



© И.А. Акулова, Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, П.В. Криворотко,
Т.Т. Табагуа, А.С. Емельянов, Т.С. Яганова, С.В. Канаев, А.М. Беляев

Использование режимов умеренного и ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Irina A. Akulova, Zhanna V. Bryantseva, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Tatyana S. Yaganova, Sergey V. Kanaev, Alexey M. Belyaev

Clinical Results of Moderate and Ultrahypofractionated Postoperative Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Patients with Early Breast Cancer

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценить эффективность и безопасность режима ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения.

Материалы и методы. В сравнительный анализ умеренного- и ультра- гипофракционированных режимов облучения включено 194 больных РМЖ. У 90 женщин лечение проводилось за 5 ежедневных фракций (ПОД 5,2 Гр до СОД 26 Гр), у 104 женщин — лечение за 16 ежедневных фракций (2,66 Гр до СОД 42,56 Гр) с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли в СОД 10-16 Гр. Все больные получали лучевую терапию на линейных ускорителях True Beam (Varian) и Clinac (Varian) с энергией фотонов 6 или 10 МэВ. Частота локальных рецидивов рассчитывалась в соответствии с методом Kaplan – Meier. Для анализа косметического результата использовались данные динамического наблюдения и результаты телефонного опроса включенных в исследование больных с использованием русскоязычной версии анкеты BREAST-Q™ - Version 2.0.

Результаты. При использовании режима умеренного гипофракционирования дозы локальный пятилетний контроль достигнут в 96,2 % случаев, после облучения в режиме ультрагипофракционирования — в 97,8 % ($p = 0,259$). Анализ косметических результатов лечения показал наличие существенных различий в частоте гиперпигментации кожных покровов в зоне облучения: у 30 пациенток (33,3 %) после облучения в режиме ультрагипофракционирования дозы и только у 18 женщин (17,3 % случаев) — после использования умеренного гипофракционирования ($p = 0,01$). Частота и степень выраженности других «косметических» показателей, таких как выраженность телеангиоэктазий, сухости и раздражения кожи, интенсивности болевых ощущений, отека кожи, достоверно не отличались в обеих группах.

Выводы. Проведенный сравнительный анализ указывает на сопоставимую эффективность и безопасность режимов умеренного и ультрагипофракционирования дозы при послеоперационном облучении оставшихся тканей молоч-

Aim. To evaluate the efficacy and safety of ultrahypofractionated postoperative irradiation of remaining breast tissue following breast-conserving surgery.

Materials and methods. A comparative analysis of moderate- and ultra-hypofractionated postoperative irradiation for early-stage breast cancer was performed on 194 patients. For 90 women, the treatment consisted of five daily fractions of 5/2 Gy each, to a total dose of 26 Gy. In 104 women, postoperative irradiation consisted of 16 daily fractions of 2.66 Gy, to a total dose of 42.56 Gy, followed by additional irradiation of the tumor bed, with a total dose of 10–16 Gy. The frequency of local recurrences was calculated using the Kaplan–Meier method. Data from dynamic observation and the results of telephone surveys of the patients included in the study were analyzed to evaluate cosmetic outcomes using the Russian version of the BREAST-Q™ - Version 2.0 questionnaire.

Results. Local control was achieved for five years in 97.8 % of patients after ultrahypofractionated radiotherapy and in 96.2 % after moderate hypofractionation ($p = 0.259$). Analysis of cosmetic outcomes revealed a significant difference in the frequency of skin hyperpigmentation. It was observed in 30 patients (33.3 %) in the extreme hypofractionation group, compared to 18 patients (17.3 % of cases) who received moderately hypofractionated irradiation ($p = 0.01$). There was no significant difference in the frequency or severity of other 'cosmetic' indicators, such as telangiectasia severity, skin dryness and irritation, pain intensity and skin edema, between the two groups.

Conclusion. The comparative analysis indicates that moderate and extreme hypofractionation regimens are equally effective and safe for the postoperative irradiation of residual breast tissue, and they may be considered for inclusion in clinical guidelines.

ной железы. Облучение оставшихся тканей молочной железы в режиме ультрагипофракционирования может быть рекомендовано для включения в клинические рекомендации.

