

**С.А. КОПОЧКИНА<sup>1</sup>, А.Д. САВХАТОВА<sup>2</sup>, М.Д. ЗЕКЕБАЕВ<sup>2</sup>,  
Д.Е. ЧЕН<sup>1</sup>, Э.Р. ДАВЛЕТГИЛЬДЕЕВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

# Интенсификация лучевой терапии локального рака молочной железы в условиях пандемии COVID-19: Обзор литературы

**Актуальность:** Рак молочной железы (РМЖ) в РК занимает первое место в структуре онкозаболеваемости у обоих полов с удельным весом в 14,5% (в 2019 году – 15,2%). Эта ситуация стабильна с 2004 года. Кроме того, РМЖ стоит на первом месте и постоянно занимает эту позицию в структуре женской онкопатологии – 44,3%оооо (в 2019 году – 51,6%оооо). В начале 80-х годов XX века в качестве стандарта оказания специализированной помощи при РМЖ была применена лучевая терапия. Нынешние реалии в условиях пандемии COVID-19 продиктовали нам правила, согласно которым необходимо определить приоритеты для реорганизации средств здравоохранения. Также возник важный вопрос об экономическом и клиническом балансе эффективности способа облучения.

**Цель исследования:** провести анализ результатов ключевых рандомизированных исследований и сравнить результаты лечения РМЖ с использованием различных режимов гипофракционирования и со стандартным режимом фракционирования.

**Методы:** В данном литературном обзоре мы рассмотрели результаты ключевых рандомизированных исследований, посвященных гипофракционированному режиму лучевой терапии, уделив особое внимание адекватному подбору пациентов согласно рекомендациям Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) и учётом радиобиологических аспектов гипофракционирования в связи с его внедрением в клинических условиях. Поиск необходимых для исследования материалов проводился в базе данных доказательной медицины «PubMed» с использованием ключевых слов «радиотерапия», «рак молочной железы», «гипофракционирование дозы», за период 2000-2021 гг. Критериям включения в исследование соответствовали данные крупных рандомизированных исследований с участием пациентов любого возраста с диагностированным РМЖ стадий T1-3, N0-1, прошедших лучевую терапию в стандартном или гипофракционированном режиме.

**Результаты:** По результатам ключевых рандомизированных исследований, гипофракционированный режим не отличается от стандартного режима по поздним эффектам со стороны нормальных тканей и при этом достигается хороший контроль над онкологическим процессом.

**Заключение:** Гипофракционирование доказало свою эффективность и безопасность, а также показывает даже лучшую позднюю и/или острую лучевую токсичность при лечении РМЖ на ранних стадиях и может стать новым стандартом для проведения лучевой терапии на ранних стадиях после органосохраняющей операции.

**Ключевые слова:** радиотерапия, рак молочной железы (РМЖ), гипофракционирование дозы (ГФ).

**Введение:** В большом количестве рандомизированных исследований (одно из первых – NSABP B-06 – было опубликовано в 1985 году) была доказана эффективность лучевой терапии при раке молочной железы (РМЖ). В начале 1980-х годов лучевая терапия была признана в качестве стандарта оказания специализированной помощи при РМЖ.

С тех пор методы лучевой терапии совершенствуются ежегодно, и главным ориентиром развития в организации лечебного процесса на сегодняшний день является определение эффективного, экономически доступного и удобного для пациента метода лучевой терапии.

Согласно статистическим данным, в Республике Казахстан (РК) РМЖ занимает первое место в структуре заболеваемости ЗН у обоих полов с удельным весом в 14,5% (в 2019 году – 15,2%). Эта ситуация стабильна с 2004 года. Кроме того, РМЖ стоит на первом месте и постоянно занимает эту позицию в структуре женской онкопатологии – 44,3%оооо (в 2019 году – 51,6%оооо) [1]. К сожалению, число пациентов, которым требуется лучевая терапия, растет с каждым годом.

После органосохраняющей операции на молочной железе, облучение с использованием режима 50

ГР за 25 фракций в течение 5 недель было признано стандартом лечения РМЖ. По результатам ранних исследований было доказано, что такое сочетание хирургического лечения и адьювантной лучевой терапии обладает такой же эффективностью, как и мастэктомия [2, 3]. Поддержка стандартного фракционирования (СФ) при облучении всей груди при РМЖ основана на радиобиологическом соображении, что радиационное повреждение нормальной ткани объемнее при большом размере дозы за одну фракцию без дополнительного облучения опухоли [4]. Однако некоторые из проблем СФ – это его стоимость и дискомфорт для пациента, которому приходится проходить сеансы каждый день в течение 5-7 недель.

Ткани в организме человека по-разному реагируют на лучевую терапию, тем самым подразделяются на две категории: ткани, которые реагируют остро и имеют плохую способность к восстановлению и ткани, которые реагируют поздно, и имеют высокую способность к ремарации. Соотношение  $\alpha/\beta$  (чувствительность к фракционированию, или способность к восстановлению) соответствует показателю, по которому число погибающих клеток, реагирующих рано и реагирующих поздно, одинаково, и это отражает кривизну графика выживаемости клеток в

виде линейно-квадратичной концепции, что может предсказать реакцию этих двух типов тканей [5]. Молочная железа более чувствительна к высокодозному фракционированию, поскольку этот тип опухоли характеризуется низким соотношением  $\alpha/\beta$  ( $\alpha/\beta=4$ ). Это позволяет назначать адекватный режим лучевой терапии без увеличения частоты поздней токсичности нормальных тканей.

**Цель исследования:** провести анализ результатов ключевых рандомизированных исследований и сравнить результаты лечения РМЖ с использованием различных режимов гипофракционирования и со стандартным режимом фракционирования.

**Материалы и Методы:** В данном литературном обзоре мы рассмотрели ключевые рандомизированные исследования, посвященные гипофракционированному режиму лучевой терапии, уделив особое внимание адекватному подбору пациентов согласно рекомендациям Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO) 2011 [6] и 2018 годов [7] с учётом радиобиологических аспектов гипофракционирования в связи с его внедрением в клинических условиях. Поиск необходимых для исследования материалов проводился в базе данных доказательной медицины «PubMed» с использованием ключевых слов «радиотерапия», «рак молочной железы», «гипофракционирование дозы», за период 2000-2021 гг. Критериям включения в исследование соответствовали данные крупных рандомизированных исследований с участием

пациентов любого возраста с диагностированным РМЖ стадий T1-3, N0-1, прошедших лучевую терапию в стандартном или гипофракционированном режиме. Также учитывалось руководство по радиотерапии РМЖ Национального комплексного онкологического сообщества (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2021 года [8].

