или адьювантной системной терапии [56]. SEER-анализ 568 пациенток, получивших адьювантную ЛТ

Таблица 5.

Исследования, посвященные частичному облучению молочной железы

Исследование	n	Ме- диана воз- раста	T	Края резекции	Grade	N	ER+	АХТ	Медиана наблю- дения
ДЛТ без КТ-планирования									
Manchester (1993)	708	53	T ₁ 64% T ₂ 36%	R0 80%	НД	НД	НД	НД	5,4 лет
Yorkshire BCG (2005)	174	52	T ₁ ~50% T ₂ ~50%	НД	G1-2 76% G3 24%	НД	НД	ГТ 100% ХТ ~50%	8,0 лет
Брахитерапия									
NIO Budapest (2020)	258	58	T ₁ 100%	≥2 мм 95% <2 мм 5%	G1-2 100%	pN ₀ 95% pN ₁ 5%	89%	ГТ 71% ХТ 3%	17,0 лет
GEO-ESTRO (2016)	1184	62	T ₁ 83% T ₂ 11%	2-мм	G1-2 90% G3 8%	pN ₀ 95% pN _{1mic} 1%	91%	ГТ 87% ХТ 11%	6,6 лет
Интраоперационная ЛТ									
ELIOT (2021)	1305	~60	T ₁ 86% T ₂ 14%	НД	G1-2 79% G3 21%	pN ₀ 73% pN ₁ 27%	91%	ГТ 88% ХТ 21%	12,4 лет
TARGET-A adaptive (2020)	2298	~63	T ₁ 86% T ₂ 14%	НД	G1-2 78% G3 19%	pN ₀ 77% pN ₁ 21%	89%	ГТ 78% ХТ 20%	8,6 лет
TARGET-A delayed (2020)	1153	63	T ₁ 51% T ₂ 48%	НД	G1-2 56% G3 37%	pN ₀ 94% pN ₁ 5%	97%	ГТ 58% ХТ 3%	9,0 лет
ДЛТ с КТ-планированием									
Barcelona (2021)	102	69	T ₁ 93% T ₂ 7%	>3 мм 100%	G1-2 100%	pN ₀ 100%	98%	ГТ 99% ХТ 3%	10,3 лет
Florence (2020)	520	~65	T ₁ 78% T ₂ 6%	>5 мм 100%	G1-2 89% G3 11%	pN ₀ 86% pN ₁ 10%	96%	ГТ 64% ХТ 6%	10,7 лет
NSABP B-39 (2019)	4216	54	T ₁ 88% T ₂ 12%	R0	G1-2 64% G3 27%	pN ₀ 90% pN ₁ 10%	81%	ГТ 68% ХТ 27%	10,2 лет
RAPID (2019)	2135	61	T ₁ >70% T ₂ <30%	R0	G1-2 84% G3 16%	pN ₀ 99% pN _{1mic} 1%	90%	ГТ 60% ХТ 13%	8,6 лет
IMPORT LOW (2017)	1343	62	T ₁ >75% T ₂ <25%	R0	G1-2 90% G3 10%	pN ₀ 93% pN ₁ 3%	95%	ГТ 91% ХТ 5%	6,0 лет
Chandi-garh (2020)	132	50	T ₁ 53% T ₂ 42%	R0 91%	G1-2 77% G3 22%	pN ₀ 87% pN ₁ 13%	65%	ГТ 73% ХТ 65%	5,0 лет
HYPAВ (2020)	172	64	T ₁ 99% T ₂ 1%	R0	G1-2 97% G3 3%	cN ₀ 100%	100%	ГТ 97%	3,0 лет
DBCG PBI (2022)	865	66	T ₁ 100%	≥2 мм	G1-2 100%	pN ₀ 99% pN _{1mic} 0.3%	100%	ГТ 54%	7,6 лет

после мастэктомии по поводу рака молочной железы T3N0, не выявил улучшения общей выживаемости по сравнению с группой отказа от ЛТ [57]. Однако опасность локорегионального рецидива возрастает при наличии патологических особенностей высокого риска, включая лимфоваскулярную инвазию, высокую степень злокачественности опухоли, близкие/положительные края и пременопаузальный статус, что позволяет определить подгруппу пациентов, которым может быть полезна лучевая терапия после мастэктомии [58].

Отдельный интерес представляет ретроспективное когортное исследование Yujiao Deng et al., посвященное сравнению неoadъювантной и адъювантной ЛТ [59]. В исследование были включены 41 618 пациен-

ток с местнораспространенным раком молочной железы. Пятилетняя выживаемость составила 80,01% (79,56–80,47) для пациенток, получивших послеоперационную лучевую терапию, 64,08% (57,55–71,34) для предоперационной лучевой терапии и 59,67% (58,60–60,77) для пациенток без лучевой терапии. По сравнению с отсутствием лучевой терапии, у пациенток, получавших таковую после операции, риск смертности был на 38% ниже (OR=0,62, 95% ДИ: 0,60–0,65, p<0,001), тогда как у пациенток, получавших предоперационную лучевую терапию, не было существенного улучшения выживаемости (OR=0,88), 95% ДИ: 0,70–1,11, p=0,282). Анализ сопоставления показателей предрасположенности показал, что у пациенток, получавших предоперационную лучевую

терапию, были такие же результаты, как и у пациенток, получавших послеоперационную лучевую терапию ($p=0,218$). Дальнейший анализ показал, что в подгруппах C0 ($p=0,044$) и G1-2 ($p=0,001$) пациентки, получавшие предоперационную ЛТ показали худшую ОВ, чем у тех, кто получал послеоперационную ЛТ.

Таким образом, предоперационная лучевая терапия не продемонстрировала лучшей выживаемости, нежели послеоперационная лучевая терапия для пациенток с местнораспространенным раком молочной железы.

Если результативность как адъювантной, так и неоадъювантной лучевой терапии сомнительна...

Рак легкого

В 1980 г. P. Van Houtte et al. [60], оценив результаты рандомизированного исследования 175 пациентов с раком легкого, которым была выполнена R0 резекция и не было выявлено поражения лимфоузлов, установили существенное снижение показателей пятилетней ОВ при адъювантной ЛТ – 24% против 43% без ЛТ, при этом «вред» лучевой терапии у больных после пневмонэктомии оказался еще более значительным – пятилетняя ОВ в этой группе снижалась до 16%. Таким образом была поставлена проблема, вынесенная в заголовок данного раздела, и ученые начали искать пути ее решения. Особенно важным для специалистов стал метаанализ PORT [61], в который вошли 10 исследований и 2 232 пациента. Столь широкий охват позволил установить неблагоприятное влияние АЛТ на выживаемость с коэффициентом риска 1,18 или относительным увеличением риска смерти на 18%. Это эквивалентно абсолютному ущербу в 6% за два года (95% ДИ 2%–9%), снижающему общую выживаемость с 58% до 52%. Исследовательский анализ подгрупп показал, что нежелательный эффект был наиболее выражен у пациентов со стадией заболевания I/II, N0-N1, тогда как для пациентов со стадией III, N2 не было четких доказательств неблагоприятного эффекта.