Ключевые слова: рак молочной железы; лучевая терапия; косметические результаты; ультрагипофракционирование

Для цитирования: Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Яганова Т.С., Канаев С.В., Беляев А.М. Использование режимов умеренного и ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2320

✉ Контакты: Акулова Ирина Александровна, Akulova_irina91@mail.ru

Keywords: breast cancer; radiotherapy; cosmetic outcomes; ultrahypofractionation

For Citation: Irina A. Akulova, Zhanna V. Bryantseva, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Tatyana S. Yaganova, Sergey V. Kanaev, Alexey M. Belyaev. Clinical results of moderate and ultrahypofractionated postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with early breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2320

Введение

На протяжении многих десятилетий стандартным режимом подведения дозы при проведении послеоперационной лучевой терапии у больных раком молочной железы (РМЖ) был режим 25 фракций по 2 Гр за фракцию на протяжении 5 нед. облучения («классическое фракционирование дозы»). За время широкого клинического использования классического фракционирования дозы были накоплены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого подхода к проведению лучевой терапии [1, 2]. Однако в связи с высокой длительностью лечения при использовании классического фракционирования дозы, низкой пропускной способностью радиотерапевтических отделений, неудобствами продолжительного лечения для больных, с конца прошлого века стали предприниматься попытки использования режимов облучения с более высокой дозой за фракцию (от 2,66 Гр до 6 Гр) и более короткой продолжительностью лучевой терапии. Многочисленные крупные проспективные многоцентровые рандомизированные исследования и метаанализы этих исследований показали сопоставимую эффективность и безопасность режимов классического и умеренно гипофракционированного (13-16 фракций по 2,66-3,3 Гр) облучения оставшихся тканей молочной железы или грудной стенки, в т. ч. при необходимости включения в объем облучения путей регионарного лимфооттока [3, 4, 5, 6]. Более того, отечественный и зарубежный опыт указывает на возможность безопасной замены классического фракционирования на умеренное гипофракционирование дозы при облучении больных РМЖ после выполнения реконструктивно-пластических вмешательств [7, 8]. На основании накопленного клинического опыта, варианты умеренного гипофракционирования дозы на сегодняшний день абсолютным большинством экспертов рассматриваются как стандартные режимы подведения дозы. Наиболее

востребованным оказался режим облучения в виде 15-16 фракций по 2,67-2,66 Гр [9].

Вместе с тем в настоящее время появились многообещающие данные, указывающие на то, что при проведении лучевой терапии на оставшуюся ткань молочной железы можно эффективно и безопасно использовать более жесткие режимы гипофракционирования дозы — 5 фракций по 5,2-6 Гр за фракцию [10, 11]. Одним из наиболее важных достоинств подобного ультрагипофракционирования дозы является трехкратное сокращение длительности курса лучевой терапии, значительное увеличение пропускной способности радиотерапевтического оборудования и снижение стоимости лечения, особенно при реализации современных высокотехнологичных вариантов лучевой терапии с контролем положения мишени на лечебном столе, облучении на задержке дыхания в фазу глубокого вдоха и т. д. [12, 13].

К сожалению, российский опыт применения ультрагипофракционирования дозы при послеоперационной лучевой терапии больных раком молочной железы крайне ограничен и в настоящее время не позволяет убедительно рекомендовать включение этого режима в клинические рекомендации, что и послужило основанием для проведения проспективного исследования эффективности и безопасности послеоперационного облучения оставшихся тканей молочной железы после органосохраняющих операций у больных старшей возрастной группы и сравнения полученных данных с опытом послеоперационной лучевой терапии в режимах классического фракционирования дозы.

Материалы и методы

В сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартного и ультра-гипофракционированного режимов послеоперационного облучения включено 194 больных с IA–IIВ стадиями РМЖ в возрасте от 37 до 88 лет, средний возраст — 62 года. Всем пациенткам проведено

органосохраняющее хирургическое лечение с удалением первичной опухоли молочной железы, ограниченной лимфодиссекцией или биопсией сигнальных лимфатических узлов. У всех больных, вошедших в исследование, при анализе патоморфологического материала определялся «чистый хирургический край» в области резекции первичной опухоли, а также было установлено отсутствие морфологических признаков поражения подмышечных/сигнальных лимфатических узлов. В связи с этим всем пациенткам в послеоперационном периоде планировалось проведение дистанционной лучевой терапии с облучением только оставшихся тканей прооперированной молочной железы.

С апреля 2020 г. после одобрения этическим комитетом (17.03.2020 г.) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится одноцентровое наблюдательное исследование, в рамках которого облучение оставшихся тканей молочной железы выполняется в режиме ультрагипофракционирования в виде 5 ежедневных фракций (с перерывом на выходные дни) по 5,2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 26 Гр. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли в СОД 10-16 Гр выполнено в 14 случаях. В период с 04.2020 до 12.2021 гг. в протокол было включено 90 женщин, которые составили исследовательскую группу.

