

Гипофракционированные режимы лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I–IIa стадий

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладиллина, М.И. Нечушкин, О.В. Козлов

Отделение радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Викторовна Ефимкина yulia@yandex.ru

Проанализированы результаты основных клинических рандомизированных исследований, посвященных применению гипофракционированных (ГФ) режимов лучевой терапии (ЛТ) после органосохраняющих операций у больных раком молочной железы (РМЖ) I–IIa стадий. Показано, что ГФ-режимы адъювантной ЛТ у пациенток с РМЖ после органосохраняющих операций являются безопасными и могут служить альтернативой стандартной ЛТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, гипофракционированный режим

Hypofractionated radiotherapy regimens after organ-sparing surgery for stages I–IIa breast cancer

Yu. V. Efimkina, I. A. Gladilina, M. I. Nechushkin, O. V. Kozlov

Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of basic clinical randomized trials of hypofractionated (HF) radiotherapy (RT) regimens used after organ-sparing surgery for Stages I–IIa breast cancer (BC) were analyzed. The HF adjuvant RT regimens were shown to be safe and an alternative to the standard RT in patients with BC after organ-saving operations.

Key words: breast cancer, radiotherapy, hypofractionated regimen

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) на оставшуюся часть молочной железы (МЖ) — стандартный и обязательный компонент органосохраняющего лечения. Применение ЛТ способствует снижению частоты развития локальных рецидивов и увеличению продолжительности жизни больных [1–6].

На основании результатов многих рандомизированных исследований сделан вывод о том, что ЛТ не может заменить системный подход в адъювантном лечении больных после органосохраняющих операций. Наиболее широко используемый режим фракционирования — 1,8–2 Гр ежедневными фракциями до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 45–50 Гр более чем за 5 нед. Это фракционирование было принято за стандарт в начале 1980-х годов на основании данных опубликованного в 1985 г. большого рандомизированного исследования NSABP B-06 [7–13].

В последнее десятилетие был возобновлен интерес к гипофракционированным (ГФ) режимам ЛТ. Эти подходы к лечению имеют важные практические преимущества и биологическое применение [7, 10, 12–15]. Их удобство может повысить привлекательность органосохраняющих операций (ОСО) на МЖ, уменьшить стоимость лечения для больных и органов здравоохранения [16–19]. Эти методы получили поддержку ради-

обиологических концепций относительно того, что рак МЖ (РМЖ) более чувствителен к использованию больших доз за фракцию, так как данный тип опухоли характеризуется низким отношением α/β ($\alpha/\beta = 4$) [20–22].

Для сохранения преимуществ такого подхода без увеличения частоты поздней токсичности нормальных тканей большое значение имеет выбор адекватного ГФ-режима ЛТ. Таким образом, разработка ГФ-режимов ЛТ представляет на сегодняшний день актуальную задачу.

Биологические концепции и объяснения для ГФ рассматриваются в рандомизированных исследованиях по критериям выбора и применения их в текущей практике.

Биологическое объяснение ГФ-режимов ЛТ

ГФ-режимы ЛТ начали разрабатываться в 1960–1970-х годах. СОД в этих исследованиях часто не уменьшалась, в связи с чем наблюдалось увеличение ранней и поздней токсичности нормальных тканей. Интерес к ГФ-режимам ЛТ был возобновлен в прошлом десятилетии с улучшением понимания радиобиологических понятий ГФ при РМЖ [7, 23–26].

Линейно-квадратичная модель (ЛКМ) широко используется для оценки эффекта облучения при различных режимах фракционирования в ЛТ. Она позво-

ляет оценивать эффект воздействия ионизирующего излучения на опухоли, а также ранние и поздние реакции в зависимости от суммарной дозы за фракцию и продолжительности лечения.

В настоящее время известно, что существуют 2 категории тканей-мишеней для ЛТ: острые и поздние [27].

