



## УСКОРЕННЫЕ РЕЖИМЫ АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.В.Афонин, Ю.А.Рагулин, И.А.Гулидов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

### Резюме

Лечение рака молочной железы (РМЖ) является сложной мультидисциплинарной проблемой. Зачастую обязательным компонентом лечения больных РМЖ является лучевая терапия. Многочисленными крупными рандомизированными исследованиями доказана эффективность адъювантной лучевой терапии как в стандартном режиме фракционирования в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50 Гр за 25 фракций, так и в режимах гипофракционирования, использующих лучевое воздействие в большей суточной дозе с уменьшением общего времени лечения. В представленном обзоре обобщены данные наиболее крупных исследований по изучению режимов гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии РМЖ. Большинство работ, сравнивающих стандартный режим фракционирования послеоперационной лучевой терапии с режимами гипофракционирования, продемонстрировали сопоставимые результаты по основным онкологическим показателям при сходной переносимости, частоте осложнений и хороших косметических результатах. Также показана экономическая целесообразность применения ускоренных режимов в повседневной практике. Несмотря на то что лучевая терапия в режиме гипофракционирования стала уже стандартом лечения и рекомендуется к применению крупнейшими европейскими и американскими онкологическими ассоциациями, показания к ее проведению, критерии отбора в исследования и диапазон рекомендуемых разовых очаговых доз отличаются. Полученные результаты не дают возможности уверенно судить о преимуществе того или иного режима. Необходимо определить факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза, уточнить показания к использованию различных методик лучевой терапии. Поэтому вопросы об оптимальном режиме гипофракционирования адъювантной лучевой терапии, сроках ее начала и критериях отбора больных для данного вида терапии в составе комплексного лечения РМЖ пока до конца не решены. Также открытым является выбор оптимальных разовых и суммарных доз облучения, его сочетание с лекарственной терапией.

### Ключевые слова:

рак молочной железы, гипофракционирование, лучевая терапия, общая выживаемость, локальные рецидивы, косметические результаты, лучевые повреждения

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А. Ускоренные режимы адъювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 66-74. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6

### Для корреспонденции

Рагулин Юрий Александрович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Адрес: 249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, E-mail: yuri.ragulin@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

**Информация о финансировании.** Работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых отражены в обобщающей публикации [23].

**Конфликт интересов.** Г.В.Афонин, Ю.А.Рагулин, И.А.Гулидов декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила 21.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



## ACCELERATED REGIMENS OF ADJUVANT RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

G.V.Afonin, Yu.A.Ragulin, I.A.Gulidov

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

### Abstract

Treatment of breast cancer (BC) is a complex multidisciplinary problem. Often, radiation therapy is an obligatory component of treatment of breast cancer patients. Numerous large randomized trials have proved the efficacy of adjuvant radiotherapy in both the standard fractionation regimen in a single focal dose of 2 Gy to a total focal dose of 50 Gy for 25 fractions and in modes of hypofractionation using radiation exposure at a larger daily dose with a reduction in the total treatment time. The presented review summarizes the data of the largest studies on the modes of hypofractionation of postoperative radiotherapy for breast cancer. Most of the studies comparing the standard mode of fractionation of postoperative radiotherapy with the modes of hypofractionation showed comparable results for the main oncological parameters with similar tolerability, frequency of complications and good cosmetic results. It also shows the economic feasibility of applying accelerated regimes in everyday practice. Despite the fact that radiotherapy in the mode of hypofractionation has already become the standard of treatment and is recommended for use by the largest European and American cancer associations, indications for its conduct, the criteria for selection in the studies and the range of recommended single focal doses differ. The obtained results do not give an opportunity to confidently judge the advantage of one or another regime. It is necessary to determine the factors of a favorable and unfavorable prognosis, to clarify the indications for the use of various radiotherapy techniques. Therefore, questions about the optimal mode of hypo-fractionation of adjuvant radiotherapy, the timing of its initiation and the criteria for selecting patients for this type of therapy as part of the comprehensive treatment of breast cancer have not yet been fully resolved. Also open is the choice of optimal single and total doses of radiation, its combination with drug therapy.