В контрольной группе, состоящей из 104 пациенток, был проведен ретроспективный анализ результатов лучевой терапии, которая осуществлялась в период с 01.2018 по 04.2020 гг. В этой группе облучение выполнялось в режиме стандартного умеренного гипофракционирования дозы — 16 ежедневных фракций (5 фракций в нед.) по 2,66 Гр до СОД 42,56 Гр. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли в СОД 10-16 Гр проведено во всех случаях.

Технология топометрической подготовки, планирования и реализации дистанционной лучевой терапии в обеих группах не отличались. Во всех случаях облучение оставшейся ткани молочной железы было начато через 6-12 нед. после хирургического лечения или через 3 нед. после завершения химиотерапии. Топометрическая подготовка проводилась на виртуальном симуляторе с широкой апертурой гантри — компьютерном томографе Simens Definition. Пациентки располагались на плоской деке стола симулятора с использованием фиксирующих приспособлений Quest в положении «руки за головой». У больных с локализацией опухолевого процесса в левой молочной железе предлучевая подготовка и дальнейшее лечение осуществлялись в фазу глубокого вдоха на задержке дыхания (Deep Inspiration Breath Hold) под контролем системы «RPM Respiratory Gating» (Varian).

Топометрическое КТ сканирование проводилось с толщиной среза 1 мм с включением в объем сканирования молочной железы с отступом не менее 3 см в каудальном и краниальном направлениях, всего объема ипсилатерального легкого, сердца и коронарных сосудов. Основной технологией лучевой терапии в обеих группах было тангенциальное облучение или облучение методом «поле в поле».

Планирование лучевой терапии во всех случаях выполнялось на трехмерной планирующей системе Eclips (Varian). Оконтурирование мишени (оставшихся тканей молочной железы и ложа опухоли) осуществлялось в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями: верхняя граница — пальпируемый край молочной железы или нижний край грудино-ключичного сочленения, нижняя граница — субмаммарная складка, вентральная — на 5 мм глубже кожи, дорзальная — передняя грудная стенка, (большая грудная мышца, ребра и межреберные мышцы) медиальная — парастеральная линия (латеральнее от внутренних перфорантных сосудов), латеральная — срединная аксиллярная линия (кпереди от боковой грудной артерии). Оконтурирование основных органов риска (противоположная молочная железа, ипсилатеральное легкое, сердце и коронарные сосуды) выполнялось согласно клиническим рекомендациям ESTRO [14]. Формирование планируемого объема облучения (PTV) проводилось с помощью стандартного 5 мм отступа во всех направлениях или 7 мм отступ при планировании лечения в фазу глубокого вдоха на задержке дыхания (ЛТЗВ).

При выборе размера, направления и глубины радиационных полей учитывалась радиационная нагрузка на противоположную молочную железу, ипсилатеральное легкое, сердце и коронарные сосуды. При оптимизации дозиметрических планов использовались следующие параметры: 95 % от запланированной дозы должно покрывать 95 % PTV, 105 % от запланированной дозы должно покрывать менее 5 % объема PTV, 107 % от запланированной дозы должно покрывать менее 2 % объема PTV, максимально допустимая доза — менее 110 % от запланированной. При оценке радиационной нагрузки на критические органы для умеренного гипофракционирования объем ипсилатерального легкого, получающего 12,0 Гр, должен быть менее 15 %, объем сердца, получающего 2,0 Гр и 10,0 Гр, должен быть менее 30 % и 5 % соответственно. Для ультрагипофракционирования объем ипсилатерального легкого, получающего 8,0 Гр, должен быть менее 15 %. Объем сердца, получающего 1,5 Гр и 7,0 Гр, должен быть менее 30 % и 5 % соответственно. Максимальная доза на коронарные сосуды не более 10 Гр [11].

Все больные получали лучевую терапию на линейных ускорителях True Beam (Varian) и Clinac (Varian) с энергией фотонов 6 или 10 МэВ, снабженных мультилепестковыми коллиматорами и системой синхронизации облучения с дыханием. Во всех случаях осуществлялся контроль и коррекция положения мишени на столе линейного ускорителя: на первой укладке — с помощью КТ сканирования в kV конусном пучке, при последующих сеансах облучения — ортогональных kV снимков (ежедневно) и портальных снимков «из поля» (1 раз в 5 дней).