### Результаты:

#### Ключевые рандомизированные испытания

На сегодняшний день, 4 рандомизированных исследования – Исследование, проведенное в Королевском Госпитале Марсдена / Глостерширском Онкологическом Центре (RMH/GOC) [9, 10], Исследование по стандартизации радиотерапии груди (START) испытание A и B, проведенное в Великобритании [11-13] и Канадское исследование [14] – опубликовали результаты 10-летнего наблюдения, которые поддерживают идею эффективного осуществления гипофракционирования (ГФ). Подробная информация о дизайне исследования, критериях включения пациентов, режиме фракционирования доз и результатах лечения приведена в Таблице 1. Все исследования включали ранние стадии РМЖ: T1-3 и N0-1. Большинству пациентов было больше 50 лет. Часть пациентов прошла химиотерапию, также были включены случаи воздействия на регионарные лимфатические узлы и дополнительное облучение опухоли. Канадское исследование не включало облучение регионарных узлов и дополнительное облучение ложа опухоли, хотя в других исследованиях данные критерии были учтены.

**Таблица 1 – Характеристика исследуемого контингента и выводы основных рандомизированных исследований по гипофракционированному тотальному облучению груди**

Характеристика	RMH/GOC			START A			START B		Канадское исследование	
Количество пациентов	1 410			2 236			2 215		1 234	
Возраст, <50 лет (%)	30.3			23			21		25	
Стадия	T1-3/N0-1			pT1-3aN0-1			pT1-3aN0-1		pT1-2N0	
pNO (%)	40			69			74		100	
3 стадия (%)	-			28			23		19	
Лампэктомия (%)	100			85			92		100	
Химиотерапия (%)	13.9			35			22		11	
РЛО (%)	21			14			7		0	
Дополнительное облучение опухоли (Boost) (%)	75 (14 Гр/7 Фр)			61 (10 Гр/5 Фр)			39 (10 Гр/5 Фр)		0	
Доза / фракции	50 Гр/25 Фр	39 Гр/13 Фр	42.9 Гр/13 Фр	50 Гр/25 Фр	39 Гр/13 Фр	41.6 Гр/13 Фр	50 Гр/25 Фр	40 Гр/15 Фр	50 Гр/25 Фр	42.5 Гр/16 Фр
EQD2 опухоли (Гр, $\alpha/\beta=3.5$ )	50.0	46.1	53.0	50.0	46.1	50.7	50.0	44.8	50.0	47.6
EQD2 груди (Гр, $\alpha/\beta=3.1$ )	50.0	46.6	53.8	50.0	46.6	51.4	50.0	45.2	50.0	48.0
Местный контроль	РИОМЖ, 10 лет (%)			ЛРР, 10 лет (%)			ЛРР, 10 лет (%)		ЛР, 10 лет (%)	
	12.1	14.8	9.6	7.4	8.8	6.3	5.5	4.3	6.7	6.2
Токсичность со стороны нормальных тканей	Любые изменения во внешнем виде груди за 5 лет (%)			Уплотнение груди Телеангиэктазия Отек груди			Уменьшение груди Телеангиэктазия Отек груди		Хороший или отличный косметический эффект (%)	
	39.6	30.3	45.7	Предпочтительно 39 Гр чем 50 Гр			Предпочтительно 40 Гр		71.3	69.8

Примечания: РЛО – регионарное лимфузловое облучение; Фр – фракция; РИОМЖ – рецидив инспилатеральной опухоли молочной железы; ЛРР – локорегионарный рецидив; ЛР – локальный рецидив.

Исследование RMH/GOC было экспериментальным, в нем определяли а/β тканей молочной железы, где первичной конечной точкой были поздние токсические эффекты со стороны нормальных тканей. В этом исследовании сравнивались 2 различных режима ГФ в 13 фракциях в течение 5 недель, 39 Гр и 42,9 Гр, со стандартной схемой 50 Гр за 25 фракций. Сравнение трех различных режимов позволило оценить а/β нескольких конечных точек, связанных с облучением, путем предположения линейности между двумя уровнями тестовых доз. График из 13 фракций, являющийся изоэффективным при 50 г в 25 фракциях, может определяться интерполяцией. После минимального 9,7-летнего периода наблюдения изменения внешнего вида груди различного характера наблюдались в 39,6%, 30,3% и 45,7%, а рецидив ипилатеральной опухоли молочной железы произошел у 12,1%, 14,8% и 9,6%. при соответствующих режимах дозирования 50 Гр/25 фракций, 39 Гр/13 фракций и 42,9 Гр/13 фракций [9]. Основываясь на этих результатах, а/β для РМЖ оценивался аналогичным образом как 4,0 Гр, как и в случае со здоровой тканью с поздней реакцией [10]. Поскольку режим фракционирования 42,9 Гр/13 фракций вызывал позднюю токсическую реакцию у нормальной ткани по сравнению с СФ [11], в исследовании START A в качестве стандарта сравнивались 39 Гр и 41,6 Гр за 13 фракций в течение 5-недельного периода со стандартным режимом фракционирования. Примечательно, что в исследованиях RMH/GOC и START A лечение пациентов, проходивших лучевую терапию в режиме ГФ, как и в случае с СФ заняло 5 недель, то есть этим пациентам не назначали ежедневное лечение.

За 10 лет наблюдения исследование START A не выявило существенных различий между группами ГФ (39 Гр и 41,6 Гр) и контрольной группой СФ. Выживаемость без заболевания и общая выживаемость существенно не различались между любыми схемами лечения START A. Кроме того, умеренное или выраженное уплотнение груди, телеангиэкзазия и отек груди были менее встречающимися эффектами нормальных тканей в группе 39 Гр, чем в группе 50 Гр [13].

Исследование START B было направлено на обеспечение надежной доказательной основы для клинических применений лучевой терапии молочной железы путем сравнения широко используемой программы ГФ 40 Гр / 15 фракций в течение 3 недель с СФ. По первичной конечной точке локорегионального рецидива не было различий между двумя группами лечения. Для нормальных тканей поздние реакции, такие как уменьшение размера груди, телеангиэкзазия и отек груди, наблюдались намного реже в группе ГФ, чем в группе СФ [13].