### Keywords:

breast cancer, hypofractionation, radiation therapy, overall survival, local recurrence, cosmetic results, radiation damage

### For citation

Afonin G.V., Ragulin Yu.A., Gulidov I.A. Accelerated regimens of adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 66-74. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6

### For correspondence

Yuri A. Ragulin, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia, E-mail: yuri.ragulin@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

**Information about funding.** The work was carried out in the framework of fulfilling the state task of the A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2015–2016 and the first half of 2017, the interim results of which are reflected in the summarizing publication [23].

**Conflict of interest.** G.V.Afonin, Yu.A.Ragulin, I.A.Gulidov declare absence of obvious and potential conflicts of interests connected with the publication of this article.

The article was received 21.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкопатологии у женщин как в мире, так и в России. За 2015 г. в РФ было зарегистрировано 66 366 новых случаев заболевания. Более 18% пациентов, состоящих на учете в онкологических учреждениях страны, страдают данной патологией. 67,8% больных с впервые выявленным РМЖ получили радикальное лечение [1]. У многих пациенток неотъемлемым компонентом лечения РМЖ является послеоперационная лучевая терапия, применяемая как после органосохраняющих операций, так и после радикальных мастэктомий. Постоянно проводятся крупные рандомизированные исследования, разрабатываются стандарты комбинированного и комплексного лечения РМЖ с включением в схемы лечения адъювантной лучевой терапии. При этом актуальной остается проблема выбора режима фракционирования лучевой терапии, поскольку в настоящее время активно используются режимы гипофракционирования. Также принципиальными моментами являются выбор зон облучения, определение оптимальных сроков начала послеоперационной лучевой терапии, ее возможное сочетание с системной терапией, эффективность и безопасность.

Стандартной методикой у больных РМЖ является конвенциональное облучение в разовой очаговой дозе (РОД) — 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) — 50 Гр за 25 фракций, эффективность и безопасность которого после хирургического лечения доказана результатами крупных рандомизированных исследований. Так, данные метаанализа EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) свидетельствуют о том, что проведенная лучевая терапия после радикальной мастэктомии в группе пациенток с пораженными лимфатическими узлами (от одного до трех) снижает вероятность рецидива и смертность даже у пациенток, которым проводилась системная терапия. Результаты других метаанализов показывают, что при проведении адъювантной лучевой терапии после радикальных мастэктомий и органосохраняющих операций достоверно уменьшается риск развития местного рецидива и снижается смертность [2–3]. Но, несмотря на доказанную эффективность лучевой терапии в данном режиме фракционирования, непрерывно ведется поиск новых, альтернативных режимов облучения, более удобных, эффективных и в то же время безопасных.

В отечественной и зарубежной литературе описаны различные режимы послеоперационной лучевой терапии. Многие исследователи отдают предпочтение методикам гипофракционирования, которые подразумевают под собой лучевое воз-

действие в большей суточной дозе и уменьшение общего времени лучевого лечения по сравнению с конвенциональным облучением. К преимуществам гипофракционирования в повседневной практике относятся: удобство для пациента, сокращение сроков проводимого лечения, уменьшение затрат клиники, снижение нагрузки на персонал и аппаратуру, увеличение пропускной способности и оборота койки [4]. Сокращение длительности проводимого лечения при применении методики гипофракционирования ассоциируется с лучшим соблюдением пациентом предписанного графика лучевой терапии по сравнению со стандартным режимом [5]. В свою очередь, несоблюдение режима послеоперационного облучения ухудшает результаты проводимого лечения. Перерыв в лечении больше чем на одну неделю ухудшает показатели локального контроля и общей выживаемости [6]. Безусловно, в реалиях современной жизни немаловажна экономическая сторона вопроса. При этом новая методика как минимум должна демонстрировать эквивалентные показатели общей, безрецидивной выживаемости, быть сопоставима по локорегиональному контролю (таблица 1).

В первую очередь, необходимо оценить различные режимы по основным онкологическим параметрам эффективности лечения. В зарубежных публикациях показано, что гипофракционирование не уступает по показателям локального контроля и общей выживаемости конвенциональному облучению при низком уровне осложнений и хороших косметических результатах. Проанализировав крупные рандомизированные исследования, направленные на изучение методик гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии, эксперты ASTRO решили поддержать использование методики 42,5 Гр за 16 фракций для пациенток с ранними стадиями РМЖ, которые отвечают определенным критериям (возраст пациентов старше 50 лет, стадия заболевания pT1–2N0, не получавшие химиотерапию, колебание дозы в пределах молочной железы  $\pm 7\%$ ; исключение сердца из зоны облучения) [7].