Линейно-квадратичная концепция, обычно применяемая в радиобиологической модели, предсказывает реакцию этих двух типов тканей. Отношение α/β [доза, при которой наступает гибель клетки, линейный (α) и квадратный (β) компоненты являются равными] отражает врожденную чувствительность определенной ткани к ЛТ. В остро реагирующих тканях, таких как эпидермис кожи и желудочно-кишечный тракт, реакция на облучение возникает в течение 1–3 нед после ЛТ. Эти ткани имеют высокие значения отношения α/β (диапазон ≥ 10 –30). Несмотря на то что данные ткани чувствительны к полной дозе облучения, гораздо менее чувствительны они к размеру фракции. Напротив, поздно реагирующие ткани (например, соединительные и нервные) характеризуются запоздалой реакцией на радиацию, возникающую спустя несколько лет после ЛТ. Они имеют более низкие показатели отношения α/β (диапазон 1–5) и более чувствительны к дозе за фракцию.

Для многих видов плоскоклеточного рака характерен высокий уровень отношений α/β , и они могут быть чувствительны к небольшому увеличению СОД и менее чувствительны — к размеру фракции. Однако существуют определенные типы рака, например рак предстательной железы и РМЖ, которые имеют низкие значения отношения α/β и более чувствительны к объему дозы за фракцию [15, 28–36].

Биологическая эффективная доза (BED) получена из линейного квадратичного уравнения и может использоваться в целях предсказания биологического эффекта данного вида фракционирования для определенной ткани или опухоли в зависимости от ее отношения α/β [31]:

$$BED = Nd(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}), \quad (1)$$

где N — число фракций, d — доза за фракцию.

Особый интерес клиницистов вызывает значение линейно-квадратичной эквивалентной дозы (LQED₂) при 2 Гр за фракцию:

$$LQED_2 = D(d + \alpha/\beta)(2 + \alpha/\beta). \quad (2)$$

Однако данные формулы не учитывают время подведения дозы. Так, в соответствии с этими формулами режимы подведения дозы 5 раз в неделю в течение 3 нед и 3 раза в неделю в течение 5 нед будут эквивалентны. Как показывают многочисленные клинические исследования, увеличение продолжительности

курса лечения приводит к снижению частоты развития ранних лучевых реакций и эффекта воздействия ионизирующего излучения на опухоль за счет восстановления клеток при отсутствии влияния на поздние лучевые реакции.

Методы исправления данной модели с учетом репопуляции клеток в определенный промежуток времени ЛТ сегодня уже существуют [31]. Для учета репопуляции (пролиферации) клеток опухоли и нормальных тканей уравнение (1) может быть записано в виде

$$BED = Nd(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) - k(T - T_k),$$

где T — время лечения в днях, T_k — время, до которого величина пролиферации считается несущественной, k — коэффициент пролиферации, выраженный в BED ЕД/день; $k = 0$ при $T < T_k$.

В 1986 г. было предпринято пилотное исследование (START pilot) по Г Ф ЛТ [37] с целью проверить чувствительность ткани МЖ к увеличенным размерам фракции и оценить отношение α/β для поздних лучевых повреждений. В Royal Marsden Hospital — RMH и Gloucestershire Oncology Centre — GOC (Великобритания) было проведено рандомизированное исследование с участием 1410 больных РМЖ T1–3N0–1 стадий. В зависимости от режима ЛТ пациентки были распределены на 3 группы: 50 Гр за 25 фракций (2 Гр/фракция), 42,9 Гр за 13 фракций (3,3 Гр/фракция) и 39 Гр за 13 фракций (3 Гр/фракция). Длительность курса радиотерапии независимо от режима облучения составила 5 нед. В 75 % случаев больным было проведено также локальное облучение ложа опухоли электродами в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр за 7 фракций, СОД — 14 Гр. ЛТ на надподключичную область получили 20,6 % пациенток. Длительность наблюдения за больными составила 10–12 лет.

Были определены отношения α/β для косметических эффектов (3,6 Гр), фиброзов (3,1 Гр) и локального контроля опухоли (4 Гр) [12]. Установлено, что отношение α/β для РМЖ низкое и подобно нормальной ткани МЖ. Эти данные поддерживают концепцию о том, что Г Ф с небольшим увеличением размера фракции, сопровождаемое незначительным уменьшением суммарной дозы, вероятно, приведет к эквивалентным результатам стандартного фракционирования относительно локального контроля и поздних лучевых повреждений нормальных тканей.

