

Ульяновский  
государственный  
университет, кафедра  
онкологии и лучевой  
диагностики;  
ГУЗ областной  
клинический  
онкологический  
диспансер, г. Ульяновск

## ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2013 ГОДУ. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: В ФОКУСЕ – РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Деньгина

*В отношении  
именно рака молочной  
железы в последние  
годы все чаще  
используется понятие  
персонализированной  
лучевой терапии*

Каждый уходящий в историю год приносит решение многих проблем и вместе с тем ставит перед нами новые вопросы. Говоря о важнейших событиях в онкологии в 2013, невозможно не уделить внимание такой поистине интригующей и вечно актуальной проблеме, как рак молочной железы, ибо специалистам, занимающимся лечением этой патологии, явно живется не скучно. Учитывая тот факт, что и поныне это наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин, с более чем 1 000 000 новых случаев ежегодно (по данным ВОЗ), лечение данной категории больных требует концентрации усилий множества специалистов и немалых материальных затрат. За последние два десятилетия локорегиональное лечение рака молочной железы претерпело определённые изменения. Так, хирургия продвинулась по пути более частого проведения органосохраняющих операций с биопсией сторожевого лимфоузла, стремясь удалить все обнаруживаемые очаги опухолевого поражения. Однако ликвидировать оккультные опухолевые депозиты в области послеоперационного рубца, в оставшейся молочной железе либо на грудной стенке, в неудалённых лимфоузлах зачастую не под силу скальпелю. Эта задача представляется более реальной для лучевой терапии как эффективного метода локального воздействия, и уже многочисленные крупные рандомизированные исследования и мета-анализы подтверждают, что большинство даже адекватно прооперированных пациенток надо облучать с целью улучшения показателей локального контроля, снижения риска смертности и увеличения продолжительности жизни. Большинство – значит, не всех? Да, без сомнения, причем в отношении именно рака молочной железы в последние годы все чаще используется понятие персонализированной лучевой терапии.

Сам термин «персонализированная лучевая терапия» у радиотерапевтов способен вызвать солидную долю скепсиса, ибо изначально вся эволюция лучевой терапии двигалась по пути максимальной персонализации: к максимальному соответствию поглощённых доз излучения, вне зависимости от его вида, той сугубо индивидуальной для каждого пациента опухоли с учетом её размеров, конфигурации, соотношения с окружающими органами. Но в контексте рассуждений о лечении больных раком молочной железы понятие персонализированной лучевой терапии приобретает особый смысл. В настоящее время не учитывать особенности морфологического профиля этой опухоли для выбора оптимального лечебного плана уже не актуально. До сих пор основными показателями, определяющими показания для лучевой терапии при раке молочной железы, были (и остаются) стадия процесса, морфологические особенности опухоли и наличие факторов риска (размер первичной опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии, край резекции, возраст больной и т.д.), характер оперативного вмешательства. Но при этом появление все большего количества данных об абсолютно различном биологическом поведении разных подтипов рака молочной железы заставляет задуматься: не повлияет ли это и на решение радиотерапевта? Не наступит ли момент, когда в, казалось бы, одинаковой клинической ситуации, но при условии подтверждения разных подтипов, одной пациентке будет назначаться послеоперационная лучевая терапия в полном объёме, а другой нет? Не является ли тот или иной молекулярный профиль предиктором ответа на облучение? Сможет ли это каким-либо образом повлиять на выбор метода облучения, объёмов, доз, режима фракционирования? Подобных вопросов возникает море как в отно-

шении лечения больных с первичными опухолями, так и с рецидивными и метастатическими. Однозначных ответов пока не дано, но, тем не менее, прошедший 2013 год предоставил нам ряд интересных сведений, на основании которых можно делать определенные выводы.