Результаты метаанализа J.L. Mikell et al. [62] позволили авторам сделать вывод о положительном влиянии адъювантной лучевой терапии при N2-поражении лимфоузлов на общую выживаемость, которая составила 42 мес. при ЛТ и 38 мес. без нее ($p=0,048$). Связи между эффектом ЛТ и количеством пораженных лимфоузлов ($p=0,615$) установлено не было. Однако при повышении ОВ всего на 4 месяца обратила на себя внимание любопытная закономерность. Пациенты в группе адъювантной ЛТ были моложе и имели индекс коморбидности 0, у них было исследовано ≤ 3 лимфоузлов; они получали лечение в онкологических учреждениях более высокого уровня и наконец, обладали частной страховкой. Возможно, у пациентов с более благоприятным прогнозом отказ от послеоперационного облучения позволил бы добиться лучших показателей выживаемости.

В еще более масштабном метаанализе C.G. Robinson et al. [63], включавшем 4483 пациента с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и поражением лимфоузлов средостения (N2) после радикальной резекции и адъювантной ХТ, адъювантная ЛТ вновь была ассоциирована с повышением медианы ОВ и пятилетней ОВ (медиана ОВ 45,2 vs 40,7 мес.; пятилетняя ОВ 39,3% [95% ДИ 35,4%–43,5%] vs 34,8% [95% ДИ 31,6%–38,3%], $p=0,014$). И вновь пациенты были несопоставимы по возрасту, полу, индексу коморбидности, размеру опухоли, схемам проводимой химиотерапии, интервалу между операцией и началом адъювантной химиотерапии, объему операции и уровню дохода.

Согласно онкоторакальным канонам, краевая резекция легкого не может рассматриваться в качестве радикальной операции. По мнению Yaodong Zhou et al. [64], при выполнении краевой резекции либо сегментэктомии у пациентов с опухолями до 3 см, отсутствуют различия в пятилетней ОВ и БРВ – при лучших возможностях восстановления функции внешнего дыхания. Данные результаты позволяют воздержаться от адъювантной лучевой терапии в группе больных после краевой резекции R0. У больных с опухолями более 5 см, но при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов, адъювантная лучевая терапия значимо ухудшала как общую, так и опухоль-специфическую выживаемость ($p<0,001$), поэтому она не может быть рекомендована при N0 опухолях >5 см [65].

J.G. Hancock et al. [66] при анализе данных 1688 пациентов с I–III стадией НМРЛ и с R1-резекцией смогли установить, что адъювантная ХТ + ЛТ ассоциировалась с более высокой выживаемостью по сравнению с только хирургическим вмешательством: pI (44% vs 35%, $p=0,05$), pII (33% vs 21%, $p=0,0013$), pIII (30% vs 12%, $p<0,0001$), однако назначение одной только химиотерапии или облучения в меньшей степени ассоциировалось с улучшением исхода у пациентов R1.

При R1–R2-лобэктомии и пневмонэктомии у пациентов II–III стадий НМРЛ адъювантная лучевая терапия была ассоциирована с лучшей пятилетней ОВ (32,4% vs 23,7%); при этом эскалация дозы облучения более 70 Гр приводила к улучшению выживаемости [67].

Не всегда удается адекватно оценить край резекции: по результатам анализа National Cancer Database в 2004–2015 гг. из 232 986 пациентов с T1-3N0-2M0-НМРЛ, подвергшихся хирургическому лечению, неопределенный край резекции имел место у 0,31% (722 пациента). Пациенты с неопределенным краем резекции демонстрировали худшую выживаемость по сравнению с R0 резекцией, но даже у этих пациентов адъювантная терапия не повышала выживаемость, а адъювантная ЛТ – даже ухудшала [68].

По сравнению с только лучевой терапией (50,4 Гр/28 фракций + 10,8 Гр при экстранодальном распространении) у пациентов II (T1–2N1M0) или IIIа

(T1–2N2M0 или T3N1–2M0) адьювантная химиолучевая терапия Цисплатин + Этопозид не снижала риск местного рецидива и не продлевала выживаемость [69].

Исследование V. Verma et al. [70], включавшее 4921 пациента после хирургического лечения R0-R2, позволило оценить влияние последовательной и одновременной адьювантной химиолучевой терапии на показатели выживаемости. Медиана ОВ у пациентов как с резекцией R0, так и с R+ при одновременной ХЛТ оказалась ниже, чем при последовательной химиолучевой терапии (39,5 мес. против 54,6 мес. при R0 ($p < 0,001$) и 36,3 мес. против 30,5 мес. при R+ ($p = 0,011$)). При оценке ОВ в группе последовательной ХЛТ не было отмечено различий в последовательности ЛТ и ХТ ($p = 0,229$).

Ключевым в решении вопроса о необходимости адьювантной лучевой терапии при радикальной резекции и доказанном N2-поражении явилось исследование Lung ART [71], включавшее 501 пациента с выполненным стадированием методом позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ-ПЭТ). При медиане наблюдения 4,8 лет трехлетняя БРВ составила 47% для группы адьювантной ЛТ против 44% при отказе от облучения, а медиана БРВ – 30,5 мес. (с ЛТ) против 22,8 мес. (без ЛТ) ($p = 0,18$). При этом частота поздней кардиопульмональной токсичности grade III–IV была существенно выше при НАЛТ – 26 (11%) против 12 (5%), а двое пациентов в группе адьювантной ЛТ погибли от тяжелого пульмонита.

E.F. Miles et al. сформулировали гипотезу о том, что постхирургическое воспаление может повышать чувствительность легкого к низким дозам радиации.

Предлагается установление более жестких дозовых ограничений и обязательный учет объема легких, получающих дозы 5 Гр и 10 Гр [72].

R. Zarinshenas et al. [73] применили технологии искусственного интеллекта (а именно, аддитивное объяснение Шепли) для прогнозирования эффективности адьювантной лучевой терапии. Проанализировав данные 16 789 пациентов НМРЛ N2 после радикального хирургического лечения (R0), установили, что послеоперационная ЛТ значимо не влияла на ОВ ($p = 0,111$), однако у пациентов с пораженными лимфоузлами (три и более того) адьювантная ЛТ улучшала пятилетнюю ОВ: 38% против 31% (ОР: 0,91; 95% ДИ: 0,86–0,97; $p = 0,002$); у пациентов с индексом поражения лимфоузлов выше 0,34 – улучшала пятилетнюю ОВ: 38% vs 29% (ОР: 0,90; 95% ДИ: 0,85–0,96; $p = 0,001$).

Предоперационная ЛТ при раке легкого не продемонстрировала эффективности еще в работах I. Kazem et al. [74], H.J. Eichhorn et al. [75], J. Warram et al. [76]. Но включение химиотерапевтического компонента позволило добавить исследователям оптимизма.

В таблице 6 приведена подборка исследований, посвященных неоадьювантной химиолучевой терапии при раке легкого.

Адьювантная лучевая терапия при раке легкого имеет достаточно ограниченные показания. Неоадьювантное лечение местнораспространенного НМРЛ является одним из наиболее сложных вопросов в определении тактики ведения пациентов. Индивидуальные профили риска, роль лучевой терапии

Таблица 6.