В 2011 г. опубликованы результаты трех рандомизированных исследований [15, 28, 29, 37–39], в которых сравнивали эффективность Г Ф-режимов ЛТ со стандартным фракционированием после выполнения ОСО на МЖ.

Первое рандомизированное исследование (OCOG) было проведено в 1993–1996 гг. Клинической группой онкологии (Онтарио, Канада). Это исследование

включило 1234 пациенток с ранним РМЖ (T1–2), негативными лимфатическими узлами (ЛУ) и отрицательным краевым статусом опухоли. ЛТ всем больным после ОСО на МЖ проводили в двух режимах фракционирования: СОД 42,5 Гр за 16 фракций в течение 22 дней и 50 Гр за 25 фракций в течение 35 дней. О результатах исследования сначала сообщили в 2002 г. [15], а затем — в 2011 г., когда длительность наблюдения за больными составила 12 лет [39]. Британская группа по стандартизации ЛТ РМЖ (S TART A) провела рандомизированное исследование, включившее 2236 пациенток, в период с 1998 по 2002 г. Продолжительность курса лечения вне зависимости от режима радиотерапии составила 5 нед.

Режимы исследования группы START A подобны режимам START pilot, однако в этом исследовании у больных, получавших ГФ ЛТ после мастэктомии, СОД и РОД были снижены с 42,9 и 3,3 (ОСОГ) до 41,6 и 3,2 Гр. Исследование START A, в которое вошли 2233 больных РМЖ pT1–3N0–1M0 стадий, было предназначено для того, чтобы скомбинировать базу данных настоящего исследования с базой данных исследования START pilot. Больные с положительными краями резекции и с планируемой немедленной реконструктивной операцией на МЖ из данного исследования были исключены [12, 38].

В исследовании START B, которое было проведено в период с 1998 по 2002 г., приняли участие 2215 больных РМЖ pT1–3N0–1M0 стадий. Характеристика пациенток была подобна таковой в исследовании START A. Больные после ОСО или мастэктомии были рандомизированы в зависимости от послеоперационного режима ЛТ: стандартная ЛТ — 50 Гр, 25 фракций в течение 5 нед или ГФ ЛТ — 40 Гр, 15 фракций на протяжении 3 нед [28]. Фактически была усовершенствована схема фракционирования канадского исследования, курс уменьшен на 1 фракцию и соответственно снижена СОД; РОД осталась неизменной [28, 38].

Сравнительная оценка клинических наблюдений рандомизированных исследований ОСОГ, START A и B

В исследовании ОСОГ всем больным были выполнены ОСО по поводу РМЖ pT1–2N0 стадий с чистыми краями резекции. Пациентки с большим объемом МЖ были исключены из исследования. Большинство больных имели эстрогенположительные рецепторы. В исследованиях START A и B большинству пациенток были выполнены ОСО, однако 15 и 8 % больных соответственно перенесли мастэктомию. У всех пациенток имел место инвазивный РМЖ pT1–3N0–1 стадий с чистым краевым статусом опухоли. Все больные были включены в исследование вне зависимости от размера МЖ.

Пропорция пациенток, которым была проведена системная терапия, отличалась в каждом исследова-

нии. В канадском исследовании 11 % больных получали химиотерапию (ХТ) в режиме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). В исследованиях START A и B 36 и 22 % больных назначали ХТ в режиме CMF, и в большинстве случаев (у 70 и 59 % пациенток соответственно) использовался режим на основе антрациклина. В канадском исследовании только 41 % больных была проведена гормональная терапия тамоксифеном. В исследованиях S TART A и B большинство (78,6 и 87,1 % соответственно) пациенток принимали тамоксифен.

Всем больным проводили ЛТ на МЖ с двух противоположных тангенциальных полей, ограничивая легочную ткань по центральной оси в пределах 2–3 см. Лечение осуществляли на линейных ускорителях фотонами энергией 4–6 МэВ и гамма-терапевтических аппаратах ^{60}Co . Для гомогенного распределения дозы в МЖ применяли клины или другие формы компенсации. В канадском исследовании ни у одной пациентки не проводилось облучение регионарных ЛУ и ложа первичной опухоли. В исследованиях START A и B 61 и 42 % больных получили буст на ложе опухоли, а 14 и 7 % пациенток соответственно — региональную ЛТ. В этих исследованиях локальное облучение ложа первичной опухоли выполняли электронным пучком 5 фракциями до достижения СОД 10 Гр.