Эффективность различных режимов фракционирования дозы оценивалась путем сравнения показателей 5-летнего локального контроля. При расчете безрецидивной выживаемости рассчитывалось время от выполнения хирургического вмешательства до момента возникновения рецидива. Частота локальных рецидивов рассчитывалась в соответствии с методом Kaplan – Meier. Различия в показателях локального контроля между группами оценивались с помощью Logrank test. Сравнение клинических характеристик между анализируемыми группами выполнялось с помощью теста хи-квадрат или теста Фишера.

Для анализа косметического результата использовались данные динамического наблюдения и результаты телефонного опроса включенных в исследование больных. Опрос больных проводился в октябре 2024 г. сотрудниками колл-центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России, с использованием русскоязычной версии анкеты BREAST-QTM - Breast Cancer Core Checklist (Postoperative)

Version 2.0: Adverse Effects Of Radiation. Пациентам предлагалось ответить на вопросы о наличии и степени выраженности наиболее часто возникающих постлучевых изменений со стороны кожных покровов и ткани молочной железы, включающих гиперпигментацию, телеангеоэктазии, сухость кожи, а также появление таких симптомов, как боль или отек тканей.

Результаты

Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных режимов фракционирования при послеоперационном облучении молочной железы проведен у 194 женщин. Основные клинические характеристики больных исследовательской (ультрагипофракционирование) и контрольной группы приведены в табл. 1. Статистический анализ указывает на сопоставимость обеих групп по основным прогностическим факторам.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без признаков локального рецидива, построенных с помощью метода Kaplan – Meyer, указывает на отсутствие достоверных различий между изучаемыми группами (рисунок). При использовании режима умеренного гипофракционирования дозы локальный контроль достигнут в 96,2 % случаев, после облучения в режиме ультрагипофракционирования — в 97,8 %. Достоверных различий в частоте возникновения локальных рецидивов у пациенток из исследовательской и контрольной групп не обнаружено ($p = 0,259$).

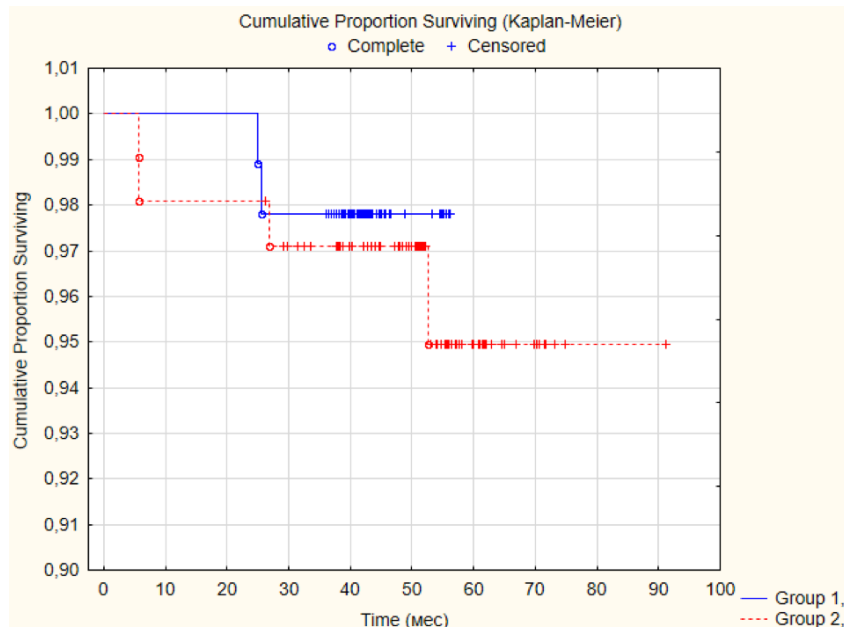


Рис. Кривые безрецидивной выживаемости. Group 1 — женщины, у которых лечение проводилось за 5 ежедневных фракций РОД 5,2 Гр до СОД 26 Гр ($n = 90$); Group 2 — женщины, у которых лечение проводилось за 16 ежедневных фракций РОД 2,66 Гр до СОД 42,56 Гр ($n = 104$)

Fig. Curves of disease-free survival. Group 1: women who received treatment in 5 daily fractions of 5.2 Gy, for a total dose of 26 Gy ($n = 90$). Group 2: women who received treatment in 16 daily fractions of 2.66 Gy, for a total dose of 42.56 Gy ($n = 104$)

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных, включенных в сравнительный анализ