Исследования, посвященные неоадьювантной химиолучевой терапии при раке легкого

Исследование	Фаза	n	Стадия	Схема лечения	Частота резекции (%)	pCR (%)	Downstaging лимфоузлов (%)	ОВ
Faber et al. (1989)	II	85	IIIА/В	ХТ (PF или PE)+ 40 Гр сплит-курс ЛТ	71	20	26	Медиана – 22 мес.
Strauss et al. (1992) (CALGB I)	II	41	IIIА/В 80%-N2	ХТ (PVF)+30 Гр ЛТ АПХТ АПХТ (PVF)+ 30 Гр ЛТ	61	16	–	Медиана – 15,5 мес.
Weiden et al. (1994) (LCSG 852)	II	85	IIIА/В	ХТ (PF)+30 Гр ЛТ	52	9	–	Медиана – 13 мес.
Albain et al. (1995) (SWOG 8805)	II	126	IIIА/В (75/51)	ХТ (PE)+45 Гр ЛТ АПХТ (PE)+ 14 Гр ЛТ	85 IIIА (N2) 80 IIIВ	21	53	трехлетняя – 27% при IIIА, 24% при IIIВ
Law et al. (2001)	II	42	IIIА/В	ХТ (PE)+59,4 Гр ЛТ АПХТ (PE)	74	21	59	пятилетняя – 49,9%
Albain et al. (2009)	III	429	IIIА	I (n=202): ХТ (PE)+45 Гр ЛТ → операция+ХТ II (n=194): ХТ (PE)+45 Гр ЛТ → ЛТ 61 Гр +ХТ	76 (155/202)	14	41 (N0)	I: Медиана – 23,6 мес. пятилетняя – 27% II: Медиана – 22,2 мес.

с оптимальными сроками и дозами должны быть уточнены посредством тщательно спланированных клинических исследований.

Споры между вариантами комбинированного лечения продолжают...

Саркомы

Сложившиеся представления о необходимости радикальной резекции или ампутации конечности при саркомах мягких тканей для снижения частоты местных рецидивов и улучшения выживаемости пациентов начали сдавать свои позиции после публикации результатов исследований, показавших, что обширная хирургическая резекция в сочетании с лучевой терапией может обеспечить радикальное излечение опухоли при сохранении конечности. S.A. Rosenberg et al. [77] в 1982 г. представили результаты сравнения хирургического лечения высококачественных сарком конечностей в объеме ампутации конечности (n=16) со сберегающей резекцией и адьювантной лучевой терапией (n=27). В группе резекции с сохранением конечностей выполнялось широкое иссечение с последующим облучением в дозе 5000 рад на всю анатомическую область риска местного распространения и до 6000–7000 рад на ложе опухоли. В обеих группах проводилась послеоперационная химиотерапия Доксорубицином (максимальная кумулятивная доза 550 мг/м²), Циклофосфамидом и высокими дозами Метотрексата. В группе с сохранением конечности были отмечены 4 локальных рецидива в отличие от группы с ампутацией, где локальных рецидивов не было (p=0,06). Однако различий в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости (71% и 78% за пять лет; p=0,75) или пятилетней общей выживаемости (83% и 88% за пять лет; p=0,99) между группами не отмечалось.

В метаанализе 2010 г. [78], включавшем 1098 пациентов с локализованной резектабельной саркомой мягких тканей, частота локальных рецидивов оказалась ниже в группе НАЛТ, чем в группе АЛТ (ОР: 0,6, p<0,05), выживаемость также оказалась выше в группе НАЛТ – 76% против 67%.

В 2002 г. были представлены результаты рандомизированного исследования В. O'Sullivan [79], посвященного сравнению адьювантной и неадьювантной ЛТ при мягкотканых саркомах конечностей. Частота осложнений со стороны раны встречалась значимо чаще при НАЛТ: 35% vs 17% (p<0,001); частота редких осложнений была выше (45% vs 28%). При этом показатели локального контроля и выживаемости между группами не различались.

Перелом бедренной кости является одним из поздних осложнений адьювантной лучевой терапии у больных саркомами мягких тканей бедра, получающих дистанционное лучевое облучение после органосохраняющих операций. Порой невозможно избежать облучения большого сегмента бедренной

кости. В 2004 г. L. Hong et al. [80] продемонстрировали дозиметрические возможности лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) для достижения адекватного покрытия очага и сохранения костей. IMRT по сравнению с 3D-ЛТ позволяет снизить дозу облучения бедренной кости без ущерба для покрытия облучаемого объема за счет достижения вогнутого распределения дозы вокруг границы PTV и бедренной кости. В то же время IMRT может значительно уменьшить горячие точки в окружающих мягких тканях и коже.

Современные технологии лучевой терапии имеют решающее значение как для локального контроля и выживаемости, так и токсичности лечения. Jianyang Wang et al. [81], сравнив результаты адьювантной лучевой терапии в режиме IMRT (n=187) и 2D-ЛТ (n=87), отметили значимо более высокие пятилетние показатели выживаемости без локального рецидива (91,1% против 80,8%; p=0,029), без отдаленного метастазирования (80,0% против 69,7%; p=0,048), без прогрессирования (75,2% против 59,2%; p=0,021), общей выживаемости (90,2% против 81,0%; p=0,029) при проведении IMRT. Когда же стали оценивать проявления поздней токсичности, у пациентов в группе IMRT наблюдалась меньшая частота тугоподвижности суставов ≥2 степени (3,9% против 12,3%; p=0,041) и переломов ≥3 степени (0,0% против 3,4%; p=0,25), чем у пациентов, получавших 2D-ЛТ.

В метаанализе Han-Kun Yan et al. [82], включавшем 9 исследований и 1271 пациента, было показано, что хотя предоперационная ЛТ и увеличивает частоту раневых осложнений по сравнению с послеоперационной ЛТ (27,26% против 12,03%, 95% ДИ: 2,12–3,91, p<0,001), она значимо снижает частоту местных рецидивов (8,75% против 14,81%, 95% ДИ: 0,36–0,91, p=0,02) и улучшает общую выживаемость пациентов (82,24% против 70,04%, 95% ДИ: 1,05–3,71, p=0,03 для трехлетней ОВ).

Режимы неадьювантной химиолучевой терапии при саркомах мягких тканей представлены в таблице 7.

Таким образом, можно считать доказанным, что при саркомах предоперационная ЛТ увеличивает частоту раневых осложнений по сравнению с послеоперационной ЛТ, в то же время значимо снижая частоту местных рецидивов и улучшая общую выживаемость пациентов. Необходимо продолжить исследования, посвященные сравнению вариантов облучения при данных опухолях.

Рак поджелудочной железы

Возможности лучевой терапии улучшать локальный контроль при раке поджелудочной железы были показаны в ряде исследований, но далеко не всегда одновременно имело место и улучшение показателей выживаемости.

Таблица 8 содержит данные по исследованиям, посвященным адьювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы.