Расчеты по ЛКМ контроля опухоли, ранних и поздних осложнений

Нами проведены расчеты различных режимов фракционирования. Для расчета стандартной продолжительности курса облучения (5 нед) использована формула 2 (табл. 1, 4–7-й столбцы), для расчета ускоренных курсов облучения, параметров контроля опухоли и ранних осложнений — формула 3 (см. табл. 1, 8-й и 9-й столбцы).

При выполнении расчетов мы использовали следующие значения констант: α/β опухоли — 4, ранние реакции — 10, поздние — 3,1, косметические — 3,6; контроль опухоли — 0,7, ранние реакции — 0,2; T_k — 21 день для опухоли, 0 дней — для ранних реакций. Результаты расчетов режимов приведены к эквивалентным стандартным режимам фракционирования для опухоли, ранних и поздних реакций.

Таким образом, установлено, что все ГФ-режимы имеют преимущество перед стандартным курсом ЛТ и демонстрируют лучшие результаты по ранним реакциям. Следует отметить, что, несмотря на то что ускоренные режимы фракционирования (№ 2 и 7) характеризуются меньшим контролем опухоли без учета пролиферации, реальные исследования этих режимов показывают такие же (или лучшие) значения контроля опухоли. Также стоит выделить режим 39/13/35, который, несмотря на лучшие результаты по поздним осложнениям, дает меньший контроль опухоли, что

Таблица 1. Расчеты по ЛКМ контроля опухоли, ранних и поздних осложнений

№	Исследование	Режим	Контроль опухоли	Ранние реакции	Поздние реакции	Поздние косметические	Контроль опухоли (Т)	Ранние реакции (Т)
1	Стандарт	50/25/35/2	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
2	ОСОГ	42,7/16/22/2,7	47,18	44,84	48,00	47,51	54,85	46,61
3	START 01	39/13/35/3	45,50	42,25	46,65	45,96	45,50	42,25
4	START 02	42,9/13/35/3,3	52,20	47,55	53,84	52,86	52,20	47,55
5	START A1	41,6/13/35/3,2	49,92	45,76	51,39	50,51	49,92	45,76
6	START A2	39/13/35/3	45,50	42,25	46,65	45,96	45,50	42,25
7	START B	40/15/21/2,7	44,47	42,23	45,25	44,79	51,49	43,85

находит подтверждение в увеличении числа локальных рецидивов по сравнению со стандартным курсом. Однако если уменьшить общее время облучения с 5 до 2,5 нед, то контроль опухоли с учетом пролиферации возрастет с 45,5 до 53,0 при незначительном увеличении ранних реакций. В то же время режимы с увеличенной дозой за фракцию (3,3 и 3,2 Гр) в исследованиях START 02 и A1 соответственно позволяют достичь более высоких значений для поздних реакций по сравнению со стандартным курсом.

На наш взгляд, оптимальными режимами, обеспечивающими лучший контроль опухоли, являются режимы № 2 и 7. Тем не менее при снижении уровней

ранних и поздних реакций лучшим может быть признан режим № 7. Применение ускоренных режимов ГФ особенно целесообразно при быстро пролиферирующем РМЖ.

Проведенные нами расчеты различных режимов фракционирования подтвердили полученные результаты клинических исследований.

В исследовании ОСОГ доля локальных рецидивов за 10 лет составила 6,7% у больных, получавших стандартную ЛТ, и 6,2% — после применения ГФ-режима лечения. В исследовании START А локальные рецидивы были диагностированы у 3,6% пациенток после стандартной ЛТ в СОД 50 Гр, 3,5% — после ГФ ЛТ

Таблица 2. Характеристика частоты развития локальных рецидивов ($\alpha/\beta = 4$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Частота развития локальных рецидивов, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot, 1986–1998	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)		12,1
					39/13/5 (3)		14,8
					42,9/13/5 (3,3)		9,6
2	ОСОГ (Онтарио, Канада) 1993–1996	1234	12	T1–2 N0	50/25/5/(2)	3,2	6,7
					42,5/16/3,3 (2,66)	2,8	6,2
3	START A (Великобритания), 1999–2002	2236	5	T1–3 N0–1	50/25/5/(2)	3,6	
					41,6/13/5 (3,2)	3,5	
					39/13/5 (3)	5,2	
4	START B (Великобритания), 1999–2001	2215	6	T1–3 N0–1	50/25/5/(2)	3,3	
					40/15/3 (2,67)	2,0	