	16 фракций (n-104)	5 фракций (n-90)
Средний возраст	51 (28-80)	61 (37-88)
Сторона:		
Левая	53 (51 %)	44 (48,9 %)
Правая	51 (49 %)	46 (51,1 %)
Стадия:		
0	2 (1,9 %)	4 (4,5 %)
IA	65 (62,5 %)	39 (43,3 %)
IIA	29 (27,9 %)	36 (40 %)
IIB	7 (6,7 %)	10 (11,1 %)
IIIA	1 (1 %)	1 (1,1 %)
Степень злокачественности:		
1	10 (9,6 %)	11 (12,2 %)
2	53 (51 %)	46 (51,1 %)
3	41 (39,4 %)	33 (36,7 %)
ИГХ-подтип:		
Люминальный A	52 (50 %)	38 (42,2 %)
Люминальный B	20 (19,2 %)	20 (22,2 %)
Люминальный B Her2 +	12 (11,5 %)	10 (11,1 %)
Her2 +	4 (3,9 %)	5 (5,6 %)
Трижды негативный	16 (15,4 %)	17 (18,9 %)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the comparative analysis

	16 fractions (n-104)	5 fractions (n-90)
Mean age	51 (28-80)	61 (37-88)
Side:		
Left	53 (51 %)	44 (48.9 %)
Right	51 (49 %)	46 (51.1 %)
Stage:		
0	2 (1.9 %)	4 (4.5 %)
IA	65 (62.5 %)	39 (43.3 %)
IIA	29 (27.9 %)	36 (40 %)
IIB	7 (6.7 %)	10 (11.1 %)
IIIA	1 (1 %)	1 (1.1 %)
Grade of malignancy:		
1	10 (9.6 %)	11 (12.2 %)
2	53 (51 %)	46 (51.1 %)
3	41 (39.4 %)	33 (36.7 %)
Subtype:		
Luminal A	52 (50 %)	38 (42.2 %)
Luminal B	20 (19.2 %)	20 (22.2 %)
Luminal B Her2+	12 (11.5 %)	10 (11.1 %)
Her2 +	4 (3.9 %)	5 (5.6 %)
Triple-negative	16 (15.4 %)	17 (18.9 %)

Таблица 2. Косметические результаты лечения пациенток после облучения в режиме ультрагипофракционирования (5 фракций СОД 26 Гр)

	Изменения отсутствуют	Слабо выраженные изменения	Выраженные изменения
Гиперпигментация	59 (65,6 %)	30 (33,3 %)	1 (1,1 %)
Телеангеоэктазии	86 (95,6 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Сухость кожи	75 (83,3 %)	14 (15,6 %)	1 (1,1 %)
Боль	79 (87,8 %)	11 (12,2 %)	0
Отек	75 (83,3 %)	15 (16,7 %)	0
Раздражение кожи	87 (96,7 %)	3 (3,3 %)	0

Table 2. Cosmetic results of treatment in patients after irradiation in ultra-hypofractionated mode (5 fractions with a total dose of 26 Gy)

	No changes	Mild changes	Significant changes
Hyperpigmentation	59 (65.6 %)	30 (33.3 %)	1 (1.1 %)
Telangiectasias	86 (95.6 %)	3 (3.3 %)	1 (1.1 %)
Dry skin	75 (83.3 %)	14 (15.6 %)	1 (1.1 %)
Pain	79 (87.8 %)	11 (12.2 %)	0
Swelling	75 (83.3 %)	15 (16.7 %)	0
Skin irritation	87 (96.7 %)	3 (3.3 %)	0

Таблица 3. Косметические результаты лечения пациенток после облучения в режиме гипофракционирования (16 фракций СОД 42,56 Гр) с «boost» на ложе удаленной опухоли

	Изменения отсутствуют	Слабо выраженные изменения	Выраженные изменения
Гиперпигментация	85 (81,7 %)	18 (17,3 %)	1 (1 %)
Телеангеоэктазии	96 (92,3 %)	6 (5,8 %)	2 (1,9 %)
Сухость кожи	85 (81,7 %)	18 (17,3 %)	1 (1 %)
Боль	92 (91,3 %)	8 (7,7 %)	4 (3,8 %)
Отек	91 (87,5 %)	8 (7,7 %)	5 (4,8 %)
Раздражение кожи	100 (96,1 %)	1 (1 %)	3 (2,9 %)

Table 3. Cosmetic results of treatment in patients after irradiation in hypofractionated mode (16 fractions with a total dose of 42.56 Gy) with a 'boost' on the bed of the resected tumor

	No changes	Mild changes	Significant changes
Hyperpigmentation	85 (81.7 %)	18 (17.3 %)	1 (1 %)
Telangiectasias	96 (92.3 %)	6 (5.8 %)	2 (1.9 %)
Dry skin	85 (81.7 %)	18 (17.3 %)	1 (1 %)
Pain	92 (91.3 %)	8 (7.7 %)	4 (3.8 %)
Swelling	91 (87.5 %)	8 (7.7 %)	5 (4.8 %)
Skin irritation	100 (96.1 %)	1 (1 %)	3 (2.9 %)

Результаты самооценки косметических результатов облучения с использованием различных режимов фракционирования дозы представлены в табл. 1 и 2.