Одним из основных исследований по изучению режима гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии является работа канадских авторов. Всего включены 1234 больных инвазивным РМЖ pT1–2N0M0, получивших органосохраняющее хирургическое лечение с обязательной подмышечной лимфодиссекцией. Пациентки были стратифицированы по возрасту (<50 лет и  $\geq 50$  лет), размеру опухоли ( $\leq 2$  см или  $> 2$  см), проведенной систематической адъювантной терапии. Стандартную лучевую терапию в СОД 50 Гр за 25 фракций в течение 5 нед получили 612 больных. Лучевую терапию

в режиме гипофракционирования дозы облучения до СОД 42,5 Гр за 16 фракций в течение 3 нед — 622 больных. Облучение проводилось с двух противоположных тангенциальных полей. Не облучались региональные лимфоколлекторы, не применялось дополнительное облучение ложа опухоли, 75,3% составили женщины старше 50 лет, 73,9% опухолей оказались эстрогенположительными. Результаты долгосрочного наблюдения (10 лет) показали, что частота местных рецидивов составила 6,7% в контрольной группе по сравнению с 6,2% в исследуемой группе. Показатели выживаемости были сходны в обеих группах ( $p = 0,79$ ). За период десятилетнего наблюдения кожных осложнений не отмечено у 70,5% женщин в контрольной группе по сравнению с 66,8% женщин в исследуемой группе. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что режим гипофракционирования может быть методом выбора в адьювантном лечении ранних стадий РМЖ после органосохраняющих операций. Данная методика позволяет добиться показателей общей и безрецидивной выживаемости, не уступающих стандартному фракционированию при сопоставимых побочных эффектах и косметических результатах [8].

В исследование британских авторов, являющееся пилотным и предшествующим исследованию START, вошли 1410 больных РМЖ рТ1–3N0–1M0,

перенесших органосохраняющие операции. В отличие от канадского исследования в данной работе пациентки были рандомизированы на три группы. Проводилось сравнение послеоперационного облучения в режимах: 1) гипофракционирования 42,9 Гр за 13 фракций по 3,3 Гр; 2) 39 Гр за 13 фракций по 3 Гр; 3) стандартного режима облучения. Обращает на себя внимание то, что в 75% случаев применялось дополнительное облучение ложа опухоли 14 Гр за 7 фракций. В результате проведенного статистического анализа достоверных различий в локальном контроле между конвенциональным режимом фракционирования и режимами гипофракционирования выявлено не было. Однако при дальнейшем сравнении ускоренных режимов между собой показано преимущество режима с укрупненной РОД в 3,3 Гр до СОД 42,9 Гр. Все режимы оказались сопоставимы по косметическим результатам [9].

Программа START, проведенная в Великобритании, реализована в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. UK-TART Trial A (включены 2236 больных, сравнивались режимы: 41,6 Гр за 13 фракций по 3,2 Гр и 39,0 Гр за 13 фракций по 3 Гр со стандартным режимом фракционирования) и UK-TART Trial B (2215 больных, сравнение гипофракционного режима 40 Гр за 15 фракций в течение 3 нед с традиционным режимом 50 Гр

**Таблица 1. Отдаленные результаты послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования**  
**Table 1. Long-term results of postoperative radiation therapy in the mode of hypofractionation**

Автор, год	Режимы фракционирования	Стадия заболевания	n	Локальный рецидив, %		Общая выживаемость	
				5 лет	10 лет	5-летняя	10-летняя
Owen J.R. et al., 2006 [9]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIA	470	7,9	12,1	–	–
	42,9 Гр, 13 фракций по 3,3 Гр		466	7,1	9,6	–	–
	39 Гр, 13 фракций по 3 Гр		474	9,1	14,8	–	–
Whelan T.J. et al., 2010 [8]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIA	612	3,2	6,7	91,7	84,4%
	42,5 Гр, 16 фракций		622	2,8	6,2	92,3	84,6%
Haviland J.S. et al., 2013 START A [10]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIIA	749	3,2	6,7	88,8	80,2
	41,6 Гр, 13 фракций по 3,2 Гр		737	3,2	5,6	88,1	81,6
	39 Гр, 13 фракций по 3 Гр		750	4,6	8,1	88,7	79,7
Haviland J.S. et al., 2013 START B [10]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIIA	1105	3,3	5,2	87,5	80,8
	40 Гр, 15 фракций по 2,67 Гр		1110	1,9	3,8	90,4	84,1
Гладилина И.А. и соавт., 2016 [17]	50 Гр, 25 фракций по 2 Гр	I–IIA	91	3,3	–	97,8	–
	39 Гр, 13 фракций по 3 Гр		112	0	–	99,09	–
Shelley W. et al., 2000 [22]	40 Гр, 16 фракций по 2,5 Гр		294	–	–	87,8	–