в СОД 41,6 Гр и 5,2 % — после ГФ ЛТ в СОД 39 Гр. В исследовании START В при средней продолжительности наблюдения 6 лет частота развития локорегионарных рецидивов составила 3,3 % после получения СОД 50 Гр и 2,2 % — после СОД 40 Гр [26, 28, 38, 40].

Таким образом, результаты рандомизированных исследований продемонстрировали, что частота развития локальных рецидивов была ниже у больных, получавших ГФ-режимы ЛТ, по сравнению с таковой при проведении стандартной ЛТ, за исключением режима ЛТ РОД 3 Гр 3 раза в неделю до СОД 39 Гр [41]. Высокая частота возникновения рецидивов при использовании последнего ГФ-режима ЛТ, по-видимому, была обусловлена увеличением длительности радиотерапии и увеличением репопуляции опухолевых клеток (табл. 2). Подобное заключение было представлено в обзорной статье [6, 26, 40, 42].

Для оценки острой и поздней токсичности кожи и подкожной клетчатки во всех исследованиях применяли шкалу RTOG/EORTC (the Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Об острой токсичности кожи сообщалось только в исследованиях START А и В. Отмечено, что частота возникновения острых лучевых реакций кожи при проведении ГФ ЛТ была ниже, чем при использовании стандартного режима фракционирования (1,2 % после 50 Гр против 0,3 % после 40 Гр) [28].

Умеренная и тяжелая степени поздней токсичности встречались редко и с одинаковой частотой, независимо от режима фракционирования при наблюдении за больными в течение 5 и 10 лет. Несмотря на то что поздняя токсичность увеличивалась в течение длительного времени наблюдения, токсичность III степени оставалась на низком уровне и составляла < 4 % на 10-м году наблюдения [26, 28, 29, 38, 40].

Однако в исследовании START А поздние постлучевые повреждения кожи и подкожной клетчатки наблюдались реже после применения режима ГФ СОД 39 Гр по сравнению с таковыми при проведении стандартной ЛТ и ГФ СОД 41,6 Гр, как и было запрограммировано в наших расчетах. В исследовании START В частота возникновения постлучевых повреждений тканей МЖ также была ниже после подведения дозы 40 Гр / 15 против дозы 50 Гр / 25 (табл. 3, 4).

Частота развития пульмонитов, фиброза легкого и ишемической болезни сердца была низкой во всех исследованиях, различий в их частоте встречаемости между режимами ЛТ не зарегистрировано [26, 43–46]. Лимфостаз не был отмечен ни у одной пациентки.

В своей обзорной статье J. Yarnold et al. [26] сделали важные заключения относительно постлучевых повреждений нормальных тканей.

1. Умеренное повышение дозы за фракцию не влияет на риск возникновения поздних лучевых повреж-

дений нормальных тканей, в случае если уменьшена СОД и межфракционный интервал составляет 24 ч [24, 47, 48].

2. Дозы на легкие, поставленные тангенциальными полями, составляют 15,6 Гр к 12,5 %, 10,1 Гр к 14,5 % и 7,8 Гр к 16 % объема легочной ткани. Данные дозы не превышают толерантные. В связи с этим пульмониты или фиброзы легочной ткани после ЛТ независимо от применяемого режима диагностировались редко — в 1 % случаев [40, 43, 45].

3. При проведении радиотерапии на МЖ приоритет ЛТ состоит в том, чтобы защитить сердце от ионизирующих излучений независимо от режима ЛТ [44, 46].

4. После облучения подмышечной впадины и/или надключичной ямки случаев плечевой плексопатии не зарегистрировано [28, 49].

5. После ГФ ЛТ поздние лучевые повреждения возникали достоверно раньше, чем при использовании стандартных режимов ЛТ. По этой причине необоснованно считать временной фактор лимитирующим интерпретацию исследований по ГФ-режимам [50].