В исследование GITSG 9173 [83] 1985 г. были включены 43 из 100 запланированных пациентов с раком поджелудочной железы, перенесших панкреатодуоденэктомию, и получавшие либо адъювантную ХЛТ до 40 Гр расщепленным курсом по 20 Гр за этап и перерывом в 2 недели – а затем введением 5-Фторурацила, – либо не получавшие адъювантной терапии. Хотя исследование было закрыто досрочно из-за недостаточного набора, было обнаружено преимущество у тех, кто принимал ХЛТ, в общей выживаемости 20 мес. против 11 мес. и двухлетней выживаемости 42% против 15% (p=0,03).

Попытка повторить эти результаты была предпринята Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC). В исследовании приняли участие 218 пациентов, рандомизированных между наблюдением и расщепленным курсом ХЛТ с 5-Фторурацилом [84]. В отличие от исследования GITSG, при применении АХЛТ не было выявлено значительного улучшения выживаемости.

В исследовании Европейской исследовательской группы по раку поджелудочной железы-1 (ESPAC-1) изучались как адъювантная химиотерапия, так и адъювантная ХЛТ в сравнении с наблюдением после резекции. Было обнаружено, что АХЛТ приводит к снижению выживаемости (медиана выживаемости 14 против 17 месяцев), но зато было выявлено преимущество адъювантной химиотерапии в улучшении выживаемости (медиана выживаемости 20 против 16 месяцев), в то время как частота рецидивов была высокой независимо от группы лечения [85].

Современные технологии лучевой терапии позволили оптимизировать объемы облучения и снизить дозы на органы риска. Чикагский университет в 2004 г. опубликовал результаты первого опыта применения IMRT с одновременным введением 5-Фторурацила в смешанной популяции пациентов с резецированным заболеванием (n=8), нерезецируемым заболеванием (n=13) и нерезецируемым рецидивом (n=3) [86]. В объемы облучения включали ложе опухоли

Таблица 7.

Режимы неадъювантной химиолучевой терапии при саркомах мягких тканей

Автор	№	Режим ЛТ	Режим ХТ	Гематологическая токсичность	Локальный контроль	ОВ
Temple et al., 1997	42	10 × 3 Гр	Одновременно ADM	НД	пятилетний – 97%	пятилетняя – 65%
Edmonson et al., 2002	39	25 × 1,8 Гр	Одновременно IMAP	G3+ 77%	пятилетний – 92%	пятилетняя – 80%
DeLaney et al., 2003	48	22 × 2 Гр	Одновременно MAID	Фебрильная нейтропения – 25%	пятилетний – 92%	пятилетняя – 84%
Kraybill et al., 2006	64	22 × 2 Гр	MAID	G4 83%	трехлетний – 90%	трехлетняя – 75%
Ryan et al., 2008	25	8 × 3,5 Гр	Одновременно EPI+IFO	G4 84%	двухлетний – 88%	двухлетняя – 84%
MacDermed et al., 2010	34	8 × 3,5 Гр	Одновременно IFO	G4 53%	пятилетний – 89%	пятилетняя – 45%
Hong et al., 2013	66	22 × 2 Гр	MAID	Фебрильная нейтропения – 10%	пятилетний – 91%	пятилетняя – 86%
Spalek et al., 2019	30	5 × 5 Гр	AI	G3+ 26%	однолетний – 97%	НД

Таблица 8.

Исследования, посвященные адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы

Исследование	Дизайн	n	Местный рецидив	Медиана ОВ, мес.	P
GITSG	ЛТ/5-Фторурацил	21	НД	20	0,03
	Наблюдение	22	НД	11	
EORTC	ЛТ/5-Фторурацил	104	15%	25	0,208
	Наблюдение	103	15%	19	
ESPAC-1	5-Фторурацил/ЛВ	142		20	0,011
	Без ХТ	147		16	
	ЛТ/5-Фторурацил/ЛВ	145		14	
	Без ЛТ	144		17	
RTOG	ЛТ/5-Фторурацил + 5-Фторурацил	230	28%	17	0,09
	ЛТ/5-Фторурацил + Гемцитабин	221	23%	20	

Таблица 9.

Исследования, посвященные неoadъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы

Автор	Фаза	n	Схема лечения	Общая выживаемость	Частота R0 резекции
PREOPANC-1	III	119	Нео и адъювант. Гемцитабин + 36 Гр за 15 фр.	14,6 мес.	71%
Alliance A021501	II	126	mFOLFIRINOX+ 40 Гр/5 фракций + адъювантным mFOLFOX	29,8 мес.	88%
PREOPANC-2	III	368	FOLFIRINOX 36 Гр/15 фракций + адъювантным Гемцитабином	–	–
ESPAC-5F	II	88	FOLFIRINOX + 50,4 Гр/28 фракций + Капецитабин	однолетняя ОВ – 40%	15%
Rahma et al.	II	37	Пембролизумаб + 50,4 Гр/28 фракций + Капецитабин	27,8 мес.	–

(45–50,4 Гр) или всю опухоль (50,4–59,4 Гр) и регионарные лимфатические узлы (41,4–50,4 Гр). Отмечено статистическое снижение дозы на почки, тонкую кишку и печень. Лечение переносилось относительно хорошо, и ни у одного из восьми пациентов, которым была выполнена резекция, не наблюдалось местного рецидива при медиане наблюдения 17 месяцев.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования A.G. Morganti et al. [87]. В многоцентровом ретроспективном анализе данных 514 пациентов (T1–4; N0–1; M0), которым была проведена резекция с макроскопически отрицательными краями (R0–1) с последующей адъювантной ХЛТ, пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от доз лучевой терапии (группа 1: СОД < 45 Гр, группа 2: СОД ≥ 45 и < 50 Гр, группа 3: СОД ≥ 50 и < 55 Гр, группа 4: СОД ≥ 55 Гр). Адъювантная химиотерапия была назначена 141 пациенту. Медиана наблюдения составила 35 месяцев (диапазон: 3–120 месяцев). При однофакторном анализе худшая ОВ была зарегистрирована у пациентов с более высокими предоперационными уровнями Са-19,9 (≥90 Ед/мл; $p < 0,001$), более высокой степенью злокачественности опухоли (G3–4, $p = 0,004$), резекцией R1 ($p = 0,004$), большей распространенностью процесса pT (pT3–4, $p = 0,002$) и поражением лимфоузлов ($p < 0,001$). У пациентов, получавших возрастающие дозы ЛТ, наблюдалось значительное улучшение общей выживаемости. В каждой из четырех групп медиана ОВ составила 13,0 мес., 21,0 мес., 22,0 мес. и 28,0 мес. соответственно ($p = 0,004$). Авторы не рекомендуют проводить адъювантную лучевую терапию в дозах менее 45 Гр.

В исследовании Xiaomao Shi et al. [88] было включено 10 097 пациентов, получивших адъювантную ХТ (n=5454) или адъювантную ХЛТ (n=4643). Установлено, что АХЛТ может улучшить выживаемость по сравнению с ХТ (медиана выживаемости: 22 месяца против 23 месяцев, $p = 0,004$). Анализ подгрупп пока-

зал, что польза от адъювантной химиолучевой терапии была более значимой у пациентов женского пола ($p = 0,005$), при T3 опухолях ($p = 0,04$) и при поражении лимфатических узлов ($p = 0,005$).