за 5 нед). Полученные результаты в исследовании START A продемонстрировали отсутствие различий в показателях частоты регионального рецидива за 10 лет в подгруппах при менее выраженных лучевых реакциях у пациентов, получивших СОД 39 Гр. В исследовании В отмечено отсутствие статистически значимых различий в частоте местных рецидивов при меньших лучевых осложнениях в подгруппе пациентов, получивших СОД 40 Гр [10].

Во всех вышеописанных исследованиях авторы показывают сопоставимые результаты по показателям локального контроля и поздних лучевых повреждений. Однако в большинстве из них применялось дополнительное облучение ложа опухоли, и его влияние на основные показатели никак не интерпретировано. Также обращает на себя внимание средний возраст больных, включенных в исследование. В большинстве случаев это женщины старше 50 лет, хотя РМЖ у пациенток молодого возраста свойственно более агрессивное течение. Из пилотного исследования START были исключены больные, которым планировалась одномоментная реконструкция молочной железы, что, при современных тенденциях к органосохраняющему лечению, требует учета фактора возраста. В исследование канадских коллег не вошли пациентки с большим объемом молочной железы. Остались открытыми вопросы о месте системного лечения, сроках его проведения, оптимальных схемах и влиянии его на усиление токсичности от проводимого комбинированного лечения.

Относительно недавно вышла очередная статья авторов исследования START. Если раньше все статистические данные указывали на сопоставимость основных онкологических показателей в сравниваемых группах, то теперь результаты анализа и математического моделирования показали, что удлинение общего времени лечения негативно влияет на местный контроль над раком после проведенной адъювантной лучевой терапии. Комбинированный анализ исследований START выявил, что 0,6 Гр в день «теряется» за счет пролиферации опухолевых клеток [11]. Но в погоне за улучшением онкологических показателей нельзя забывать о нарастающей токсичности при интенсификации курса лучевой терапии и об ухудшении качества жизни пациенток.

Сотрудники M. D. Anderson Cancer Center представили результаты своих исследований режима гипофракционирования. Токсичность оценивалась по NCI CTC v4.0 еженедельно в процессе лечения и после его завершения через 6 мес. Рандомизированы 287 пациентов, из которых 138 получили лучевую терапию в режиме гипофракционирования

(42,56 Гр за 16 фракций + дополнительное облучение ложа опухоли 10–12,5 Гр за 4–5 фракций). В контрольной группе было 149 пациентов, пролеченных по схеме 50 Гр за 25 фракций + дополнительное облучение ложа опухоли 10–14 Гр за 5–7 фракций. После статистической обработки данных исследования были получены следующие результаты: применение лучевой терапии в режиме гипофракционирования привело к значительно меньшему числу лучевых реакций по сравнению со стандартным режимом облучения. Общие показатели острой токсичности степени  $\geq 2$  и  $\geq 3$  были ниже при применении режима гипофракционирования по сравнению с конвенциональным режимом (47% против 78%,  $p < 0,001$  и 0% против 5%,  $p = 0,007$  соответственно). У 271 из 287 пациенток (94%) через 6 мес была оценена токсичность. У пациенток, рандомизированных в группу гипофракционирования, реже наблюдалась токсичность степени  $\geq 2$  по сравнению с конвенциональным режимом (0% против 6%). Все остальные степени токсичности были сопоставимы между двумя группами лечения. Важным аспектом данного исследования явилась оценка качества жизни пациенток. До начала облучения 99,7% пациенток заполнили опросники FACT-B. При последующей оценке через 6 мес не было различий в общем балле ( $p = 0,20$ ), функциональном благополучии ( $p = 0,10$ ) или проблемах, обусловленных РМЖ ( $p = 0,82$ ). Наблюдалась тенденция к улучшению физического благополучия у пациенток, включенных в группу гипофракционирования (средний балл 25,5 против 24,7,  $p = 0,06$ ), хотя не было выявлено значимых отличий от исходных показателей до включения в исследование ( $p = 0,46$ ) [12].