Первой попыткой оценить эффективность лучевой терапии в зависимости от подтипа рака молочной железы оказалось исследование Kundi et al. 2008 года [1]. Данная работа представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения 1000 пациенток, ранее включенных в два крупных датских исследования DBCG 82b и DBCG 82c [2, 3], в которых больные с повышенным риском рецидива (опухоль более 5 см, наличие поражённых лимфоузлов, инвазия кожи либо фасции) получали адъювантную химиотерапию либо гормонотерапию с облучением или без него. Результаты оказались весьма позитивны: добавление лучевой терапии в план лечения приводило к увеличению общей выживаемости. Однако на момент публикации (конец 1990-х гг.) данных ни о рецепторном, ни о HER2 статусе просто не было, поэтому честь и хвала авторам, которые спустя десятилетие решили вернуться к результатам исследования и оценить их уже в свете новых представлений о биологической природе опухолей, изъяв препараты тысячи пациенток из патоморфологических архивов. Наилучшие результаты были получены у больных с люминальными подтипами рака молочной железы, как в отношении показателей риска локального рецидива, так и общей выживаемости, хотя лишь для пациенток с люминальным А подтипом все эти цифры оказались статистически достоверны. Авторы отметили, что пропорция больных с тройным негативным вариантом опухоли, имеющих преимущества от добавления лучевой терапии в плане снижения риска локорегионального рецидива, оказалась значительно меньше по сравнению с более многочисленной группой люминальных А и В пациенток. Возможно, именно за счет них, носителей люминальных подтипов, и удалось получить позитивные результаты тех крупных исследований по адъювантной лучевой терапии рака молочной железы, на которые все мы так часто ссылаемся. Высокую радиочувствительность этих опухолей авторы связывают с их зависимостью от эстрогенов, которые способствуют резкому сокращению продолжительности перехода от пресинтетической G1 фазы клеточного цикла к фазе синтеза. Как следствие, клетки с повреждениями в структуре ДНК, что возникли в радиочувствительную фазу митоза, не успевают репарировать до начала процесса репликации ДНК, что индуцирует их последующий апоптоз.

В этой весьма благополучной по результатам лечения и прогнозу группе пациенток есть определённая подгруппа, которым, возможно, не потребуются облучение даже после органосохраняющих операций; два крупных исследования, опубликованных в 2013 году, способны убедить в этом. Одно из них, Hughes et al. [4], с периодом наблюдения более 12 лет, является по сути ретроспективным. В нем 636 пациенток в возрасте старше 70 лет с гормонопозитивным раком молочной железы I стадии

после лампэктомии получали либо только тамоксифен, либо лучевое лечение с последующей гормонотерапией. На десятилетнем рубеже наблюдения никаких статистически значимых отличий в результатах, ни в отношении времени до развития отдалённых метастазов, ни показателей раково-специфической и общей выживаемости, отмечено не было. Локальный контроль составил 98% в группе лучевой терапии и 90% – в группе только адъювантного гормонального лечения. Учитывая, что речь идет о весьма немолодых пациентках, имеющих немалый спектр сопутствующих заболеваний, у которых продолжительность жизни и так ограничена хотя бы в силу солидного возраста, подобные результаты органосохраняющего лечения даже без добавления лучевой терапии, можно считать очень хорошими.

Эти данные подтверждают и результаты международного рандомизированного исследования III фазы PRIME II, представленные на последнем симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в декабре 2013 года. Тысяча триста двадцать шесть больных в возрасте 65 лет и старше после органосохраняющих операций по поводу раннего гормонопозитивного рака молочной железы (T1-2N0M0) низкой степени риска рецидива получали лучевую терапию в послеоперационном периоде с последующей гормонотерапией или ограничивались только приемом тамоксифена. Пятилетний период наблюдения продемонстрировал практически полное отсутствие значимых различий в общей выживаемости (97% против 96,4%), частоте локальных рецидивов (0,5% против 0,8%) и по частоте возникновения опухолей в контралатеральной молочной железе (0,5% против 0,7%); статистически значимые показатели безрецидивной выживаемости также мало отличались друг от друга (98,5% против 96,4%). Один из главных исследователей, профессор Ian Kunkler из Университета Эдинбурга, представил те же самые данные весьма впечатляющим образом. Из 100 женщин вышеобозначенной группы, прошедших через адъювантную лучевую терапию, у одной в любом случае разовьется локальный рецидив, у четырёх его удастся предотвратить облучением, но 95% больных получат ненужное лечение, способное к тому же вызвать ряд серьёзных осложнений! Более того, отказ от лучевой терапии на этапе лечения первичной опухоли оставляет данный метод в резерве врачей в случае возникновения локального рецидива. И, наконец, немаловажное преимущество отказа от необязательного облучения было озвучено американскими исследователями (С. Bankhead, 2012). В США больные ранним люминальным А раком молочной железы составляют практически четверть всех первичных пациенток. Отказ от проведения лучевой терапии у немалой части из них позволит сэкономить казне около 400 миллионов долларов ежегодно. Но, в любом случае, эти данные требуют подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях, и, например, одно из них инициировано в 2012 году: это LUMINA trial Клинической онкологической группы Онтарио (COG) по оценке риска локального рецидива после оперативного лечения и гормоноте-

рапии у больных с люминальным А подтипом рака молочной железы. Будем ждать очередного подтверждения правоты уже имеющихся представлений по данному вопросу.