Тем не менее пути улучшения результатов лечения рака поджелудочной железы продолжают тревожить умы исследователей. В настоящее время возможность применения неoadъювантной лучевой и химиолучевой терапии активно изучается.

В таблице 9 приведены данные по исследованиям, посвященным неoadъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы.

Так, J.D. Anderson et al. [89] заявляют о смене парадигмы в лечении больных, отмечая значимо худшие показатели выживаемости у пациентов с R1 резекцией, которые не компенсирует даже агрессивная адъювантная терапия. Для пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы рекомендуется проводить неoadъювантную ХЛТ с целью улучшения таргетирования ЛТ и повышения шансов на достижение R0 резекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетние исследования, посвященные выяснению преимуществ неoadъювантной или адъювантной лучевой терапии при опухолях разных локализаций, позволили определить наибольшую эффективность каждого из вариантов лечения, сформулировать показания и предложить величину суммарных доз в каждом конкретном случае. Тем не менее представления о тактике ведения больных на основании результатов новых исследований могут меняться. Мультидисциплинарный подход при определении тактики лечения пациентов, а в немалой степени – своевременная и полная осведомленность о событиях, происходящих как в академической науке, так и в практической онкологии, являются залогом достижения лучших результатов лечения.

Перечень сокращений:

АЛТ – адьювантная лучевая терапия.
 ВВП – выживаемость без прогрессирования.
 ДИ – доверительный интервал.
 ЛТ – лучевая терапии.
 НАЛТ – неoadьювантная лучевая терапия.
 НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого.
 ОВ – общая выживаемость.
 ОР – отношение рисков.

ХЛТ – химиолучевая терапия.
¹⁸F-ФДГ-ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой.
 DCIS – протоковая карцинома in situ.
 IMRT (Intensive Modulated Radiation Therapy) – интенсивно-модулированная лучевая терапия.
 SEER (System for Event Evaluation and Review) – система оценок и обзора событий.

Список литературы

1. *Borras J.M., Lievens Y., Dunscombe P., et al.* The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO–HERO analysis // *Radiother Oncol.* – 2015. - Vol. 116. – P. 38–44.
2. *Каптин А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М. – 2022. – 252 с.
3. *Fok M., Sham J.S., Choy D., et al.* Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study // *Surgery.* – 1993. – Vol. 113, № 2. – P.138-47.
4. *Ténière P., Hay J.M., Fingerhut A., Fagniez P.L.* Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research // *Surg Gynecol Obstet.* – 1991. – Vol. 173, № 2. – P. 123–30.
5. *MacDonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundabl S.A., et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 10. – P. 725–30.
6. *Launois B., Delarue D., Champion J.P., Kerbaol M.* Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus // *Surg Gynecol Obstet.* – 1981. – Vol. 153, № 5. – P. 690-2.
7. *Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M., et al.* Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2005, № 4. – CD001799.
8. *Hong Yang, Hui Liu, Yuping Chen, et al.* Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 27. – P. 2796–2803.
9. *Tepper Joel, Krasna Mark J., Niedzwiecki D., et al.* Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781 // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1086-92.
10. *van Hagen P., Hulshof J., van Lanschoot J.B., et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 22. – P. 2074–84.
11. *Shapiro J., van Lanschoot J.Jan. B., Hulshof M., et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 1090–1098.
12. *Gebski V., Burmeister B., Smithers B.M., et al.* Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis // *Lancet Oncol.* – 2007 – Vol. 8, № 3. – P. 226–34.
13. *Stabl M., Walz M.K., Stuschke M., et al.* Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 851-6.
14. *Stabl M., Walz M.K., Riera-Knorrenschild J., et al.* Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 81. – P. 183–190.
15. *Bedenne L., Michel P., Bouché O., et al.* Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 10. – P. 1160–1168.
16. *Xian-Shu Gao, Xueying Qiao, Fengpeng Wu, et al.* Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 389–96.
17. *Crehange G., Maingon P., Peignaux K.* Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 31. – P. 4895–901.
18. *Seong Yong Park, Min Hee Hong, Hye Ryun Kim, et al.* The feasibility and safety of radical esophagectomy in patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy with pembrolizumab for esophageal squamous cell carcinoma // *J. Thorac. Dis.* – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 6426–6434.

19. Lee S., Abn B.C., Park S.Y., et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30(Supplement 5). – P. v754.
20. Pählman L., Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 211, № 2. – P. 187–95.
21. [No authors listed] Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Swedish Rectal Cancer Trial* // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80, № 10. – P. 1333–6.
22. *Swedish Rectal Cancer Trial*; Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B., Pählman L., Rutqvist L.E., Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial* // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, № 14. – P. 980–7.
23. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 24. – P. 5644–50.
24. Birgisson H., Pählman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 95, № 2. – P. 206–13.
25. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 9. – P. 638–46.
26. van Gijn W., Marijnen C., Nagtegaal I.D., et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 575–82.
27. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 17. – P. 1731–40.
28. Sauer R., Liersch T., Merkel S., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 16. – P. 1926–33.
29. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R., et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, № 9666. – P. 811–20.
30. Rob M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J., et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 31. – P. 5124–30.
31. Pettersson D., Cedermark B., Holm T., et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97, № 4. – P. 580–7.
32. Jing Jin, Yuan Tang, Chen Hu, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR) // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 15. – P. 1681–1692.
33. Dijkstra Esmée A., Nilsson J., Hospers G., et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial // *Ann. Surg.* – 2023. – Vol. 278, № 4. – P. e766-e772.
34. Vandenbrouck C. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx // *Cancer.* – 1977. – Vol. 39, № 4. – P. 1445–9.
35. Kramer S., Gelber R.D., Snow J.B., et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group // *Head Neck Surg.* – 1987. – Vol. 10, № 1. – P. 19–30.
36. Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H., et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 20, № 1. – P. 21–8.
37. Laramore G.E., Scott C.B., al-Sarraf M., et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol. 23, № 4. – P. 705–13.
38. Bachaud J.M., Cohen-Jonathan E., Alzieu C., et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 36, № 5. – P. 999–1004.
39. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere Arlene A., et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 19. – P. 1937–44.
40. Bernier J., Dommenege C., Ozsabin M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 19. – P. 1945–52.
41. Soo K-C, Tan E-H, Wee J., et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 93, № 3. – P. 279–86.
42. Racadot S., Mercier M., Dussart S., et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement // *Radiother. Oncol.* – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 164–72.
43. Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501) // *Head Neck.* – 2005. – Vol. 27, № 10. – P. 843–50.