M. I. Koukourakis с соавт. опубликовали 2,5-летний опыт успешного использования курса облучения РОД 3,5 Гр за 10 фракций с применением подкожных инъекций амифостина при удовлетворительных показателях безопасности. Полученные результаты были таковы: 92 пациентам (13%) прекратили введение амифостина из-за развившейся лихорадки и сыпи, острая токсичность 2-й степени развилась у 6,5% пациентов, получавших 1000 мг амифостина по сравнению с 46,6% у остальных ( $p < 0,0001$ ). Частота поздних осложнений 2-й степени была менее выражена в группе высоких доз амифостина (3,2% против 6,6%,  $p = NS$ ). Легочный фиброз 1-й степени был нечастым (3,3%). Данная работа указывает на возможность улучшения качества проводимой адъювантной лучевой терапии при применении радиомодификаторов у больных РМЖ [13].

В исследовании K. Karasawa с соавт. оценивались эффективность и безопасность режима 43,2 Гр за 16 фракций в течение 3,2 нед, а также boost

на ложе опухоли 8,1 Гр в 3 фракциях в течение 3 дней при положительном хирургическом крае резекции или <5 мм от чистого края резекции по сравнению со стандартной методикой фракционирования 50 Гр за 25 фракций в течение 5 нед с дополнительным облучением 6 Гр в 3 фракциях в течение 3 дней для случаев с отрицательным краем резекции, 10 Гр за 5 фракций в течение 5 дней для случаев с положительным краем резекции или 5 мм от чистого края резекции, или 16 Гр за 8 фракций в течение 1,4 нед в случае положительного края резекции. В данное рандомизированное исследование включены 734 больных раком РМЖ стадий 0–II. За период наблюдения 27 мес острые побочные эффекты, такие как кожные реакции 2-й степени по (СТСАЕV 3.0) в группе лучевой терапии по методике гипофракционирования составили 3,3% по сравнению с 13,5% в контрольной группе. По 2 местных рецидива наблюдалось в каждой группе, а регионарные рецидивы в лимфоколлекторы наблюдались в исследуемой группе — в 1 случае и в контрольной — в 2 случаях. Проанализирована и экономическая составляющая и выявлено, что продолжительность лечения и затраты на него были почти на одну треть ниже в исследуемой группе. По результатам данного исследования авторы сделали выводы о том, что методика гипофракционирования превосходит стандартную с точки зрения острых кожных реакций и удобства проведения при сопоставимых количествах рецидивов [14].

Isabel Linares с соавт. приводят данные по изучению послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования до СОД 42,4 Гр за 16 фракций с дополнительным облучением ложа опухоли, которые свидетельствуют о безопасности и эффективности метода с хорошими косметическими результатами и более низкой токсичностью по сравнению со стандартным режимом фракционирования [15].

Еще одним крупным проспективным исследованием, доказывающим безопасность режима гипофракционирования дозы, а именно низких показателей ранней токсичности, является работа американских ученых. В ней R. Jagsi с соавт. достоверно доказали, что данная методика уменьшает риск развития лучевых дерматитов  $\geq 2$  степени и боли в облучаемой молочной железе [16]. Это исследование подтвердило устойчивое мнение о безопасности ускоренных режимов.

Отечественные авторы также изучали адьювантную лучевую терапию в режиме гипофракционирования. Сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина включили в свое исследование 203 больных РМЖ I–IIA стадии. Лучевую терапию в гипофракционирован-

ном ускоренном режиме (РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 39 Гр) получили 112 больных. Контрольная группа — стандартную лучевую терапию в СОД 50 Гр за 25 фракций. При периоде наблюдения 5 лет различия в общей и безрецидивной выживаемости статистически не значимы. Но при сроке наблюдения в 6 лет различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости становятся более выраженными: 99,09% и 97,90% при гипофракционировании по сравнению с 70,4% и 71,3% при стандартном режиме. Также отмечено достоверное снижение частоты поздних лучевых повреждений нормальных тканей при применении методики гипофракционирования дозы. Статистически значимых различий в частоте возникновения лучевых пульмонитов 1-й степени выявить не удалось [17].