После проведения лучевой терапии в режиме 5 фракций по 5,2 Гр гиперпигментация наблюдалась у 30 из 90 (33,3 %) облученных больных, однако 17 из 30 указанных женщин отметили, что изменения со стороны кожных покровов, проявившиеся сразу после завершения курса лучевой терапии, восстановились в течение последующих 3 лет. У оставшихся 13

пациенток сохраняется незначительная гиперпигментация в проекции радиационных полей. Обращает на себя внимание то, что гиперпигментация зоны облучения встречалась несколько реже (в 17,3 % случаев) после проведения лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования. Таким образом, у 59 женщин (65,6 %) из группы ультрагипофракционирования и у 85 пациенток (81,7 %) из контрольной группы гиперпигментация не отмечалась. Указанные различия были статистически значимы ($p = 0,01$).

Телеангиоэктазии, характеризующиеся локальной дилатацией мелких сосудов, приводящих к покраснению кожи, наблюдались у 3 пациенток (3,3 %), получавших лучевое лечение в режиме ультрагипофракционирования дозы, и у 6 пациенток (5,8 %) — после облучения в режиме умеренного гипофракционирования. Указанные различия оказались статистически не достоверными ($p = 0,426$). Следует отметить, что только в одном случае пациентка из группы ультрагипофракционирования охарактеризовала постлучевые изменения со стороны кожных покровов как «выраженные» и была приглашена на очную консультацию. При объективном осмотре больной врачом-радиотерапевтом проводился подсчет числа телеангиоэктазий на 1 см² облученных кожных покровов. Было выявлено, что телеангиоэктазии покрывают около 10 % исследуемой площади, что характерно для II степени изменений, согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 (2017). Также было отмечено наличие выраженной гиперпигментации кожи, которая сохранялась на протяжении 4 лет после завершения лучевой терапии.

Одним из симптомов, наблюдаемых у женщин после проведения лучевой терапии, является сухость кожи в проекции радиационных полей. В исследуемой группе (ультрагипофракционирование) незначительное проявление сухости кожных покровов определялось в 15,6 % случаев, в некоторых случаях ощущение сухости кожных покровов сопровождалось слабой эритемой или зудом. В одном случае (1,1 %) пациентка характеризовала свои ощущения как «наличие тусклой и шелушащейся кожи, с тонкой, как бумага, текстурой», что расценивалось нами как проявление сухости кожных покровов III степени, согласно критериям CTCAE. В оставшихся 83,3 % случаев пациентки не отмечали явлений сухости облученных кожных покровов.

В контрольной группе после облучения в режиме умеренного гипофракционирования дозы выраженная сухость кожи III степени, согласно критериям CTCAE, отмечалась в 1 % случаев, незначительная сухость кожи — у 17,3 % опрошенных женщин, отсутствие жалоб на сухость кожи установлено в 81,7 % наблюдений. Указанные различия оказались статистически не достоверными ($p = 0,358$).

Боль или раздражение кожи при контакте с одеждой в исследованной группе отмечалось в незначительном количестве случаев — 12,2 % (11 женщин) и 3,3 % (3 женщины) соответственно. Как правило, пациентки описывали боль в области послеоперационного рубца или неприятные ощущения при пальпации или контакте с одеждой, однако 6 из них отметили, что не

могут точно связать данные симптомы с проведенной лучевой терапией или операцией. Ни в одном случае при жалобах на боль или раздражение кожи не потребовалось симптоматического лечения.

У пациенток из контрольной группы частота возникновения боли и раздражения кожи полей облучения была сходна с женщинами, которым лечение проводилось в режиме ультрагипофракционирования. Указанные различия оказались статистически достоверными ($p = 0,01$).