44. Rosenthal David I., Mohamed Abdallah S.R., Gardenet A.S., et al. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 98, № 5. – P. 1002–1011.
45. Rosenthal David I., Liu Li, Lee J.H., et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck // *Head Neck.* – 2002. – Vol. 24, № 2. – P. 115–26.
46. Huang J., Barbera L., Brouwers M., et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 555–63.
47. Leidner R., Crittenden M., Younget K., et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma // *J. Immunother. Cancer.* – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. e002485.
48. Clarke M., Collins R., Darby S. 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, № 9503. – P. 2087–106.
49. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P., et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial // *Clinical Trial Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 47–56.
50. Jones C.E., Richman J., Jackson B.E. Treatment patterns for ductal carcinoma in situ with close or positive mastectomy margins // *J. Surg. Res.* – 2018. – Vol. 231. – P. 36–42.
51. Mamtani A., Nakblis F., Downs-Canner S., et al. Impact of Age on Locoregional and Distant Recurrence After Mastectomy for Ductal Carcinoma In Situ With or Without Microinvasion // *Ann. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 26, № 13. – P. 4264–4271.
52. Goldberg M., Bridbikitti Jidapa, Khan Atif J., McGale P., Timothy J. Whelan. A Meta-Analysis of Trials of Partial Breast Irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2023. – Vol. 115, № 1. – P. 60–72.
53. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9935. – P. 2127–35.
54. Tendulkar R.D., Rehman S., Shukla M.E., et al. Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 83, № 5. – P. e577-81.
55. Zeidan Y.H., Youssef H., Joyce G. Habib, et al. Postmastectomy Radiation Therapy in Women with T1-T2 Tumors and 1 to 3 Positive Lymph Nodes: Analysis of the Breast International Group 02-98 Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2018. – Vol. 101, № 2. – P. 316–324.
56. Taghian A.G., Jeong Jong-Hyeon, Mamounaset E.P., et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 24. – P. 3927–32.
57. Yu J.B., Wilson Lynn D., Tina Dasgupta, et al. Postmastectomy radiation therapy for lymph node-negative, locally advanced breast cancer after modified radical mastectomy: analysis of the NCI Surveillance, Epidemiology, and End Results database // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113, № 1. – P. 38–47.
58. Floyd S.R., Buchholz T.A., Haffty B.G., et al. Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 358–64.
59. Deng Yujiao, Li Hongtao, Zheng Yi, et al. Impact of Preoperative vs Postoperative Radiotherapy on Overall Survival of Locally Advanced Breast Cancer Patients // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 779185.
60. Van Houtte P., Rocmans P., Smets P. Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1980. – Vol. 6. – P. 983–986.
61. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer PORT Meta-analysis Trialists Group // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. CD002142.
62. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A., et al. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 462–71.
63. Robinson C.G., Patel A.P., Bradley J.D., et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 870–876.
64. Yaodong Zhou, Tao Yu, Yixin Zhang, Liqiang Qian & Qing Xia. Comparison of surgical outcomes and prognosis between wedge resection and simple segmentectomy for GGO diameter between 2 cm and 3 cm in non-small cell lung cancer: a multicenter and propensity score matching analysis // *BMC Cancer.* – 2022 – Vol. 22, № 1. – P. 71.
65. Wang B., Yongjie Zhou, Min Jia, et al. Choice of Treatment for Patients With Non-small-cell Lung Cancer >5 cm Between Surgery Alone and Surgery Plus Adjuvant Radiotherapy // *Front. Surg.* – 2021. – Vol. 8. – P. 649802.
66. Hancock J.G., Hancock J.G., Joshua E. Rosen, Alberto Antonicelli, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 99, № 2. – P. 406–13.

67. Wang E.H., Corso C.D., Rutter C.E., et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. – 2015 – Vol. 33. – P. 2727–2734.
68. Raman V., Jawitz O.K., Chi-Fu J. Yang, et al. The influence of adjuvant therapy on survival in patients with indeterminate margins following surgery for non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2020. – Vol. 159, № 5. – P. 2030–2040.e4.
69. Keller S.M., Adak S., Wagner H., et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 17. – P. 1217–22.
70. Verma V., Moreno A.C., Waqar Haque, Penny Fang, Steven H. Lin, et al. Sequential Versus Concurrent Chemoradiation Therapy by Surgical Margin Status in Resected Non-Small Cell Lung Cancer // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 508–516.
71. Cecile Le Pechoux, Nicolas Pourel, Fabrice Barlesiet al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 104–114.
72. Miles E.F., Kelsey C.R., Kirkpatrick J.P., Marks L.B. Estimating the magnitude and field-size dependence of radiotherapy-induced mortality and tumor control after postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: calculations from clinical trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol. 68, № 4. – P. 1047–52.
73. Zarinsbenas R., Ladbury C., McGee H., et al. Machine learning to refine prognostic and predictive nodal burden thresholds for post-operative radiotherapy in completely resected stage III-N2 non-small cell lung cancer // Radiother. Oncol. – 2022. – Vol. 173. – P. 10–8.
74. Kazem I., Jongerius C.M., Lacquet L.K., Kramer G., Huygen P.L. Evaluation of short-course preoperative irradiation in the treatment of resectable bronchus carcinoma: long-term analysis of a randomized pilot-study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1984. – Vol. 10, № 7. – P. 981–5.
75. Eichborn H.J. Results of a controlled clinical trial for evaluation of intensive preoperative irradiation in operable bronchial cancer (author's transl) - [Article in German] // Arch Geschwulstforsch. – 1975. – Vol. 45, № 4. – P. 376–84.
76. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study // Cancer. – 1975. – Vol. 36, № 3. – P. 914–25.
77. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E., et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy // Ann. Surg. – 1982. – Vol. 196, № 3. – P. 305–15.
78. Al-Absi E., Forough Farrokhyar, Rajrishi Sharma. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma // Ann Surg Oncol. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 1367–74.
79. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R., et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9325. – P. 2235–41.
80. Hong L., Alektiar Kaled M., Hunt M., et al. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 752–9.
81. Wang J., Song Y., Liu X., et al. Comparison of outcome and toxicity of postoperative intensity-modulated radiation therapy with two-dimensional radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma of extremities and trunk // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 902–909.
82. Han-Kun Yan, Jin Huang, Zhao-Hui Yang, et al. Comparison of the incidence of wound complications with preoperative and postoperative radiotherapy in patients with extremity soft tissue sarcoma resection: A meta-analysis // Int. Wound J. – 2023. – Oct 19.
83. Kalsner M.H., Ellenberg S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection // Arch. Surg. – 1985. – Vol. 120. – P. 899–903.
84. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sabmoud T., et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group // Ann. Surg. – 1999. – Vol. 230. – P. 776–82; discussion 782-4.
85. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1200–10.
86. Milano M.T., Chmura S.J., Garofalo M.C., et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 59. – P. 445–53.
87. Morganti A.G., Cellini F., Buwenge M., et al. Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: impact of radiotherapy dose on survival // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, № 569.
88. Xiaomao Shi, Jin Peng, Huangang Jiang, et al. Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy on Survival of Resected Pancreatic Adenocarcinoma Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis // Front. Oncol. – 2021. – Sec. Radiation Oncology Volume 11.
89. Anderson J.D., Wan W., Kaplan B.J., et al. Changing paradigm in pancreatic cancer: from adjuvant to neoadjuvant chemoradiation // J. Gastrointest Oncol. – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. 1004–1010.