Еще одним вопросом, интересующим специалистов, является возможность облучения регионарных лимфоколлекторов. Так, например, в крупном проспективном рандомизированном исследовании EORTC было выявлено, что у пациентов с I–III стадиями заболевания облучение регионарных лимфоколлекторов и грудной стенки в конвенциональном режиме после проведенного хирургического лечения (органосохраняющее и мастэктомии) имеет незначительное влияние на общую выживаемость при медиане наблюдения 10,9 лет. При этом безрецидивная выживаемость была улучшена, а смертность снижена до 12,5% против 14,4% [18]. Послеоперационная лучевая терапия с включением в поля облучения регионарных лимфоколлекторов была оценена в похожем исследовании. Показатели общей выживаемости не улучшались при включении зон регионарного метастазирования к облучению ткани молочной железы после органосохраняющего лечения, несмотря на уменьшение частоты локальных рецидивов заболевания. Закономерно, что при расширении полей облучения возросла частота осложнений в виде лимфедемы и пневмонита 2-й степени и выше [19]. Поэтому вопрос о выборе зон облучения в программах лечения данной категории больных остается открытым.

Крупнейшие исследования по изучению различных режимов гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии продемонстрировали преимущества данной методики с логистической и экономической сторон при сопоставимых показателях эффективности и безопасности, что привело к их включению как в рекомендации NCCN, так и в европейские руководства. Рекомендации NCCN основаны на десятилетних результатах исследований START и канадского исследования, допуская возможность применения режимов гипофракционирования. Дополнительное облучение ложа

опухоли в дозе от 10 до 16 Гр за 4–8 фракций рекомендуется в группах высокого риска. Облучение грудной стенки реализуется в конвенциональном режиме [20].

В свою очередь, ESMO рекомендует использование традиционного режима (РОД 1,8–2 Гр) с дополнительным облучением ложа опухоли, при этом указывая, что более короткие режимы облучения с РОД 2,5–2,67 Гр демонстрируют сопоставимую безопасность, ставя под сомнение использование данных режимов у молодых пациенток и больных, перенесших мастэктомию, когда необходимо облучение регионарных лимфоколлекторов [21].

Таким образом, оптимизация лучевого компонента в составе комбинированного лечения остается

актуальной проблемой. Существующие в настоящее время исследования по изучению режимов гиподифракционирования многочисленны, но полученные результаты не дают возможности уверенно судить о преимуществе того или иного режима. Необходимо определить факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза и сформулировать показания к использованию конкретной методики. Поэтому пока вопросы об оптимальном режиме гиподифракционирования адъювантной лучевой терапии, сроках ее начала и критериях отбора пациенток для данного вида терапии в составе комплексного лечения РМЖ до конца не решены. Также открытым является выбор оптимальных разовых и суммарных доз облучения.

### Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016, с. 5, 31, 198.
- McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. 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.
- Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11)61629-2
- Mortimer JW, McLachlan CS, Hansen CJ, Assareh H, Last A, McKay MJ, et al. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Feb; 60 (1): 146–53. DOI: 10.1111/1754-9485.12405
- Rudat V, Nour A, Hammoud M, et al. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2017; 193 (5): 375–384. DOI: 10.1007/s00066-017-1115-z
- Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*. 2005; 69 (3): 214–23. DOI: 10.1159/000087909
- Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society For Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1; 81 (1): 59–68. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11; 362 (6): 513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260.
- Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7 (6): 467–71. DOI: 10.1016/S1470-2045 (06)70699-4
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct; 14 (11): 1086–94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (13)70386-3
- Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial Management Group. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: An analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiother Oncol*. 2016 Dec; 121 (3): 420–423. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.08.027
- Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct; 1 (7): 931–41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2666
- Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Abatzoglou IM, Sismanidou K, Giatromanolaki A, Sivridis E. Hypofractionated and accelerated radiotherapy with subcutaneous amifostine cytoprotection as short adjuvant regimen after breast-conserving surgery: interim report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15; 74 (4): 1173–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.016
- Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, Hojo H, Hirowatari H, Izawa H, et al. Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients. *Breast Cancer*. 2014 Jul; 21 (4): 402–8. DOI: 10.1007/s12282-012-0406-6

15. Linares I, Tovar MI, Zurita M, Guerrero R, Expósito M, Del Moral R. Hypofractionated Breast Radiation: Shorter Scheme, Lower Toxicity. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug; 16 (4): 262–8. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.09.012