Оценку косметического результата во всех исследованиях проводили по системе EORTC. В исследовании OCOG опубликованы 10-летние косметические результаты лечения в зависимости от режима фракционирования. Удовлетворительные и плохие косметические результаты отмечены у 28,7 % пациенток контрольной группы по сравнению с 30,2 % — в группе с ГФ. Канадское исследование показало, что, хотя неблагоприятный косметический результат операции действительно прогрессировал в течение долгого времени, прогрессия этих эффектов была немного хуже при ГФ-режимах ЛТ по сравнению с данным показателем при стандартном фракционировании (табл. 5). В исследовании START А косметические результаты лечения после ГФ ЛТ 41,6 Гр / 13 фракций в течение 5 нед / РОД 3,2 Гр были эквивалентными таковым при стандартной ЛТ, однако использование режима ГФ 39 Гр / 13 фракций в течение 5 нед / РОД 3 Гр способствовало улучшению косметических результатов лечения. В исследовании START В наблюдалась тенденция к увеличению частоты удовлетворительных и плохих косметических результатов при использовании стандартной ЛТ по сравнению с данным показателем при применении ГФ ЛТ [51].

Также более высокие показатели общей выживаемости зафиксированы у больных, получавших ГФ-режим ЛТ 40 / 15 / 3 (2,67) по сравнению с таковыми при стандартной ЛТ. В остальных исследованиях показатели общей выживаемости были эквивалентными независимо от режима ЛТ (табл. 6).

Таким образом, исследования показали лучшие результаты локального контроля опухоли и общей выживаемости у больных после применения ГФ-режимов ЛТ без увеличения частоты развития поздних лучевых

повреждений нормальных органов и тканей и удовлетворительных и плохих косметических эффектов по сравнению с данными показателями при стандартном фракционировании.

Использование ГФ-режимов ЛТ в клинической практике имеет большое значение. По мнению многих исследователей, важно идентифицировать биомаркеры фракционированной чувствительности опу-

Таблица 3. Характеристика поздних лучевых повреждений кожи по шкале RTOG/EORTC ($\alpha/\beta = 3,1$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Частота развития поздних лучевых повреждений кожи, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)	12	18
					39 /13/5 (3)	5,6	12
					42,9 /13/ 5 (3,3)	13	18
2	OCOГ	1234	12	T1–2 N0	50 /25/ 5/ (2)	17,7	29,5
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	13,9	33,2
3	START A	2236	5	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	31,1	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	25	
					39 /13/ 5 (3)	21,8	
4	START B	2215	6	T1–3 N0–1	50 /25 /5/ (2)	27,8	
					40 /15/ 3 (2,67)	22,9	

Таблица 4. Характеристика поздних лучевых повреждений подкожной клетчатки по шкале RTOG / EORTC ($\alpha/\beta = 3,1$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Частота развития поздних лучевых повреждений подкожной клетчатки, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)	23,1	36,3
					39 /13/5 (3)	16,0	27,7
					42,9 /13/ 5 (3,3)	35,6	51,1
2	OCOГ	1234	12	T1–2 N0	50 /25/ 5/ (2)	38,6	54,7
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	34,2	51,9
3	START A	2236	5	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	42,8	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	44,6	
					39 /13/ 5 (3)	34,9	
4	START B	2215	6	T1–3 N0–1	50 /25 /5/ (2)	42,3	
					40 /15/ 3 (2,67)	38,2	

холи, которые могут применяться в клинической практике для отбора больных, имеющих показания к проведению ГФ ЛТ [26]. Генные исследования продемонстрировали, что РМЖ состоит из множества подтипов, характеризующихся различными реак-

циями на разные противораковые агенты, в том числе на ЛТ и ХТ. Данные подтипы РМЖ могут иметь различную чувствительность к Г Ф, поэтому целесообразно проведение дальнейших исследований в этой области [6, 52–54].