Наконец, канадское исследование сравнило режимы ГФ 42,5 Гр / 16 фракций с СФ. Через 10 лет не было различий в количестве кумулятивных локальных реци-

дивов между двумя схемами фракционирования [14]. Местный рецидив составлял 6,7% в группе СФ и 6,2% в группе ГФ. Что касается косметического результата, то 71,3% пациентов в группе СФ и 69,8% пациентов в группе ГФ имели хороший или отличный косметический результат без статистически значимых различий.

#### *Рекомендации ASTRO*

Отчеты о первоначальных испытаниях подтверждают безопасность и эффективность ГФ. В ответ на это, Американское общество терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) в 2011 году опубликовало научно-обоснованное руководство по фракционированию доз для лучевой терапии молочной железы [6]. В данном руководстве указано, что группа достигла консенсуса в проведении ГФ пациентам, которые соответствуют всем следующим критериям: возраст старше 50 лет, стадия заболевания T1-2N0, отсутствие химиотерапии и доза центральной оси от 93% до 107 %. Рекомендуемые схемы фракционирования: 42,5 Гр на 16 фракций, как в канадском испытании, 41,6 Гр на 13 фракций за 5 недель, как в START A, и 40 Гр за 15 фракций за 3 недели, как в START B. Используемые дозы ГФ в исследовании RMH/GOC, по сравнению с группой 50 Гр, не рекомендовались, потому что группа 42,9 Гр давала чрезмерную токсичность, а группа 39 Гр приводила к более высокому риску развития ипилатеральной опухоли молочной железы. Эти рекомендации относительно консервативны. В руководстве говорится, что «в отношении других пациентов рабочая группа не смогла прийти к соглашению ни за, ни против использования ГФ, что, тем не менее, не следует интерпретировать как противопоказание к его применению» [6].

Хотя впоследствии количество доказательств в пользу ГФ значительно увеличилось, уровень использование ГФ у подходящих по критериям пациентов все же оставался низким [15-17]. Исследования показывают, что почти три четверти соответствующих решений принимались практикующими врачами-радиологами и онкологами, а не пациентами [18]. В связи с чем в 2018 году ASTRO, собрав еще больше новых результатов из различных рандомизированных исследований и сравнив их с имеющимися данными, опубликовали новое научно-обоснованное руководство [7]. Новое руководство ASTRO содержит рекомендации не только по поводу фракционирования дозы облучения, но и касательно планирования и проведения лечения. Предполагается что, множественность вариантов лечения будет уменьшена, а решения будут приниматься более индивидуализированно на основании различных факторов опухоли, анатомических особенностей и предпочтений пациентов. Сравнение критериев, подходящих под проведение ГФ, в руководствах ASTRO 2011 и 2018 гг., представлено в Таблице 2.

**Таблица 2 – Пациенты, для которых консенсус поддерживает использование гипофракционированного облучения всей груди: сравнение рекомендаций ASTRO 2011 и 2018 гг.**

Фактор	Руководство 2011	Руководство 2018
Возраст	≥50 лет	Любой
Степень заболевания	T1-2N0	Любая степень при условии намерения лечить всю грудь без дополнительного поля для покрытия регионарных лимфатических узлов
Химиотерапия	Нет	Любая химиотерапия
Однородность дозы	±7% по центральной оси	Объем ткани молочной железы, получающей 105% от назначеннной дозы, следует минимизировать независимо от фракционирования дозы

Таким образом, для женщин с инвазивным РМЖ, которые проходят лучевую терапию молочной железы с включением или без области подмышечной впадины, соответствующей 1-му уровню лимфатических узлов, предпочтительной схемой фракционирования дозы является ГФ до дозы 40 Гр в 15 фракциях или 42,5 Гр в 16 фракциях. Консенсус был достигнут в отношении дополнительного облучения ложа опухоли для пациентов с инвазивным раком груди, которые соответствуют любым из следующих критерий: возраст  $\leq 50$  лет с любой стадией опухолевого процесса, возраст от 51 до 70 лет с высокой стадией опухолевого процесса или положительными краями резекции. Дополнительное облучение ложа опухоли может использоваться для пациентов с протоковой карциномой *in situ*, которые соответствуют любому из следующих критериев: возраст  $\leq 50$  лет, близкие к положительным ( $<2$  мм) или положительные края. В остальных случаях решение сильно зависит от предпочтений и ценностей пациента. При планировании, объем ткани молочной железы, получающей  $>105\%$  от предписанной дозы, должен быть минимизирован, а ложе опухоли очерчено таким образом, чтобы охватить не менее 95% установленной дозы. Доза для сердца, контраполатеральной части груди, легких и других нормальных тканей должны быть сведены к минимуму.

При этом стоит отметить, что Руководство поощряет должным образом индивидуализированное совместное принятие решений врачами и пациентами. Ничто не должно толковаться как строгое или отменяющее надлежащим образом информированные извещенные суждения отдельных врачей и пациентов. Следовательно, рабочая группа не рекомендует использовать какие-либо критерии качества, требующие 100% использования ГФ даже у пациентов с абсолютными показаниями к проведению ГФ, поскольку можно ожидать, что распределение разумных ценностей и предпочтений пациента приведет к ориентированному на пациента выбору условного фракционирования у определенной доли пациентов.

#### Показания помимо рекомендаций

##### 1. Возраст.

Молодой возраст является фактором риска развития местного РМЖ [19]. Однако в ключевых рандомизированных исследованиях ГФ, только 21-30% пациентов были моложе 50 лет. Анализ подгрупп в канадском исследовании показал, что влияние схемы фракционирования на развитие ипсолатеральной опухоли молочной железы не отличается независимо от возраста. Более того, в 10-летних результатах исследования START, которые были опубликованы после рекомендаций ASTRO, пациенты более молодого возраста предпочитают ГФ с точки зрения местно-регионального рецидива [13]. Это оправдывает последствия ГФ для пациентов в возрасте до 50 лет.

##### 2. Протоковая карцинома *in situ* (DCIS).

Пациенты с DCIS не были включены в основные исследования. Однако для подтверждения эффективности и безопасности ГФ у пациентов с DCIS сейчас проводится рандомизированное исследование [20]. Кроме того, существует большое количество ретроспективных данных и метаанализов, не обнаруживающих различий в локальном рецидиве между ГФ и СФ [21, 22].

При DCIS ГФ навряд-ли приведет к ухудшению контроля над опухолью или к обострению побочных эффектов по сравнению с СФ [23]. Поэтому пациентам может быть предложено ГФ в качестве альтернативы.