В отношении эффективности лучевой терапии при HER2-положительном раке молочной железы ситуация представляется менее ясной. Публикаций по данной проблеме крайне мало; уже упомянутое исследование Kundt, как и некоторые работы *in vitro* [5], скорее, свидетельствуют о радиорезистентности данного подтипа. Однако наиболее вероятно, что связано это не с исходными свойствами опухоли, а с тем, что ни в одном из крупных исследований, продемонстрировавших как высокий риск локального рецидива при HER2-положительном раке, так и отсутствие позитивного влияния адъювантного облучения на результаты лечения, не использовался трастузумаб. Между тем, еще в работах *in vitro* и исследованиях на животных, относящихся к 90 годам прошлого века, было показано, что добавление анти-HER2 моноклональных антител на фоне облучения позволяет добиться полной и стойкой регрессии опухолей, экспрессирующих HER2-neu [6]. Возможно, будущие исследования продемонстрируют данное преимущество в клинике, и результаты одного из них уже с нетерпением ожидаются в настоящее время: это рандомизированное проспективное исследование III фазы NSABP, протокол B-42, инициированное в 2008 году и полностью завершившее набор пациентов в 2012 году. Планируется сравнение результатов лечения больных HER2-положительным раком молочной железы в 2 группах – с одновременным применением лучевой терапии и трастузумаба либо только адъювантного облучения.

Тройной негативный подтип рака молочной железы в настоящее время представляется наиболее проблематичным в плане эффективности лечения, в основном по причине отсутствия мишеней для таргетного лекарственного воздействия. В данной ситуации надежды пациентки и ее лечащего врача во многом связаны с возможной эффективностью лучевой терапии, хотя исследование Kundt 2008 года большого энтузиазма в этом плане не прибавляет. Прошедший 2013 год не принес новых публикаций по этой проблеме, они относятся в основном к началу десятилетия, но коли речь зашла об этом, стоит их упомянуть, начав с ретроспективного исследования Abdulkarim et al., 2011 [7]. Оценив результаты лечения 768 больных тройным негативным раком молочной железы, авторы поставили перед собой цель определить влияние лучевой терапии на риск развития локорегиональных рецидивов. Все пациентки прошли через оперативное лечение: проводилась либо органосохраняющая операция, дополненная лучевой терапией, либо мастэктомия без облучения в случае малых размеров первичной опухоли и отсутствия поражения регионарных лимфоузлов. При большей распространенности местного процесса больным производилась радикальная мастэктомия с последующей стандартной химиотерапией и лучевой тера-

пией, как того требуют все существующие каноны. Оказалось, что показатели безрецидивной выживаемости оказались выше в тех ситуациях, когда лечение включало лучевую терапию, даже при большей местной распространенности процесса (94% после радикальной резекции с лучевой терапией и 87% после РМЭ с облучением против 85% только после мастэктомии). Однако, как и предполагалось, это никак не сказалось на показателях общей выживаемости: пациентки с изначально местнораспространенной первичной опухолью жили меньше. Особая ценность данной работы состоит в том, что авторы проанализировали результаты лечения подгруппы больных с малым размером первичной опухоли и отсутствием поражения лимфоузлов (T1-2N0) в зависимости от объема выполненной операции и дополнения ее лучевой терапией. Оказалось, что даже при условии проведения органосохраняющего оперативного вмешательства добавление лучевой терапии приводило к улучшению показателей безрецидивной выживаемости. Основная идея в данной ситуации выглядит следующим образом: у больных ранним тройным негативным раком молочной железы независимо от объема оперативного вмешательства послеоперационная лучевая терапия позволяет улучшить результаты лечения, в частности, безрецидивной выживаемости, следовательно, необходимо расширить показания к послеоперационному облучению при раннем раке даже после произведения радикальной мастэктомии. Так ли это?.. Подтверждение сего должно было последовать в серии проспективных исследований, и одно из них увидело свет вскоре, в том же 2011 году.