Отек ипсилатеральной молочной железы наблюдался у 16,7 % пациенток после облучения за 5 фракций и у 12,5 % — после облучения за 16 фракций. Большинство из указанных пациенток характеризовали изменения как немного более плотную кожу или отек, которые не вызывали дискомфорт и не требовали симптоматического лечения. Только в одном случае больная после облучения в режиме умеренного гипофракционирования дозы описывала изменения в проекции радиационного поля как наличие симптома «апельсиновой корки». В целом отсутствие признаков отека молочной железы после облучения в режиме ультрагипофракционирования или умеренного гипофракционирования дозы установлено в 83,3 % и 87,5 % случаев соответственно, указанные различия достоверны ($p = 0,009$).

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности послеоперационной лучевой терапии в режиме умеренного и ультрагипофракционирования дозы — частота локальных рецидивов составила 3,8 % и 2,2 % соответственно. В одном из первых проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих возможности послеоперационного облучения молочной железы в режиме классического гипофракционирования дозы (25 фракций с РОД 2 Гр за 5 нед.) и ультрагипофракционирования (5 фракций с РОД 5,2 Гр за 1 нед.), также не было отмечено достоверных отличий в частоте локальных рецидивов, которые составили 0,7 и 1,7 соответственно [10].

В последовавшем за ним многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы FAST-Forward проводилось изучение эффективности и безопасности адъювантной лучевой терапии в двух режимах ультрагипофракционирования дозы (5 ежедневных фракций по 5,2 Гр и 5 ежедневных фракций по 5,4 Гр), по сравнению со стандартным 3-недельным режимом облучения в режиме умеренного гипофракционирования дозы [4]. Частота возникновения локального рецидива при пятилетнем наблюдении достоверно

не отличалась в исследованных группах и составила 2,1 % для облучения за 15 фракций, 1,7 % — для лечения за 5 фракций до СОД 27 Гр, и 1,4 % — для облучения за 5 фракций до СОД 26 Гр.

Безопасность лечения является еще одним чрезвычайно важным аспектом при сравнении различных режимов послеоперационной лучевой терапии у больных РМЖ. В уже упомянутом исследовании FAST при анализе 10-летних результатов лечения было установлено отсутствие достоверных отличий в кожной токсичности при сравнении режима классического фракционирования дозы и облучения в режиме 5 фракций по 5,7 Гр. Однако даже небольшое повышение разовой дозы до 6 Гр привело к существенному увеличению кожной токсичности и ухудшению косметических результатов лечения [11]. Подробный анализ безопасности различных режимов гиподифракционирования дозы при послеоперационном облучении молочной железы выполнен в исследовании FAST FORWARD. Частота острых кожных реакций 3 степени, по критериям RTOG, составила 14 % для облучения за 15 фракций, снизилась до 10 % при облучении за 5 фракций по 5,4 Гр и оказалась равной 6 % при лучевой терапии в режиме 5 фракций по 5,2 Гр. Частота отсроченной кожной токсичности 3 степени во всех указанных группах была незначительной и составила 0 %, 2,4 % и 0 % соответственно [11].

В проведенном нами исследовании анализ косметического результата лечения показал отсутствие существенных различий в частоте постлучевых осложнений у пациенток контрольной (умеренное гиподифракционирование) и экспериментальной (ультрагиподифракционирование) групп. Наиболее существенная разница в постлучевых изменениях, вызванных изменением режима фракционирования, выявлена при анализе частоты гиперпигментации кожных покровов в зоне облучения. Изменения в окраске кожных покровов выявлены у 30 пациенток (33,3 %) после облучения в режиме ультрагиподифракционирования дозы и только у 18 женщин (17,3 % случаев) после лучевой терапии в режиме стандартного (умеренного) гиподифракционирования. Частота и степень выраженности других «косметических» показателей, таких как выраженность телеангеоэктазий, сухости и раздражения кожи, интенсивности болевых ощущений, отека кожи, достоверно не отличались в обеих группах.

Одним из наиболее важных преимуществ гиподифракционированных режимов облучения молочной железы перед классическими режимами подведения дозы является существенное сокращение времени лечения, что, в свою очередь, приводит к увеличению пропускной спо-