#### 3. Степень заболевания.

В канадском исследовании анализ подгрупп показал, что ГФ менее эффективно для высоко-злокачественных опухолей, чем для низко-злокачественных [14]. Однако результаты 10-летнего наблюдения в исследовании START A и B не показали, что эффект лечения значительно различался в зависимости от степени тяжести [13]. Это можно объяснить тем фактом, что дополнительное облучение опухолевого ложа в канадском исследовании не было разрешено, в то время как 61% и 39% пациентов подвергались дополнительному облучению опухолевого ложа по 10 Гр / 5 фракций, соответственно, в исследованиях START A и B. Другое объяснение связано с тем, что канадское исследование изначально применяло рейтинговую систему Шарфа-Блума-Ричардсона (SBR). Эта система была заменена более успешной системой оценивания Ноттингема. После оценки с использованием рейтинговой системы Ноттингема не было обнаружено никакой связи между стадией опухоли и методом лучевой терапии, полученной по поводу местного рецидива [24]. Более того, существует популяционное когортное исследование, в котором показано отсутствие неблагоприятных результатов ГФ у пациентов с раком груди 3-й стадии [25].

#### 4. Облучение региональных лимфатических узлов.

Только 21%, 14%, 7% и 0% пациентов получали регионарное узловое облучение в исследованиях RMH/GOC, START A, START B и в канадском исследовании соответственно. Хотя только у 1 из 750 пациентов в группе 41,6 Гр/13 фракций в исследовании START A развилась плечевая плексопатия [11] и не было существенной разницы в затруднении подвижности плечевого сустава или отека руки между группами ГФ и СФ в испытаниях START A и B [13]. Дальнейшее наблюдение после ГФ-облучения всей груди в обоих испытаниях START было признано недостаточным, чтобы исключить столь позднюю токсичность. Однако было также и несколько ретроспективных данных, которые подтверждали использование ГФ для облучения регионарных лимфатических узлов. Основываясь на обзоре литературы Galecki и др. [26], риск плечевой плексопатии из-за применения облучения составил менее 1% при использовании режимов дозирования на фракцию от 2,2 до 2,5 Гр при СОД 34-40 Гр. Сейчас опубликованные данные подтверждают осуществимость ГФ лучевой терапии регионарных лимфоузлов и необходимость проспективного рандомизированного исследования, посвященного клиническим результатам и токсичности по сравнению с СФ [27]. Согласно предписаниям руководства NCCN 2021 года, доза облучения должна составлять 45-50,4 Гр/25-28 фракций на зоны регионарных лимфоузлов [8]. Дополнительное облучение области регионарных лимфатических узлов может быть выполнено для облучения тех лимфоузлов, которые сильно поражены либо увеличены (внутренние молочные или ключевые лимфоузлы), и не подвергались хирургическому вмешательству.

### 5. Химиотерапия.

В ключевых рандомизированных исследованиях от 11% до 35% пациентов получали химиотерапию. Схемы химиотерапии, которые содержали антрациклин и таксан, были использованы у 25% и 1% пациентов в исследовании «START A», и у 13% и 0,4% пациентов в исследовании «START B», соответственно [11, 12]. При проведении химиотерапии с использованием антрациклина главной проблемой является сердечная токсичность. Показатели риска токсичности нормальных тканей существенно не различались независимо от применения химиотерапии при анализе результатов канадского исследования и исследований START A и B [13, 14]. Хотя текущие данные последующего наблюдения относительно кратки, учитывая позднюю сердечную токсичность, радиологическое рассмотрение ГФ, которое будет рассмотрено позже подробнее, а также существующие методы доставки излучения, такие, как интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT), могут сэкономить значительное количество полученной сердцем дозы облучения.

### 6. Дополнительное облучение ложа опухоли (boost).

Что касается дополнительного облучения ложа опухоли, то 75% пациентов получали 14 Гр за 7 фракций в исследованиях RMH/GOC и 61% и 39% – 10 Гр за 5 фракций в исследованиях START A и B, соответственно, в то время как в канадском исследовании не проводилось дополнительное облучение опухолевого ложа. В руководстве ASTRO говорится: «рабочая группа признала, что нецелесообразно использовать только ГФ (без дополнительного облучения), когда предполагается, что показано дополнительное облучение опухолевого ложа. Оптимальный режим дозирования для использования дополнительного облучения в сочетании с ГФ не определены.» Однако метаанализы RMH/GOC, START A и START B показали, что при умеренных или тяжелых побочных эффектах со стороны нормальных тканей грудной клетки, оцененных врачом, группы, применяющие ГФ, показали значительно более положительные результаты независимо от применения дополнительно-

го облучения опухолевого ложа. Примечательно, что руководство ASTRO было опубликовано в 2011 году, до того, как эти самые последние данные были получены [13]. Kim и авторы [28] сообщили о результатах исследования фазы II ГФ в виде 39 Гр/13 фракций по 3 Гр на всю грудь один раз в день в течение 5 последовательных рабочих дней, и 9 Гр/3 последовательные фракции по 3 Гр на область после лампэктомии, общей продолжительностью 3,2 недели. Они сообщили о превосходном контроле над заболеванием и умеренно переносимой токсичности со стороны кожи у пациентов с РМЖ ранней стадии. В руководстве NCCN 2021 года говорится, что «дополнительное облучение опухолевого ложа рекомендуется пациентам с высоким риском рецидива. Типичные бустерные режимы дозирования составляют 10-16 Гр/4-8 фракций» [8].

### Радиобиологическое объяснение

Радиобиологическое обоснование ГФ основано на представлении о том, что если  $\alpha/\beta$  опухоли эквивалентен  $\alpha/\beta$  нормальной ткани, подвергшейся облучению, то фракции с высокой дозой облучения будут более эффективными, не нанося вреда нормальной ткани молочной железы.

Как упоминалось ранее, важным достижением в испытаниях RMH/GOC и START A является возможность оценки восприимчивости к фракционированию;  $\alpha/\beta$  опухоли молочной железы и нормальной ткани. Эти значения могут изменяться в зависимости от результатов измерений и времени наблюдения, как указано в таблице 3. Помимо работы RMH/GOC, Yarnold и авторы [9] сообщили, что  $\alpha/\beta$  составляет 4,0 для местного контроля и 3,6 для побочных эффектов. После 5 лет исследования START A метаанализ RMH/GOC и START A показал, что скорректированные оценки значений  $\alpha/\beta$  составляли 4,6 Гр для контроля опухоли и 3,4 Гр для поздних изменений внешнего вида груди (фотографически) [11]. Наконец, метаанализ исследований RMH/GOC и START A после 10 лет результатов исследования START дал скорректированное значение  $\alpha/\beta$  3,5 Гр для локорегионального рецидива [13] и 3,1 Гр для побочных эффектов [29].