Исследование Wang et al. [8] имело цель оценить результаты лечения 681 больной тройным негативным раком молочной железы I-II стадии после радикальной мастэктомии и адъювантной химиотерапии в зависимости от добавления лучевой терапии либо без нее, причем основное внимание уделялось показателям 5-летней безрецидивной и 5-летней общей выживаемости. Средний период наблюдения при этом оказался солидным: 86,5 месяцев. Оказалось, что адъювантная лучевая терапия позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости до 88,3% (против 74,6% без нее) и общей выживаемости до 90,4% (против 78,7%) без существенного увеличения токсичности. Последующий вывод оказался лаконичным: адъювантное лечение, включающее лучевую терапию, более эффективно у больных ранним тройным негативным раком молочной железы по сравнению с только послеоперационной химиотерапией и независимо от объема оперативного вмешательства. Видимо, планируя адъювантное лечение подобной категории пациенток, нам стоит всерьез задуматься о том, должны ли мы избегать послеоперационного облучения, руководствуясь лишь существующими канонами. Более того, стандартное облучение всего объема молочной железы, возможно, необходимо дополнить прицельным облучением ложа опухоли (так называемым бустом). Если обратиться к результатам исследования EORTC 22881 [8], продемонстрировавшего преимущества дополнительного

облучения ложа удалённой опухоли после органосохраняющей операции (снижение риска локального рецидива за 10 лет на 4%,  $p < 0.0001$ ), мы вспомним, что данная закономерность наблюдалась во всех возрастных группах больных, но наиболее ярко проявлялась среди более молодых (до 50 лет). Последующий анализ по подгруппам Jones et al. 2009 года [9] показал, что именно молодые пациентки с опухолями высокой степени злокачественности и наличием ряда факторов риска более всего выигрывают от дополнительного облучения, а ведь чаще всего подобные клинические характеристики наблюдаются именно среди больных с тройным негативным подтипом рака молочной железы (Sioshansi et al., 2001 [10]).

Однако, расширяя показания к лучевой терапии, особенно в области грудной клетки, нельзя забывать о той чаше весов, которая одинаково может качнуться как в сторону улучшения результатов лечения, так и в сторону развития серьёзных лучевых осложнений, приводящих к тяжёлой инвалидизации пациента. В отношении риска осложнений после лучевой терапии рака молочной железы всегда было много споров. С одной стороны, даже чисто теоретически, облучение грудной клетки, особенно с левой стороны, чревато повреждением части сердечной мышцы, связанным, вероятно, с нарушением микроциркуляции в определённых её участках, попавших в поле облучения, и последующим развитием ишемии. С другой стороны, далеко не все крупные исследования обнаружили ощутимую разницу по частоте развития сердечных и других проблем между группами больных, получавших лучевую терапию или пролеченных без неё. В прошедшем 2013 году целая группа авторов из многих европейских центров вернулась к этой теме, опубликовав в New England Journal of Medicine очередную боль-

шой анализ, посвящённый сердечно-сосудистым осложнениям (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, смерть от прогрессирующей ишемической болезни сердца), связанным с облучением [11].

В исследование было включено 2168 женщин, получавших лучевую терапию на область грудной клетки в период с 1958 по 2001 г.; из них у 963 пациенток впоследствии обнаружили вышеобозначенные сердечно-сосудистые заболевания, а остальные 1205 составили группу контроля. Для каждой пациентки были определены средние дозы на всей сердечной мышце и на левой передней нисходящей коронарной артерии. Оказалось, что дозы на сердце варьировали в довольно широких пределах – от 0,03 до 27,72 Гр, составив в среднем 4,9 Гр. Риск серьёзных осложнений со стороны сердца (вплоть до риска смерти) возрастал линейно по мере увеличения дозы: на 7,4% на каждый «лишний» Грей, причем данная закономерность была отмечена для всех категорий пациенток, и тех, которые изначально имели сердечные заболевания, и тех, кто был абсолютно здоров (рис. 1, 2).