References

1. Borrás J.M., Lievens Y., Dunscombe P., et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol.* 2015 Jul; 116(1): 38-44. Doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.018.
2. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Status of cancer care for population of Russia in 2021. MNIIOI named after P.A. Herzen, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. 2022. (In Russ)].
3. Fok M., Sham J.S., Choy D., et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery.* 1993 Feb; 113(2): 138-47.
4. Ténrière P., Hay J.M., Fingerhut A., Fagniez P.L. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet.* 1991 Aug; 173(2): 123-30.
5. MacDonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundabl S.A., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6; 345(10): 725-30. Doi: 10.1056/NEJMoa010187.
6. Launois B., Delarue D., Champion J.P., Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet.* 1981 Nov; 153(5): 690-2.
7. Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M., et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19; 2005(4): CD001799. Doi: 10.1002/14651858.CD001799.pub2.
8. Hong Yang, Hui Liu, Yuping Chen, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 20; 36(27): 2796-2803. Doi: 10.1200/JCO.2018.79.1483.
9. Tepper Joel, Krasna Mark J., Niedzwiecki D., et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 1; 26(7): 1086-92. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.9593.
10. van Hagen P., Hulshof J., van Lanschot J.B., et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 31; 366(22): 2074-84.
11. Shapiro J., van Lanschot J.Jan. B., Hulshof J.M., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Sep; 16(9): 1090-1098. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5.
12. GebSKI V., Burmeister B., Smithers B.M., et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 Mar; 8(3): 226-34. Doi: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6.
13. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M., et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20; 27(6): 851-6. Doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
14. Stahl M., Walz M.K., Riera-Knorrenschild J., et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017 Aug; 81: 183-190. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.
15. Bedenne L., Michel P., Bouché O., et al. Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFD 9102. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 1; 25(10): 1160-8. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.7118.
16. Xian-Shu Gao, Xueying Qiao, Fengpeng Wu, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1; 67(2): 389-96. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.015.
17. Crehange G., Maingon P., Peignaux K. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 1; 25(31): 4895-901. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.3471.
18. Seong Yong Park, Min Hee Hong, Hye Ryun Kim, et al. The feasibility and safety of radical esophagectomy in patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy with pembrolizumab for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2020 Nov; 12(11): 6426-6434. Doi: 10.21037/jtd-20-1088.
19. Lee S., Abn B.C., Park S.Y., et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol.* 2019. 30(Supplement 5). – P. v754. Doi: 10.1093/annonc/mdz266.018.
20. Pahlman L., Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 1990 Feb; 211(2): 187-195. Doi: 10.1097/0000658-199002000-00011.
21. [No authors listed] Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Swedish Rectal Cancer Trial. Br J Surg.* 1993 Oct; 80(10): 1333-6. Doi: 10.1002/bjs.1800801040.
22. *Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B., Dablberg M., Glimelius B., Pahlman L., Rutqvist L.E., Wilking N.* Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med.* 1997 Apr 3; 336(14): 980-7. Doi: 10.1056/NEJM199704033361402.

23. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20; 23(24): 5644-50. Doi: 10.1200/JCO.2005.08.144.
24. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Br J Surg.* 2008 Feb; 95(2): 206-13. Doi: 10.1002/bjs.5918.
25. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30; 345(9): 638-46. Doi: 10.1056/NEJMoa010580.
26. van Gijn W., Marijnen C., Nagtegaal I.D., et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun; 12(6): 575-82. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
27. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21; 351(17): 1731-40. Doi: 10.1056/NEJMoa040694.
28. Sauer R., Liersch T., Merkel S., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1; 30(16): 1926-33. Doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
29. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R., et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009 Mar 7; 373(9666): 811-20. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
30. Rob M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J., et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 1; 27(31): 5124-30. Doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467. Epub 2009 Sep 21.
31. Pettersson D., Cedermark B., Holm T., et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2010 Apr; 97(4): 580-7. Doi: 10.1002/bjs.6914.
32. Jing Jin, Yuan Tang, Chen Hu, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022 May 20; 40(15): 1681-1692. Doi: 10.1200/JCO.21.01667.
33. Dijkstra Esmée A., Nilsson J., Hospers G., et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023 Oct; 278(4): e766-e772. Doi: 10.1097/SLA.0000000000005799.
34. Vandenbrouck C. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx. *Cancer.* 1977. 39, (4): 1445-9.
35. Kramer S., Gelber R.D., Snow J.B., et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg.* 1987 Sep-Oct; 10(1): 19-30. Doi: 10.1002/hed.2890100105.
36. Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H., et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jan; 20(1): 21-8. Doi: 10.1016/0360-3016(91)90133-o.
37. Laramore G.E., Scott C.B., al-Sarraf M., et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23(4): 705-13. Doi: 10.1016/0360-3016(92)90642-u.
38. Bachaud J.M., Cohen-Jonathan E., Alzieu C., et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Dec 1; 36(5): 999-1004. Doi: 10.1016/s0360-3016(96)00430-0.
39. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A., et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May. Doi: 10.1056/NEJMoa032646.
40. Bernier J., Domezge C., Ozsabin M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6; 350(19): 1945-52. Doi: 10.1056/NEJMoa032641.
41. Soo K.-C., Tan E.-H., Wee J., et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer.* 2005 Aug 8; 93(3): 279-86. Doi: 10.1038/sj.bjc.6602696.
42. Racadot S., Mercier M., Dussart S., et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiation Oncol.* 2008 May; 87(2): 164-72. Doi: 10.1016/j.radonc.2007.12.021. Epub 2008 Jan 25.
43. Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck.* 2005 Oct; 27(10): 843-50. Doi: 10.1002/hed.20279.
44. Rosenthal David I., Mobamed Abdallah S.R., Gardenet A.S., et al. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Aug 1; 98(5): 1002-1011. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.218. Epub 2017 Jul 10.
45. Rosenthal David I., Liu Li, Lee J.H., et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2002 Feb; 24(2): 115-26. Doi: 10.1002/hed.10038.