**Таблица 3 – Оценка  $\alpha/\beta$  (Гр) в исследованиях RMH/GOC и START A**

Результаты	RMH/GOC (10 лет)		Метаанализ RMH/GOC и START A (5 лет)		START A (10 лет)		Метаанализ RMH/GOC и START A (10 лет)	
ЛР или ЛРР	4.0		4.1 (4.6)		4.0 (скорректировано)		3.5	
Токсичность со стороны нормальных тканей	Внешний вид груди (любые изменения) Уменьшение размера груди Уплотнение груди Телеангидроз Отек груди	3.6 4.7 3.1 5.1 2.3	Внешний вид груди (любые изменения)	3.6 (3.4)	Уменьшение размера груди Уплотнение груди Телеангидроз Отек груди	3.5	Побочные эффекты Yarnold и авторы [29]	3.1

Примечания: ЛРР – локорегионарный рецидив; ЛР – локальный рецидив.

Другим важным аспектом воздействия ГФ является то, что общая доза облучения в ГФ, рассчитанная в EQD2, несколько меньше чем при СФ. Yarnold и авторы [30] отметили, что кривая токсичности со стороны нормальных тканей на графике доза-ответ должна быть круче контрольной кривой субклинической опухоли молочной железы, исходя из того, что местный контроль

будет составлять около 70% без воздействия радиации, в то время как токсичность со стороны нормальных тканей будет равна нулю без использования радиации. В результате это приводит к незначительному снижению общей дозы, а также позволяет значительно снизить токсичность для нормальных тканей при приемлемой стабилизации местного контроля (Рисунок 1).

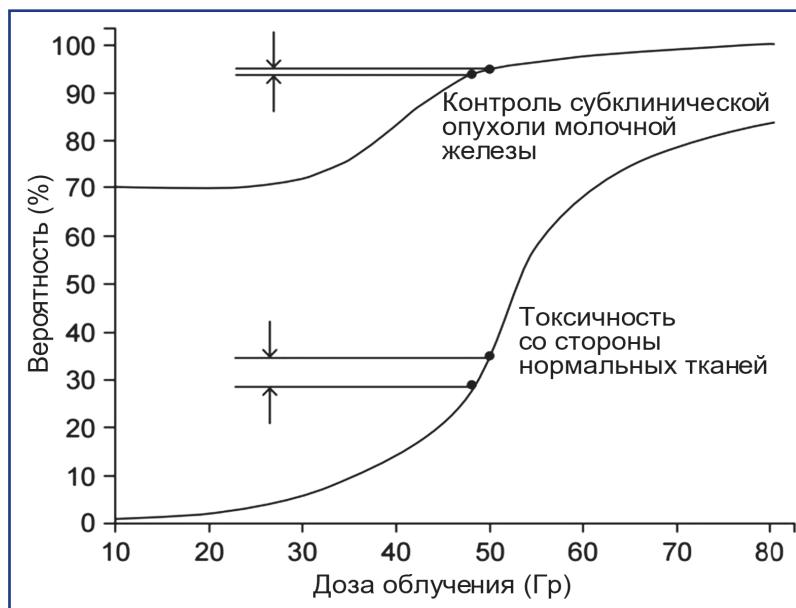


Рисунок 1 – Доза-ответ для контроля субклинической опухоли молочной железы и токсичности со стороны нормальных тканей [30]

Главной проблемой при применении высоких доз за фракцию является кардиотоксичность. Вопреки распространенному мнению о пагубном воздействии ГФ на сердце, стоит помнить, что EQD2 в ГФ режиме мягче для сердца, чем СФ режим, даже если рассматривать  $\alpha/\beta$  сердца как экстремальное значение ( $\alpha/\beta=1$ ). При ГФ режиме канадского исследования (42,5 Гр/16 фракций), средняя доза EQD2 для сердца имеет меньшее значение, чем при СФ [31].

В то время как ключевые исследования были сосредоточены на выявлении поздних реакций со стороны нормальных тканей на высокие дозы за фракцию, были опубликованы отчеты касательно острой реакции из-за применения режима ГФ [32-34]. Поскольку общая доза ГФ немного ниже, чем при обычном режиме облучения, ожидается значительное снижение острой кожной реакции с учетом более высокого значения  $\alpha/\beta$  для острой кожной реакции. Как и ожидалось, Jagsi и авторы [33] сообщили, что пациенты, проходившие ГФ, имели более низкую кожную реакцию, оцененную врачом, а также боль, жжение, отек и усталость, о которых сообщали сами пациенты. Shaitelman и авторы [34] также сообщили о снижении показателей острого токсического воздействия и улучшении качества жизни пациентов впоследствии ГФ. Эти исследования подтвердили, что ГФ обеспечивает пациентам большее удобство (благодаря более короткой программе лечения) и уменьшает количество случаев острого дерматита и боли, что в конечном итоге улучшает качество жизни.

#### Обсуждение:

##### Дальнейшее изучение вопроса

Вопрос об эффективности и безопасности применения режима ГФ до сих пор широко изучаем. Исследование SUPREMO является открытым международным рандомизированным контролируемым исследованием, в котором исследуются последствия различных схем лучевой терапии после мастэктомии [35]. Женщины в возрасте 18 лет и старше с РМЖ промежуточного риска (определяется как pT1-2N1;

pT3N0; либо pT2N0, также III стадия либо с лимфоваскулярной инвазией), подвергшиеся мастэктомии и, при наличии положительных лимфатических узлов, операции на область подмышечной впадины, распределенные случайным образом (1:1), получали лучевую терапию грудной клетки (50 Гр/25 фракций или радиобиологически эквивалентную дозу 45 Гр/20 фракций или 40 Гр/15 фракций) или без лучевой терапии. Со-гласно промежуточным данным, лучевая терапия после удаления молочной железы приводила к большому количеству местных (в грудной клетке) симптомов в течение 2 лет после рандомизации по сравнению с отсутствием лучевой терапии, но разница между группами была небольшой. В ожидании результатов выживания (первичная конечная точка исследования), эти данные будут использоваться для принятия общих решений.