Конечно, можно утверждать, что лучевая терапия изменилась кардинальным образом с тех пор, как первые пациентки из данного исследования начали получать лучевую терапию. Однако и поныне, в условиях широкого использования современных технологий облучения, не всегда удастся полностью избежать облучения сердечной мышцы, и в среднем дозы на сердце варьируют от 1 до 5 Гр (12–14). Поэтому на радиотерапевта изначально ложится великая ответственность: найти тот баланс между желанием применить «заветные лучи» с целью улучшения отдалённых результатов лечения пациентки и реальным риском развития осложнений, способных привести даже к летальному исходу с течением времени. Следова-

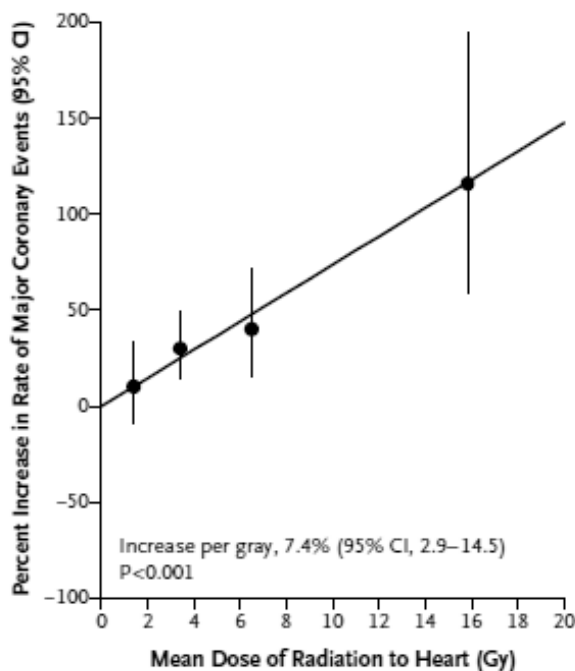


Рис. 1. Частота встречаемости осложнений со стороны сердца в зависимости от средней величины поглощенной дозы на сердце (Darby et al., 2013 [11])

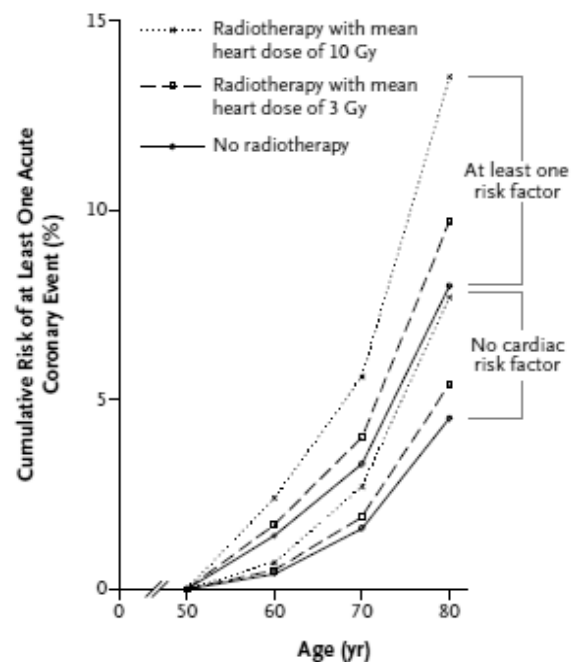


Рис. 2. Кумулятивный риск смерти от любого хотя бы одного сердечного осложнения (Darby et al., 2013 [11])

тельно, если у нас появится достаточно убедительных данных за то, что часть пациенток может безопасно избежать облучения, то в ряде спорных ситуаций принимать решение будет значительно проще.

Однако сложных ситуаций, в частности, в отношении выбора объёма облучения, всегда было предостаточно. Более всего копий было сломано по вопросу о необходимости какого-либо воздействия на парастермальную зону, и дискуссии эти продолжаются по сей день. По данным разных авторов, поражение цепочки внутренних грудных лимфоузлов варьирует в широких пределах от 3 (при N0) до чуть ли не 65% (при N+) в зависимости от размера первичной опухоли и её расположения в молочной железе. По данным Freedman, 2000, риск метастазирования в парастермальные лимфоузлы коррелирует со статусом регионарных лимфоузлов и размером первичной опухоли: при T3-4 и количестве поражённых подмышечных лимфоузлов свыше четырёх почти треть больных имеет метастазы в этой зоне [15].

Тем не менее, в мире согласия нет. Европейские и американские рекомендации предоставляют мультидисциплинарной команде практикующих онкологов право собственного выбора, который зачастую определяется национальными стандартами лечения, традициями конкретных центров или даже личными предпочтениями конкретного врача. До сего момента существовали следующие представления по вопросу воздействия на лимфоузлы парастермальной зоны, обычно обозначаемые как evidence-based, как выводы доказательной медицины:

1. Проспективные рандомизированные исследования не выявили преимуществ в выживаемости при парастермальной лимфодиссекции.