46. Huang J., Barbera L., Brouwers M. *et al.* Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 1; 21(3): 555-63. Doi: 10.1200/JCO.2003.04.171.
47. Leidner R., Crittenden M., Younget K., *et al.* Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021 May; 9(5): e002485. Doi: 10.1136/jitc-2021-002485.
48. Clarke M., Collins R., Darby S. 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 Dec 17; 366(9503): 2087-106. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
49. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P., *et al.* Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan; 16(1): 47-56. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8.
50. Jones C.E., Richman J., Jackson B.E. Treatment patterns for ductal carcinoma in situ with close or positive mastectomy margins. *J Surg Res.* 2018 Nov; 231: 36-42. Doi: 10.1016/j.jss.2018.05.007. Epub 2018 Jun 1.
51. Mamtani A., Nakhlis F., Downs-Canner S., *et al.* Impact of Age on Locoregional and Distant Recurrence After Mastectomy for Ductal Carcinoma In Situ With or Without Microinvasion. *Ann Surg Oncol.* 2019 Dec; 26(13): 4264-4271. Doi: 10.1245/s10434-019-07693-1.
52. Goldberg M., Bridhikitti Jidapa, Khan Atif J., McGale P., Timothy J. Whelan. A Meta-Analysis of Trials of Partial Breast Irradiation// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Jan 1; 115(1): 60-72. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.09.062. Epub 2022 Sep 22.
53. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun 21; 383(9935): 2127-35. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19.
54. Tendulkar R.D., Rehman S., Shukla M.E., *et al.* Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug 1; 83(5): e577-81. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.076.
55. Zeidan Y.H., Youssef H., Joyce G. Habib, *et al.* Postmastectomy Radiation Therapy in Women with T1-T2 Tumors and 1 to 3 Positive Lymph Nodes: Analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Jun 1; 101(2): 316-324. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.105. Epub 2018 Feb 6.
56. Taghian A.G., Jeong Jong-Hyeon, Mamounaset E.P., *al.* Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20; 24(24): 3927-32. Doi: 10.1200/JCO.2006.06.9054.
57. Yu J.B., James B.Yu., Wilson Lynn D., Tina Dasgupta, *et al.* Postmastectomy radiation therapy for lymph node-negative, locally advanced breast cancer after modified radical mastectomy: analysis of the NCI Surveillance, Epidemiology, and End Results database // *Cancer.* 2008 Jul 1; 113(1): 38-47. Doi: 10.1002/cncr.23512.
58. Floyd S.R., Buchholz T.A., Haffty B.G., *et al.* Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Oct 1; 66(2): 358-64. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.001. Epub 2006 Aug 2.
59. Deng Yujiao, Li Hongtao, Zheng Yi, *et al.* Impact of Preoperative vs Postoperative Radiotherapy on Overall Survival of Locally Advanced Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2021 Nov 23; 11: 779185. Doi: 10.3389/fonc.2021.779185. eCollection 2021.
60. Van Houtte P., Rocmans P., Smets P. Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980. 6: 983-986.
61. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer PORT Meta-analysis Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18(2): CD002142. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002142. Doi: 10.1002/14651858.CD002142.pub2.
62. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A., *et al.* Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol.* 2015 Mar; 10(3): 462-71. Doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.
63. Robinson C.G., Patel A.P., Bradley J.D., *et al.* Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 10; 33(8): 870-6. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.5380. Epub 2015 Feb 9.
64. Yaodong Zhou, Tao Yu, Yixin Zhang, Liqiang Qian & Qing Xia. Comparison of surgical outcomes and prognosis between wedge resection and simple segmentectomy for GGO diameter between 2 cm and 3 cm in non-small cell lung cancer: a multicenter and propensity score matching analysis. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 71. doi.org/10.1186/s12885-021-09129-0.
65. Wang B., Yongjie Zhou, Min Jia, *et al.* Choice of Treatment for Patients With Non-small-cell Lung Cancer >5 cm Between Surgery Alone and Surgery Plus Adjuvant Radiotherapy *Front Surg.* 2021; 8: 649802. Published online 2021 Mar 9. Doi: 10.3389/fsurg.2021.649802.
66. Hancock J.G., Hancock J.G., Joshua E Rosen, Alberto Antonicelli, *et al.* Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg.* 2015 Feb; 99(2): 406-13. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.033. Epub 2014 Dec 17.

67. Wang E.H., Corso C.D., Rutter C.E., et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2727-2734.
68. Raman V., Jawitz O.K., Chi-Fu J Yang, et al. The influence of adjuvant therapy on survival in patients with indeterminate margins following surgery for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 May; 159(5): 2030-2040.e4. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.075. Epub 2019 Sep 30.
69. Keller S.M., Adak S., Wagner H., et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med.* 2000 Oct 26; 343(17): 1217-22. Doi: 10.1056/NEJM200010263431703.
70. Verma V., Moreno A.C., Waqar Haque, Penny Fang, Steven H. Lin, et al. Sequential Versus Concurrent Chemoradiation Therapy by Surgical Margin Status in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 May; 16(5): 508-516. Doi: 10.6004/jnccn.2018.7007.
71. Cecile Le Pechoux, Nicolas Pourel, Fabrice Barlesiet al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan; 23(1): 104-114. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9. Epub 2021 Dec 15.
72. Miles E.F., Kelsey C.R., Kirkpatrick J.P., Marks L.B. Estimating the magnitude and field-size dependence of radiotherapy-induced mortality and tumor control after postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: calculations from clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15; 68(4): 1047-52. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.028. Epub 2007 May 15.
73. Zarinsbenas R., Ladbury C., McGee H., et al. Machine learning to refine prognostic and predictive nodal burden thresholds for post-operative radiotherapy in completely resected stage III-N2 non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2022 Aug; 173: 10-18. Doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.019. Epub 2022 May 23.
74. Kazem I., Jongerius C.M., Lacquet L.K., Kramer G., Huygen P.L. Evaluation of short-course preoperative irradiation in the treatment of resectable bronchus carcinoma: long-term analysis of a randomized pilot-study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984 Jul; 10(7): 981-5. Doi: 10.1016/0360-3016(84)90167-6.
75. Eichborn H.J. Results of a controlled clinical trial for evaluation of intensive preoperative irradiation in operable bronchial cancer (author's transl) - [Article in German]. *Arch Geschwulstforsch.* 1975; 45(4): 376-84.
76. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer.* 1975 Sep; 36(3): 914-25. Doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<914::aid-cnrcr2820360312>3.0.co;2-q.
77. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E., et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982 Sep; 196(3): 305-15. Doi: 10.1097/0000658-198209000-00009.
78. Al-Absi E., Forough Farrokhyar, Rajrishi Sharma. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2010 May; 17(5): 1367-74. Doi: 10.1245/s10434-009-0885-7. Epub 2010 Mar 9.
79. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R., et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Jun 29; 359(9325): 2235-41. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9.
80. Hong L., Alektiar Kaled M., Hunt M., et al. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 1; 59(3): 752-9. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.037.
81. Wang J., Song Y., Liu X., et al. Comparison of outcome and toxicity of postoperative intensity-modulated radiation therapy with two-dimensional radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma of extremities and trunk. *Cancer Med.* 2019 Mar; 8(3): 902-909. Doi: 10.1002/cam4.1919.
82. Han-Kun Yan, Jin Huang, Zhao-Hui Yang, et al. Comparison of the incidence of wound complications with preoperative and postoperative radiotherapy in patients with extremity soft tissue sarcoma resection: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2023 Oct 19. Doi: 10.1111/iwj.14441. Online ahead of print.
83. Kalsner M.H., Ellenberg S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
84. Klinkenbijl J.H., Jeekel J., Sabmoud T., et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999 Dec; 230(6): 776-82; discussion 782-4. Doi: 10.1097/0000658-199912000-00006.
85. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210. DOI: 10.1056/NEJMoa032295.
86. Milano M.T., Chmura S.J., Garofalo M.C., et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1; 59(2): 445-53. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.003.
87. Morganti A.G., Cellini F., Buwenge M., et al. Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: impact of radiotherapy dose on survival. *BMC Cancer.* 2019; 19: 569. Published online 2019 Jun 11. Doi: 10.1186/s12885-019-5790-2.
88. Xiaomao Shi, Jin Peng, Huangang Jiang, et al. Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy on Survival of Resected Pancreatic Adenocarcinoma Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 651671. Published online 2021 Jul 1. Doi: 10.3389/fonc.2021.651671.
89. Anderson J.D., Wan W., Kaplan B.J., et al. Changing paradigm in pancreatic cancer: from adjuvant to neoadjuvant chemoradiation. *J. Gastrointest Oncol.* 2016; 7: 1004-1010.