Рассмотрение вопроса лучевой терапии после мастэктомии

Согласно имеющимся данным, постмастэктомическое ГФ не уступает СФ и имеет аналогичную токсичность для пациентов с РМЖ высокого риска при кратковременном наблюдении. Метаанализ и систематический обзор Liu и авторов [36] включали 25 клинических испытаний с участием 3871 пациента после мастэктомии с РМЖ. Они пришли к выводу, что ГФ лучевая терапия существенно не отличается эффективностью и токсичностью по сравнению с традиционной лучевой терапией у этой популяции пациентов, подчеркивая необходимость проведения более крупных рандомизированных контролируемых исследований. Однако данные о безопасности ГФ у пациентов с реконструкцией груди остаются ограниченными. В идеале ожидается, что ГФ минимизирует частоту осложнений без ущерба для внешнего вида. По мере увеличения проведения реконструкции груди особенно важно понимать взаимосвязь между режимом лучевой терапии и результатами реконструкции. В настоящее время проводится исследование

Alliance A221505 (RT CHARM: рандомизированное исследование фазы III ГФ облучения после мастэктомии с реконструкцией груди), в котором изучаются клинические случаи пациентов, перенесших мастэктомию с немедленной или отсроченной реконструкцией, и в последствии прошедших ГФ (42,56 Гр/16 фракций) или СФ (50 Гр/25 фракций).

**Заключение:** Гипофракционированное облучение всей груди доказало свою эффективность и безопасность, а также показывает даже лучшую позднюю или острую лучевую токсичность при лечении РМЖ на ранних стадиях. В нынешний период, когда основной нагрузкой на систему здравоохранения является пандемия COVID-19, рассмотрение режима ГФ является очень актуальным, так как данный метод лучевой терапии не только является более комфортным для пациентов, но и приносит значительную пользу в плане экономии. Однако отсутствие конкретных данных по данному вопросу требуют проведения в дальнейшей перспективе исследований экономической эффективности данного способа для получения более точной картины. На наш взгляд, гипофракционированное облучение всей груди может стать новым стандартом проведения лучевой терапии на ранних стадиях после органосохраняющей операции.

#### Список использованных источников:

1. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год: статистические и аналитические материалы / под ред. Д.Р. Кайдаровой / Душимова З.Д., О.В. Шатковская, Б.Т. Онгарбаев, Г.Т. Сейсенбаева, А.Е.Ажмагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова, И.К. Лаврентьева, М.С. Саги. – Алматы, 2020. – 370 с. [Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod red. D.R.Kajdarovoj / Dushimova Z.D., O.V. Shatkovskaya, B.T. Ongarbaev, G.T. Sejsenbaeva, A.E.Azhmagambetova, A.Zh. Zhylkajdarova, I.K. Lavrent'eva, M.S. Sagi. – Almaty, 2020. – 370 s. (in Russian)]. ISBN 978-601-7548-11-7;
2. Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M., Banfi A., Clemente C., DeLena M., Gallus G., Greco M., Luini A., Marubini E., Muscolino G., Rilke F., Salvadori B., Zecchini A., Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast // N. Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 305(1). – P. 6-11. <https://doi.org/10.1056/nejm198107023050102>;
3. Fisher B., Bauer M., Margolese R., Poisson R., Pilch Y., Redmond C., Fisher E., Wolmark N., Deutsch M., Montague E. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in breast cancer treatment // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312(11). – P. 665-673.
4. <https://doi.org/10.1056/nejm198503143121101>;
5. Fisher C.M., Rabinovitch R. Review Frontiers in radiotherapy for early-stage invasive breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32(26). – P. 2894-2901. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.1184>;
6. Столбовой А.В., Залиялов И.Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – №6. – С. 88-96 [Stolbovoj A.V., Zalyalov I.F. Radiobiologicheskie modeli i klinicheskaya radiacionnaya onkologiya // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. – 2016. – №6. – S. 88-96 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165688-96>;
7. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., McCormick B., McQueen J.R., Pierce L.J., Powell S.N., Recht A., Taghian A.G., Vicini F.A., White J.R., Haffty B.G. Review Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol. 81(1). – P. 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042>
8. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R., Freedman G., Haffty B., Hahn C., Halberg F., Hoffman K., Horst K., Moran J., Patton C., Perlmutter J., Warren L., Whelan T., Wright J.L., Jaggi R. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // Pract. Radiat. Oncol. – 2018. – Vol. 8(3). – P. 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>;
9. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 8. – Edition 2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf). 20.12.2021;
10. Yarnold J., Ashton A., Bliss J., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S., Owen R. 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. – Vol. 75(1). – P. 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.01.005>;
11. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S.M., Yarnold J.R. 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. – Vol. 7(6). – P. 467-471. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70699-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70699-4);
12. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., Bliss J.M., Brown J., Dewar J.A., Dobbs H.J., Haviland J.S., Hoskin P.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Morgan D.A., Owen J.R., Simmons S., Sumo G., Sydenham M.A., Venables K., Yarnold J.R. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial // Lancet Oncol. (London, England). – 2008. – Vol. 9(4). – P. 331-341. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9);
13. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., Bliss J.M., Brown J., Dewar J.A., Dobbs H.J., Haviland J.S., Hoskin P.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Morgan D.A., Owen J.R., Simmons S., Sumo G., Sydenham M.A., Venables K., Yarnold J.R. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial // Lancet (London, England). – 2008. – Vol. 371(9618). – P. 1098-1107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60348-7);
14. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., Dobbs H.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Simmons S., Sydenham M.A., Venables K., Bliss J.M., Yarnold J.R., START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14(11). – P. 1086-1094. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70386-3);
15. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., Shelley W., Grimard L., Bowen J.,