2. При проведении адьювантной химиотерапии риск рецидива, особенно изолированного, во внутригрудных лимфоузлах низок.

3. Облучение парастермальных лимфоузлов, скорее всего, показано определённой категории больных с большим размером первичной опухоли (более 5 см), особенно с медиальной и внутренней локализацией опухоли и поражением подмышечных лимфоузлов, либо при подтверждении наличия метастазов в них после биопсии.

4. Облучение ассоциировано с повышенным риском пневмонитов и поздней кардиоваскулярной смертностью.

Превеликие надежды возлагались научной общественностью и практикующими врачами на результаты небезызвестного исследования EORTC 22922/10925 о влиянии облучения медиальных надключичных лимфоузлов и парастермальных лимфоузлов на эффективность лечения; они ожидалась еще в 2011 году, но впервые были представлены лишь на конгрессе ECCO/ESMO/ESTRO в прошедшем 2013 году. Настолько долгожданной оказалась эта работа, имевшая целью наконец-то пролить свет на наиболее спорную проблему в радиотерапии рака молочной железы, что уже к концу этого же года появился и мета-анализ (Budach et al., [19]), включающий в себя оценку результатов трёх исследований по данному вопросу [16–18] с общим количеством пациенток свыше 7

тысяч. Основными критериями включения больных были: позитивные подмышечные лимфоузлы (все авторы), наличие факторов высокого риска рецидива даже при отсутствии поражения лимфоузлов [17] и медиальная/центральная локализация опухоли [16, 18]. Пациенткам облучали остаток молочной железы после органосохраняющего лечения (таких было большинство) либо грудную стенку и цепочку парастермальных и внутренних надключичных лимфоузлов в средней дозе 45–50 Гр. Лишь французское исследование отличалось большей избирательностью: облучение парастермальной зоны проводилось только пациенткам из экспериментальной группы в целях определения преимуществ подобного расширения облучаемых объёмов. Главной целью авторов стала общая выживаемость, дополнительно также оценивались безрецидивная и выживаемость без отдалённых метастазов.

В результате все три исследования показали-таки преимущества в общей выживаемости за одним лишь исключением: во французском исследовании выигрыш в 3,3% за 10 лет не достиг статистической достоверности. Преимущества, представленные другими авторами, составили по 1,6% за 5 и 10 лет, оказавшись статистически достоверными... Несмотря на торжественное заключение авторов, что облучение парастермальных и медиальных надключичных лимфоузлов приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без метастазов, и порцию бурных и продолжительных аплодисментов после публичной презентации, возникло ощущение, что ожидаемое не осуществилось. Разница в 1,6%... В любой другой ситуации подобные результаты могли бы быть расценены как схожие, как «отсутствие существенных различий». Видимо, мировой научной общественности за прошедшие десятилетия ожиданий и споров слишком сильно хотелось некой определённости по данному вопросу, но, скорее всего, следует ждать еще большего количества дискуссий в отношении воздействия на парастермальную зону. Слишком неоднозначными оказались некоторые выводы долгожданного и наиболее многочисленного по количеству больных (4004 человека) исследования EORTC.

К примеру, проводя анализ по подгруппам, авторы не представили данных о зависимости результатов от размера первичной опухоли. Большинство пациенток имели опухоли, соответствующие pT1 (по 60% в каждой группе), а пропорция больных с pT3, у которых действительно можно было бы ожидать выигрыша от расширения объёмов облучения, была ничтожно мала (по 3%), поэтому этот вопрос пока остаётся без ответа.

Зато анализ по подгруппам в зависимости от степени вовлечённости в процесс регионарных лимфоузлов показал, что чем массивнее их поражение, тем меньшее влияние оказывает расширенное облучение лимфатических коллекторов на общую выживаемость: если при pN0 коэффициент Hazard Ratio составил 0,79, то при pN3 он уже был равен 1,00.