собности радиотерапевтических отделений, сокращению стоимости лечения, снижению затрат пациентов в связи с сокращением времени нетрудоспособности, уменьшению транспортных расходов. В частности, анализ экономической эффективности различных подходов к лучевому лечению больных РМЖ показал, что замена режимов классического фракционирования на умеренное гиподифракционирование дозы позволяет сократить затраты на лечение на 33 % [12]. Можно легко рассчитать, что переход от режимов умеренного гиподифракционирования к ультрагиподифракционированию дозы сокращает расходы еще на 68,2 %. Следует отметить, что особенно выражен экономический эффект гиподифракционирования при использовании современных технологий облучения больных с левосторонней локализацией РМЖ. В частности, Jagsi и соавт. (2018) указывают на то, что стоимость лучевой терапии в фазе задержки дыхания на глубоком вдохе в 1,2-2,1 раза превосходит затраты на проведение стандартной 3D-конформной лучевой терапии. Можно предположить, что внедрение методов гиподифракционирования дозы может компенсировать временные и экономические затраты на использование технологии ЛТЗВ — метода, который обеспечивает выраженное снижение вероятности возникновения постлучевых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Таким образом, проведенный сравнительный анализ указывает на сопоставимую эффективность и безопасность режимов умеренного и ультрагиподифракционирования дозы при послеоперационном облучении оставшихся тканей молочной железы и может рассматриваться как основание для включения указанных режимов лучевой терапии в клинические рекомендации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 1/352 от 17.03.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the 2013 Declaration of Helsinki Protocol. The research protocol was reviewed and approved by the local ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Protocol No. 1/352, dated 17/03/2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Акулова И.А. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

Брянцева Ж.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи;

Криворотко П.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;

Табагуа Т.Т. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных;

Емельянов А.С. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

Яганова Т.С. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Канаев С.В., Беляев А.М. — научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Irina A. Akulova developed the study design, reviewed relevant publications, collected and analyzed the data, performed statistical analysis, and drafted the manuscript; Zhanna V. Bryantseva collected and analyzed the data, and performed statistical analysis;

Sergey N. Novikov developed the study design, analyzed the obtained data, drafted the manuscript and edited the article; Petr V. Krivorotko developed the study design, obtained and analyzed the data, and edited the article;

Tengiz T. Tabagua reviewed relevant publications and performed statistical processing;

Alexander S. Emelyanov analyzed the data and performed statistical processing;

Tatyana S. Yaganova collected and analyzed the data and performed statistical analysis;

Sergey V. Kanaev and Alexey M. Belyaev carried out the scientific editing.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including the appropriate resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16): 1233-1241.-DOI: 10.1056/NEJMoa022152.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16): 1227-1232.-DOI: 10.1056/NEJMoa020989.
3. 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 randomised trial. *Radiother Oncol.* 2005; 75(1): 9-17.-DOI: 10.1016/j.radonc.2005.01.005.
4. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., 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 [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2006; 7(8): 620]. *Lancet Oncol.* 2006; 7(6): 467-471.-DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70699-4.
5. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(6): 513-520.-DOI: 10.1056/NEJMoa0906260.
6. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., 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; 14(11): 1086-1094.-DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
7. Тимошкина Е.В., Ткачев С.И., Глебовская В.В., et al. Влияние гипофракционного режима адъювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами. *Медицинский алфавит.* 2023; (10): 18-24.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-18-24. [Timoshkina E.V., Tkachev S.I., Glebovskaya V.V., et al. Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction. *Medical alphabet.* 2023; (10): 18-24.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-18-24 (In Rus)].
8. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., et al. Влияние режима фракционирования дозы адъювантной лучевой терапии на косметические результаты у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций с одномоментной установкой эндопротеза. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(6): 22-31.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31. [Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., et al. Impact of dose fractionation regimen of adjuvant radiotherapy on cosmetic outcomes after immediate breast reconstruction. *Siberian journal of oncology.* 2024; 23(6): 22-31.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31 (In Rus)].
9. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371(9618): 1098-1107.-DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7.
10. Brunt A.M., Haviland J.S., Sydenham M., et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(28): 3261-3272.-DOI: 10.1200/JCO.19.02750.
11. Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A., et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10237): 1613-1626.-DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6.

12. Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A., et al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess.* 2023; 27(25): 1-176.-DOI: 10.3310/WWBF1044.
13. Lanni T., Keisch M., Shah C., et al. A cost comparison analysis of adjuvant radiation therapy techniques after breast-conserving surgery. *Breast J.* 2013; 19(2): 162-167.-DOI: 10.1111/tbj.12075.
14. Jaggi R., Griffith K.A., Moran J.M., et al. A randomized comparison of radiation therapy techniques in the management of node-positive breast cancer: primary outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101(5): 1149-1158.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.075.

Поступила в редакцию / Received / 15.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.
 Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.
 Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.
 Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.
 Татьяна Сергеевна Яганова / Tatyana S. Yaganova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>.
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.
 Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.