16. Jagsi R, Griffith KA, Boike TP, Walker E, Nurushev T, Grills IS, et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule. Comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol*. 2015 Oct;1 (7):918–30. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2590

17. Гладилина И. А., Клеппер Л. Я., Ефимкина Ю. В., Высоцкая И. В., Петровский А. В., Козлов О. В., и др. Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I–IIA стадий рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12 (3): 17–22. DOI: 10.17650/1994–4098–2016–12–3–17–22

18. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul

23;373 (4):317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1415369

19. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23; 373 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340

20. NCCN Guidelines Version 1.2017 03/10/17, 96–99.

21. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5: v8–30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298

22. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 15;47 (5): 1219–28. DOI: 10.1016/S0360–3016 (00)00567–8

23. Каприн А. Д., Галкин В. Н., Жаворонков Л. П., Иванов В. К., Иванов С. А., Романко Ю. С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск*. 2017; 26 (2): 26–40.

## References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2015]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2016, pp. 5, 31, 198. (In Russian).

2. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. 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.

3. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. DOI: 10.1016/S0140–6736 (11)61629–2

4. Mortimer JW, McLachlan CS, Hansen CJ, Assareh H, Last A, McKay MJ, et al. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Feb; 60 (1): 146–53. DOI: 10.1111/1754–9485.12405

5. Rudat V, Nour A, Hammoud M, et al. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2017; 193 (5): 375–384. DOI: 10.1007/s00066–017–1115-z

6. Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*. 2005; 69 (3): 214–23. DOI: 10.1159/000087909

7. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society For Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81 (1):59–68. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042

8. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11; 362 (6): 513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260.

9. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7 (6): 467–71. DOI: 10.1016/S1470–2045 (06)70699–4

10. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct; 14 (11): 1086–94. DOI: 10.1016/S1470–2045 (13)70386–3

11. Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial Management Group. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: An analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation. *Radiother Oncol*. 2016 Dec; 121 (3): 420–423. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.08.027

12. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct; 1 (7): 931–41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2666

13. Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Abatzoglou IM, Sismanidou K, Giatromanolaki A, Sivridis E. Hypofractionated and accelerated



radiotherapy with subcutaneous amifostine cytoprotection as short adjuvant regimen after breast-conserving surgery: interim report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15; 74 (4): 1173–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.016

14. Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, Hojo H, Hirowatari H, Izawa H, et al. Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients. *Breast Cancer.* 2014 Jul; 21 (4): 402–8. DOI: 10.1007/s12282-012-0406-6

15. Linares I, Tovar MI, Zurita M, Guerrero R, Expósito M, Del Moral R. Hypofractionated Breast Radiation: Shorter Scheme, Lower Toxicity. *Clin Breast Cancer.* 2016 Aug; 16 (4): 262–8. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.09.012

16. Jagsi R, Griffith KA, Boike TP, Walker E, Nurushev T, Grills IS, et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule. Comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol.* 2015 Oct; 1 (7):918–30. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2590

17. Gladilina IA, Klepper LYa, Efimkina YuV, Vysotskaya IV, Petrovskiy AV, Kozlov OV, et al. An accelerated hypofractionated radiotherapy regimen in patients after organ-sparing surgery for stages I–IIA breast cancer. *Women Reproductive System Tumors.*

2016; 12 (3): 17–22. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-17-22 (In Russian).

18. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373 (4):317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1415369

19. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340

20. NCCN Guidelines Version 1.2017 03/10/17, 96–99.

21. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26 Suppl 5: v8–30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298

22. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 15; 47 (5): 1219–28. DOI: 10.1016/S0360-3016 (00)00567-8

23. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk.* 2017; 26 (2): 26–40. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Афонин Григорий Владиславович, аспирант, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-7128-2397>

Рагулин Юрий Александрович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, E-mail: [yuri.ragulin@mail.ru](mailto:yuri.ragulin@mail.ru), ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Гулидов Игорь Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой терапии, Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

#### Information about authors:

Grigory V. Afonin, post-graduate student, oncologist of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-7128-2397>

Yuri A. Ragulin, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, E-mail: [yuri.ragulin@mail.ru](mailto:yuri.ragulin@mail.ru), ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5352-9248>

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, A Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-2759-297X>