Анализ в зависимости от адьювантного системного лечения еще раз подтвердил уже упомянутый постулат о

том, что проведение адъювантной химиотерапии в полном объеме снижает риск возникновения метастазов в парастеральных (да и в надключичных) лимфоузлах, следовательно, и облучение этой зоны оказывается совершенно необязательным (HR=1,05). Проведение расширенного облучения при отсутствии какого-либо лекарственного лечения несколько изменило ситуацию с общей выживаемостью (HR снизился до 0,91), а улучшение результатов после добавления гормонотерапии (HR=0,82) можно объяснить как относительной многочисленностью гормонопозитивных пациенток в популяции, так и весьма высокой эффективностью гормоно- и радиотерапии у данной когорты больных. В целом, данных о молекулярных профилях опухолей в исследовании EORTC 22922-10925, без сомнения, не хватает, это могло бы принести много важной и интересной информации, но работа начиналась еще в тот период, когда определение гормонального и HER2-neu статуса либо не проводилось вообще, либо не являлось рутинным.

Критические заметки уже начали появляться в адрес авторов исследования. Несмотря на оптимистичные выводы авторов упомянутых исследований и их мета-анализа в отношении увеличения общей выживаемости при отсутствии явных различий по частоте возникновения

осложнений со стороны сердца и лёгких, мир, скорее всего, не поспешит начинать облучать эту рискованную зону большинству больных раком молочной железы при отсутствии веских доказательств вовлечения парастеральной группы в процесс. Более того, традиционное облучение тангенциальными полями молочной железы или грудной стенки отчасти затрагивает и внутренние грудные лимфоузлы, пусть не в полном объеме и без подведения полной терапевтической дозы (40 Гр и выше), но, вероятно, определённой части пациенток и этой сниженной дозы оказывается достаточно для профилактического воздействия на парастеральную зону. Маловероятно, что в ближайшие годы подходы к облучению парастеральных лимфоузлов изменятся кардинальным образом.

Несмотря на то, что онкологический научный мир стремится достичь максимума определённости по большинству интересующих его вопросов, в том числе в отношении разных аспектов лучевой терапии, видимо, именно молочной железе еще долгое время будет принадлежать лидерство как наиболее интригующей локализации опухолей, вызывающей столь немалое количество дискуссий на протяжении вот уже многих десятилетий.

## Список литературы

1. Kyndi M, Overgaard M, Nielson M, Sørensen F. B., Knudsen H. and Overgaard J. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG82 b&c. *Radiother. Oncol.* 2009;90: 74–79.
2. Overgaard M, Hansen P.S., Overgaard J. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*, 1997; 337:949-955.
3. Overgaard M, Jensen M.B., Overgaard J. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, 1999; 353:1641-1648
4. Kevin S. Hughes, Lauren A. Schnaper, Jennifer R. Bellon et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*, 2013 vol. 31 no. 19, 2382-2387.
5. Pirollo K.F., Tong Y.A., Villegas Z., Chen Y., Chang E.H. Oncogene transformed NIH 3T3 cells display radiation resistance levels indicative of a signal transduction pathway leading to the radiation-resistant phenotype. *Radiat Res* 1993;135:234–233.
6. Pietras R.J., Poen J.C., Gallardo D., Wongvipat P.N., Lee H.J., Slamon D.J. Monoclonal antibody to HER-2/neu receptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* 1999;59:1347–1355.
7. Abdulkarim B.S., Cuartero J., Hanson J. et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 29:2852-2858, 2011.
8. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P. M. et al. Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007;25, 1–10.
9. Jones H. A., Antonini N., Hart A. A. M. et al. Impact of pathologic characteristic on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost vs no boost trial. *J. Clin. Oncol.* 2009;27, 4939–4947.
10. Sioshansi S., Huber K.E., Wazer D.E. The implications of breast cancer molecular phenotype for radiation oncology. *Frontiers in oncology* 2011;1, art.12, 1-9.
11. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998.
12. Gulybán A., Kovacs P., Sebestyén Z. et al. Multisegmented tangential breast fields: a rational way to treat breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2008;184:262-269.

13. Aznar M.C., Korreman S.-S., Pedersen A.N., Persson G.F., Josipovic M., Specht L. Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *Br J Radiol* 2011;84:743-746.
14. Taylor C.W., Povall J.M., McGale P. et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:501-507.
15. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N. et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:805-814.
16. Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S. et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 86:860-866.
17. Whelan T.J.O.I., Ackerman I., Chapman J.W. et al. NCIC-CTGMA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceed (Post-Meeting Edition)* 2011:29.
18. Poortmans P.S.H., Kirkove C., Budach V. et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *EJC* 2013, 47(Suppl 2).