- Lukka H., Perera F., Fyles A., Schneider K., Gulavita S., Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362(6). – P. 513-520. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906260>;
16. Bekelman J.E., Sylwestrzak G., Barron J., Liu J., Epstein A.J., Freedman G., Malin J., Emanuel E.J. Uptake and costs of hypofractionated vs conventional whole-breast irradiation after breast-conserving surgery in the United States, 2008-2013 // JAMA. – 2014. – Vol. 312(23). – P. 2542-2550. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16616>;
17. Wang E.H., Mougalian S.S., Soullos P.R., Rutter C.E., Evans S.B., Haffty B.G., Gross C.P., Yu J.B. Adoption of hypofractionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: A National Cancer Data Base analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 90(5). – P. 993-1000. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.038>;
18. Jaggi R., Falchook A.D., Hendrix L.H., Curry H., Chen R.C. Adoption of hypofractionated radiation therapy for breast cancer after the publication of randomized trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 90(5). – P. 1001-1009. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.032>;
19. Jaggi R., Griffith K.A., Heimbigner D., et al. Choosing wisely? Patterns and correlates of the use of hypofractionated whole-breast radiation therapy in the state of Michigan // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 90(5). – P. 1010-1016. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.027>;
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: a meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials // Lancet. – 2011. – Vol. 378(9804). – P. 1707-1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2);
21. Trans Tasman Radiation Oncology Group. Radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast (DCIS) [Database] // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470236. 13.12.2021;
22. Lalani N., Paszat L., Sutradhar R., Thiruchelvam D., Nofech-Mozes S., Hanna W., Slodkowska E., Done S.J., Miller N., Youngson B., Tuck A., Sengupta S., Elavathil L., Chang M.C., Jani P.A., Bonin M., Rakovitch E. Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma *in situ* of the breast // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 90(5). – P. 1017-1024. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.026>;
23. Nilsson C., Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies // Radiother. Oncol. – 2015. – Vol. 114(1). – P. 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.001>;
24. Mowery Y.M., Blitzblau R.C. Whole-breast radiation therapy: the long and short of it // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol. 90(5). – P. 990-992. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.028>
25. Bane A.L., Whelan T.J., Pond G.R., Parpia S., Gohla G., Fyles A.W., Pignol J.P., Pritchard K.I., Chambers S., Levine M.N. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. // Ann Oncol. – 2014 – Vol. 25(5). – P. 992-998. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu090>
26. Herbert C., Nichol A., Olivotto I., Weir L., Woods R., Speers C., Truong P., Tyldesley S. The impact of hypofractionated whole-breast radiotherapy on local relapse in patients with Grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 82(5). – P. 2086-2092. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.055>;
27. Gałecki J., Hitler-Grzenkowicz J., Grudzień-Kowalska M., Michalska T., Załucki W. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer – a review // Acta Oncol. – 2006. – Vol. 45(3). – P. 280-284. <https://doi.org/10.1080/02841860500371907>;
28. Badiyan S.N., Shah C., Arthur D., Khan A.J., Freedman G., Poppe M.M., Vicini F.A. Hypofractionated regional nodal irradiation for breast cancer: examining the data and potential for future studies // Radiother. Oncol. – 2014. – Vol. 110(1). – P. 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.12.006>;
29. Kim J.Y., Jung S.Y., Lee S., Kang H.S., Lee E.S., Park I.H., Lee K.S., Ro J., Lee N.K., Shin K.H. Phase 2 trial of accelerated, hypofractionated whole-breast irradiation of 39 Gy in 13 fractions followed by a tumor bed boost sequentially delivering 9 Gy in 3 fractions in early-stage breast cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2013. – Vol. 87(5). – P. 1037-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.09.019>;
30. Yarnold J. Hypofractionation, rationale, current status and future directions // In: ASTRO's 56th Annual Meeting; 2014 Sep 14-17; San Francisco, CA. – Fairfax, VA. 2014. [https://www.astro.org/uploadedFiles/Main\\_Site/Meetings\\_and\\_Events/2014\\_Annual\\_Meeting/Meeting\\_Program/Final%20Program\\_2.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Meetings_and_Events/2014_Annual_Meeting/Meeting_Program/Final%20Program_2.pdf);
31. Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C., Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol. 79(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.035>;
32. Appelt A.L., Vogelius I.R., Bentzen S.M. Modern hypofractionation schedules for tangential whole-breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). – 2013. – Vol. 25(3). – P. 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.07.012>;
33. Tanguturi S.K., Bellon J.R. Hypofractionation for early-stage breast cancer: no more excuses // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1(7). – P. 941-942. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2605>;
34. Jaggi R., Griffith K.A., Boike T.P., Walker E., Nurushov T., Grills I.S., Moran J.M., Feng M., Hayman J., Pierce L.J. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule: a comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1(7). – P. 918-930. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2590>;
35. Shaitelman S.F., Schlembach P.J., Arzu I., Ballo M., Bloom E.S., Buchholz D., Chronowski G.M., Dvorak T., Grade E., Hoffman K.E., Kelly P., Ludwig M., Perkins G.H., Reed V., Shah S., Stauder M.C., Strom E.A., Tereffe W., Woodward W.A., Ensor J., Baumann D., Thompson A.M., Amaya D., Davis T., Guerra W., Hamblin L., Hortobagyi G., Hunt K.K., Buchholz T.A., Smith B.D. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1(7). – P. 931-941. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2666>;
36. Velikova G., Williams L., Willis S., Dixon J.M., Lancaster J., Hatton M., Clarke J., Kunkler I.H., Russell N., MRC & COLLABORATORS, Alhasso A., Adamson D., Algurafi

H., Allerton R., Anandadas C., Bahl A., Barracough L., Barrett-Lee P., Yuille F. *Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomized controlled trial* // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19(11). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30515-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30515-1);

37. Liu L., Yang Y., Guo Q., Ren B., Peng Q., Zou L., Zhu Y., Tian Y. *Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: A meta-analysis and systematic review* // Radiat. Oncol. – 2020. – Vol. 15. – No. 17(2020). <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-020-1463-1#citeas>.

## ТҮЖЫРЫМ

С.А. Копочкина<sup>1</sup>, А.Д. Савхатова<sup>2</sup>, М.Д. Зекебаев<sup>2</sup>,  
Д.Е. Чен<sup>1</sup>, Э.Р. Давлетгильдеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» ҚЕАҚ,  
Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

## COVID-19 пандемия аясындағы сүт безі жергілікті ісігінің сәулелі терапиясының интенсификациясы

Әзірлігі: Қазақстан Республикасында сүт безі қатерлі ісігі 14,5% үлес салмакшын (2019 жылы – 15,2%) екі жыныс бойынша халық арасында қатерлі ісік ауруларының құрылымында бірінші орынға ие. Бұл жағдай 2004 жылдан бері тұрақты, сонымен қатар, сүт безі қатерлі ісігі әйелдер онкопатологиясы құрылымында бірінші орында және үнемі осы позицияның иеленеді – 44,3‰ (2019 жылы – 51,6‰). 1980 жылдардың басында сүт безі қатерді ісігіне байланысты мамандандырылған көмек көрсетуу стандарттары ретінде сәулелік терапия қолданылды. COVID-19 пандемиясының аясында бізге денсаулық сақтау саласындағы қорларды қайтадан үйімдастыру үшін басты басымдықтарды анықтау қажеттілігі, сонымен қатар радиациялық әдіс тиімділігінің экономикалық және клиникалық тенденциялары мәселелі туындауды. Бұл әдебиет шолу негізгі рандомизирленген сынақтардың нәтижелерін талдау, сүт безі қатерлі ісігін сәулелік емдеудің гипофракцияланған және стандартты фракциялық режимиңдерден кейінгі нәтижелерін салыстыруға бағытталған.