Таблица 5. Характеристика косметических результатов лечения по шкале EORTC ($\alpha/\beta = 3,6$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Удовлетворительный и плохой косметические результаты лечения, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)	39,6	53,4
					39 /13/5 (3)	45,7	58
					42,9 /13/ 5 (3,3)	40,3	56,1
2	OCOГ	1234	12	T1–2 N0	50 /25/ 5/ (2)	20,8	28,7
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	22,1	30,2
3	START A	2236	5	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	42,9	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	43,6	
					39 /13/ 5 (3)	32,1	
4	START B	2215	6	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	42,2	
					40 /15/ 3 (2,67)	36,5	

Таблица 6. Характеристика общей выживаемости

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Общая выживаемость, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)		
					39 /13/5 (3)		
					42,9 /13/ 5 (3,3)		
2	OCOГ	1234	12	T1–2 N0	50 /25/ 5/ (2)	91,7	84,4
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	92,3	84,6
3	START A	2236	5	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	88,8	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	88,1	
					39 /13/ 5 (3)	88,7	
4	START B	2215	6	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	87,5	
					40 /15/ 3 (2,67)	90,4	

В исследовании OCOG степень злокачественности опухоли явилась прогностическим фактором чувствительности фракционирования [39, 55]. Однако в проведенном недавно метаанализе британского пилотного исследования и исследований START ухудшения показателей локального контроля для высокодифференцированных опухолей после ГФ ЛТ не обнаружено [55].

В данных рандомизированных исследованиях показана возможность применения буста после осуществления ГФ-режима ЛТ при высоком риске рецидивирования.

Многие радиологи отметили, что при ГФ ЛТ следует ограничить число больных с большим объемом МЖ в связи с увеличением острой и поздней токсичности нормальной ткани МЖ и ухудшением косметического результата лечения [56, 57].

Заключение

По мнению большинства радиологов, в последние годы благодаря исследованию использования Г Ф-режимов в ЛТ произошел революционный прорыв в лечении больных РМЖ. Г Ф-режимы адъювантной ЛТ на МЖ после ОСО являются безопасными и могут служить альтернативой стандартной ЛТ. Экономические исследования подтвердили, что Г Ф — один из самых рентабельных методов, применяющихся для облучения МЖ после ОСО [6]. Применение ГФ-режимов ЛТ стало стандартом адъювантного лечения больных РМЖ после ОСО в Великобритании и Греции. Развитие новых технологий ЛТ, например трехмерной конформной и модулированной интенсивностью ЛТ терапии, может способствовать увеличению частоты потенциального использования ГФ-режимов ЛТ [6, 58].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Brunt A.M., Sydenham M., Bliss J. et al. A 5-fraction regimen of adjuvant radiotherapy for women with early breast cancer: First analysis of the randomized UK FAST trial (ISRCTN62488883, CRUKE/04/015). *Eur J Cancer* 2009;7(Suppl):2.
2. Clarke M., Collins R. Darby S. et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
3. EagLe S., HaviLandz J., Yarnold J. Acute toxicity and 2-year adverse effects of 30 Gy in five fractions over 15 days to whole breast after local excision of early breast cancer. *Clin Oncol* 2008;20:502–5.
4. Fujii O., Hiratsuka J., Nagase N. et al. Whole-breast radiotherapy with shorter fractionation schedules following breast-conserving surgery: short-term morbidity and preliminary outcomes. *Breast Cancer* 2008;15(1):86–92.
5. Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *Breast* 2010;19:159–62.
6. Théberge V., Whelan T., Shaitelman S.F., Vicini F.A. Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(1):55–65.
7. Dinshaw K.A., Sarin R., Budrukkar A.N. et al. Safety and feasibility of breast conserving therapy in Indian women: Two decades of experience at Tata Memorial Hospital. *J Surg Oncol* 2006;94:105–13.
8. Douglas B.G. Superfractionation: its rationale and anticipated benefits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1143–53.
9. Fisher B., Bauer M., Margolese R. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312(11):665–73.
10. Froud P.J., Mates D., Jackson J.S. et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):363–72.
11. Galecki F., Hicer-Grzenkowicz J., Grudzien-Kowalska M. et al. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer — a review. *Acta Oncol* 2006;45:280–4.
12. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M. et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early-stage breast cancer after local tumor excision: long-term results of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2006;7(6):467–71.
13. Shelley W., Brundage M., Hayter C. et al. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1219–28.
14. Martin S., Mannino M., Rostom A. et al. Clinical Trials and Statistics Unit (ICR-CTSU), Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK.
15. Whelan T., MacKenzie R., Julian J. et al.; START Trialists' Group Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143–50.
16. Johansson S., Svensson H., Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:745–50.
17. Ma A.M., Barone J., Wallis A.E. et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2008;196:500–4.
18. McCarthy E.P., Ngo L.H., Roetzheim R.G. et al. Disparities in breast cancer treatment and survival for women with disabilities. *Ann Intern Med* 2006;145:637–45.
19. Pignol J.P., Olivetto I., Rakovitch E. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2085–92.
20. Dewar J.A., Benhamou S., Benhamou E. et al. Cosmetic results following lumpectomy, axillaries dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol* 1988;12(4):273–80.
21. Olsen N.K., Pfeiffer P., Johannsen L. et al. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:43–9.
22. Williams V., Denekamp J., Fowler J.F. A review of α/β ratios for experimental tumours: Implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:87–96.
23. Cosset J.M. Hypofractionnement en radiotherapies: Le retour? *Cancer Radiother* 2005;9:366–73.
24. Buchholz T.A., Austin-Seymour M.M., Moe R.E. et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23–35.
25. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

26. Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for the women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):1–9.
27. Thames H.D., Bentzen S.M., Turesson I. et al. Time-dose factors in radiotherapy: A review of the human data. *Radiother Oncol* 1990;19:219–35.
28. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098–107.
29. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331–41.
30. Bentzen S.M., Turesson I., Thames H.D. Fractionation sensitivity and latency of telangiectasia after postmastectomy radiotherapy: A graded-response analysis. *Radiother Oncol* 1990;18:95–106.
31. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679–94.
32. Jones B., Dale R.G., Deehan C. et al. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:71–81.
33. Miles E.F., Lee W.R. Hypofractionation for prostate cancer: A critical review. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:41–7.
34. Thames H.D., Bentzen S.M., Turesson I. et al. Fractionation parameters for human tissues and tumors. *Int J Radiat Biol* 1989;56:701–10.
35. Withers H.R., Thames H.D. Jr., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1983;1:187–91.
36. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Longterm results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513–20.
37. Yarnold J., Ashton A., Bliss J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9–17.
38. Hopwood P., Haviland J.S., Sumo G. et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2010;11(7):612–3.
39. Whelan T.J., Kim D.H., Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(4):257–64.
40. Holloway C.L., Panet-Raymond V., Olivetto I. Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery. *Breast* 2010;19:163–7.
41. Mannino M., Yarnold J.R. Local relapse rates are falling after breast-conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: Can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol* 2009;90:14–22.
42. James M.L., Lehman M., Hider P.N. et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3(3):CD003860.
43. Lind P.A., Wennberg B., Gagliardi G. et al. ROC curves and evaluation of radiation-induced pulmonary toxicity in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:765–70.
44. McGale P., Darby S.C. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: A systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res* 2005;163:247–57.
45. Rancati T., Wennberg B., Lind P. et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 2007;82:308–16.
46. Taylor C.W., Nisbet A., McGale P. et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1484–95.
47. Hebert-Croteau N., Freeman C.R., Latreille J. et al. Delay in adjuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer — A review. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74:77–94.
48. 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;21:555–63.
49. Fehlaue F., Tribius S., Alberti W., Rades D. Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181(10):625–31.
50. Bartelink H., Arriagada R. Hypofractionation in radiotherapy for breast cancer. *Lancet* 2008;371:1050–2.
51. Dewar J.A. Hypofractionation for early breast cancer: first results of the UK standardization of radiotherapy (START) trials. *J Clin Oncol* 2007;25(18):964.
52. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373–8.
53. Nuyten D.S., Kreike B., Hart A.A. et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006;8:62.
54. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
55. Haviland J.S., Yarnold J.R., Bentzen S.M. Hypofractionated radiation therapy for high-grade breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(19):1843–4.
56. Moody A.M., Mayles W.P., Bliss J.M. et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol* 1994;33:106–12.
57. Olivetto I.A., Weir L.M., Kim-Sing C. et al. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol* 1996;41:7–13.
58. Freedman G.M., Anderson P.R., Goldstein L.J. et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:347–53.