Зерттеу мақсаты: Негізгі рандомизирленген сынақтардың нәтижелерін талдау және стандарттың ішінде гипофракциялық (ГФ) және стандартты фракциялық (СФ) режимдеріндегі сәулелік терапияның сүт безі қатерлі ісігін емдеуде нәтижелерін салыстыру.

Әдістер: Осы әдебиет шолуда біз сәулелік терапияның гипофракциялық режимиңе бағытталған негізгі рандомизирленген зерттеулердің нәтижелерін, қатысқан пациенттердің Америкалық терапиялық радиология және онкология қоғамының (ASTRO) әдістемелеріне сәйкес адекватты іріктелуіне мүкият назар аудара отырып, гипофракциялаудың клиникалық практикаға енүіне байланысты оның радиобиологиялық аспекттеріне мән белгілі қарастырылды. Зерттеуге қажетті материалдардың іздеу «PubMed» дәлелді медицина дерекөрінің 2000-2021 жж аралығында, «радиотерапия», «сүт безі қатерлі ісігі», «дозаны гипофракциялау» кілт сөздерін қолдана отырып жүзеге асырылды. Зерттеуге қосу критерийлеріне T1-3, N0-1 сатыларындағы сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған, сәулелік терапияның стандарттығы фракциялау немесе гипофракциялау режимдерінде өткен, кез келген жастағы пациенттер қатысқан негізгі рандомизирленген зерттеулердің деректері сәйкес келді.

Нәтижелер: Негізгі рандомизирленген зерттеулердің нәтижелері бойынша гипофракцияланған режим қалыпты тіндерде болатын кеш әсер бойынша стандарттығы режимнен ерекшеленбейді және сонымен бірге онкологиялық процессті жақсы бақылауға қол жеткізіледі.

Қорытынды: ГФ өзінің тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеді, сонымен қатар ерте кезеңдегі сүт безі қатерлі ісігін емдеуде кеш және/немесе жедел сәулелік уйыттылық бойынша одан да жақсы көрсеткіштеге ие және болашақта сүт безін сактатының хирургиялық операциядан кейінгі ерте кезеңдердегі сәулелік терапияның жаңа стандартты болуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** радиотерапия, сүт безі ісігі, дозаны гипофракциялау.

**Прозрачность исследования –** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов –** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Чен Д.Е.; научный дизайн – Давлетгильдеев Э.Р.; исполнение заявленного научного исследования – Копочкина С.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Зекебаев М.Д.; создание научной статьи – Савхатова А.Д.

**Информация об авторах:**

Копочкина Сабина Асхатқызы (корреспондирующий автор) – врач-резидент лучевой терапии 1-го года, Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Валиханова, 84/51, e-mail: sabina.kopochkina@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-6177>;

Чен Дмитрий Евгеньевич – врач-резидент лучевой терапии 1-го года, e-mail: fan.mu.97@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-3434>; Давлетгильдеев Эльдар Рашидович – врач-резидент лучевой терапии 1-го года, e-mail: davl.eldar@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8084-936X>;

Зекебаев Мирас Даңсекалиевич – врач-лучевой терапевт отделения ДСЛТ КазНИИОиР, e-mail: zekebaev\_miras@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2111-5029>;

Савхатова Акмарал Досполовна – канд. мед. наук, врач-лучевой терапевт, заведующая отделением ДСЛТ КазНИИОиР, e-mail: akma\_s10@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3942-480X>.

## ABSTRACT

S.A. Kopochkina<sup>1</sup>, A.D. Savkhatova<sup>2</sup>, M.D. Zekebaev<sup>2</sup>, D.E. Chen<sup>1</sup>, E.R. Davletgildeyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University NAO, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Kazakh Institute of Oncology and Radiology JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

## Intensification of radiation therapy for localized breast cancer in the settings of the COVID-19 pandemic: A literature review

**Relevance:** Since 2004, breast cancer steadily ranks first in the structure of the incidence of malignant neoplasms in the Republic of Kazakhstan in both sexes. In 2020, its share was 14.5% (vs. 15.2% in 2019). Breast cancer also constantly ranks first in the structure of female cancer incidence, with 44.3‰ in 2020 (vs. 51.6‰ in 2019). In the early 1980s, radiation therapy was a standard specialized treatment for breast cancer. The current realities of the COVID-19 pandemic require a reorganization of healthcare facilities to determine the priorities. It is also important to balance the economic and clinical efficacy of radiotherapy methods applied.

The study aimed to analyze the results of large randomized trials and compare breast cancer outcomes after hypofractionated and standard fractionation radiation treatment.

**Methods:** We reviewed the results of large randomized trials of hypofractionated radiation therapy, emphasizing adequate patient selection according to the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) guidelines. Radiobiological aspects of hypofractionation were considered due to its implementation in clinical practice. The research materials were obtained from the "PubMed" database of evidence-based medicine by the keywords "radiotherapy," "breast cancer," "hypofractionation dose" for the period 2000–2021. Large randomized trials involving patients of any age diagnosed with stages T1-3, N0-1 breast cancer, who underwent beam therapy in standard or hypofractionated mode, met the criteria for inclusion in this study.

**Results:** According to the results of large randomized trials, the hypofractionated regimen is similar to the standard regimen in terms of late effects on normal tissues and ensures good control over the oncological process.

**Conclusions:** Hypofractionation has proven effectiveness and safety and has lower late and/or acute radiation toxicity when treating early breast cancer. Hypofractionation can become a new standard of radiation therapy at early stages after breast-conserving surgery.

**Keywords:** radiotherapy, breast cancer, dose hypofractionation.