



¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

Повышение эффективности послеоперационной лучевой терапии раннего рака молочной железы

Д.А. Вершинина¹, В.В. Семиглазов^{1,2}, С.Н. Новиков, д.м.н.²

Адрес для переписки: Диана Андреевна Вершинина, di.vershinina90@yandex.ru

Для цитирования: Вершинина Д.А., Семиглазов В.В., Новиков С.Н. Повышение эффективности послеоперационной лучевой терапии раннего рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 32–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-32-41

Дистанционная лучевая терапия крайне важный компонент комплексного лечения пациенток с инвазивными и неинвазивными формами рака молочной железы (РМЖ). В статье проанализирована эффективность различных вариантов и режимов лучевой терапии, применяемых при РМЖ. Кроме того, рассмотрены отдельные маркеры, позволяющие оценить прогноз и определить чувствительность опухоли к разным режимам лучевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, дистанционная лучевая терапия, гипофракционная лучевая терапия, парциальная лучевая терапия

Введение

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) уже давно вошла в стандарты лечения пациентов с инвазивными и неинвазивными формами рака молочной железы (РМЖ). Особое значение методика приобрела после широкого внедрения органосохраняющей хирургии. Сегодня на смену классической ДЛТ приходят новые режимы и варианты лучевого воздействия. Однако ДЛТ остается наиболее распространенной методикой, применяемой после сохранного лечения.

Как показали результаты крупных рандомизированных исследований (NSABP, EORTC, UK CCCR, EBCTCG), ДЛТ позволяет уменьшить частоту возникновения местных рецидивов на 60–70% при инвазивном и на 50–60% при неинвазивном раке.

Широкое применение дополнительного облучения ложа опухоли

(boost) способствовало еще большему снижению риска развития локорегионарных рецидивов после органосохраняющих операций. При этом позитивный эффект лечения не зависит от возраста, биологического подтипа и степени злокачественности [1–3].

В настоящее время продолжается поиск маркеров, позволяющих оценить прогноз и определить чувствительность опухоли к различным режимам лучевой терапии (ЛТ). Ряд работ затрагивает проблемы отказа от ЛТ больных с низким риском рецидива и интенсификации терапии при высоком риске. Практически во всех современных исследованиях анализируются токсический профиль ЛТ и способы профилактики нежелательных побочных эффектов. Таким образом, текущие исследования в основном направлены на щадящую стратегию в плане

уменьшения длительности, дозы и частоты токсических явлений ЛТ без ущерба радикализму.

Парциальная лучевая терапия

В ряде крупных исследований эффективности парциальной ЛТ (ПЛТ) использовались различные варианты брахитерапии, в том числе мультикатетерная интерстициальная или баллонная брахитерапия, а также трехмерная конформная ДЛТ. Предложенные варианты ПЛТ в основном направлены на сокращение длительности лечения [4].

Позитивные результаты получены в нескольких проспективных нерандомизированных исследованиях применения интерстициальной и баллонной брахитерапии. В частности, при использовании Mammosite частота локальных рецидивов не превышала 3,8% при пятилетнем наблюдении (n = 1449) [5]. При SAVI (Strut-Adjusted Volume Implant – модернизированный вариант мультикатетерной брахитерапии) частота рецидивов составила лишь 2,6% при четырехлетнем наблюдении (n = 300) [6]. При общепринятой мультикатетерной брахитерапии рецидивы выявлены в 5,2% случаев (n = 100) [7]. Учитывая относительно небольшой срок наблюдения в ряде исследований, необходим

анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости по результатам более длительного периода наблюдения.

В крупном рандомизированном исследовании RTOG 0413/NSABP B39 больные с инвазивными и неинвазивными формами РМЖ размером менее 3 см с 1–3 позитивными лимфатическими узлами (ЛУ) получали либо классическую ДЛТ (50 Гр), либо ПЛТ (брахитерапия или 3D-конформная ЛТ, 3,4–3,85 Гр, десять фракций). Подтверждена безопасность и эффективность ПЛТ у пациентов старше 50 лет с эстроген-рецептор(ER)-положительным HER2-негативным РМЖ при негативных краях резекции. Однако, по мнению авторов, при DCIS высокой степени злокачественности предложенную методику следует применять осторожно, поскольку данных о безопасности ПЛТ при неинвазивном РМЖ недостаточно. Кроме того, нужно учитывать несколько большую частоту токсических эффектов 3-й степени при ПЛТ по сравнению с ДЛТ – 9,6 и 7,1% соответственно [8].

В других исследованиях ПЛТ в отличие от ДЛТ сопровождалась меньшим числом нежелательных явлений. В частности, в крупном рандомизированном исследовании GEC-ESTRO 1184 пациента в послеоперационном периоде получали либо ДЛТ 50 Гр с бустом 10 Гр, либо мультикатетерную брахитерапию 32 Гр (восемь фракций). Показатели безрецидивной выживаемости составили 0,9 и 1,4% соответственно ($p = 0,42$). Общая выживаемость также была сравнимой – 95,6 и 97,3% соответственно ($p = 0,11$). Нежелательные явления достоверно реже регистрировались при ПЛТ [9].

L. Livi и соавт. оценивали эффективность интенсивно-модулированной радиотерапии. В рандомизированном исследовании больные получали либо ДЛТ 50 Гр с бустом 10 Гр, либо ПЛТ, суммарная очаговая доза – 30 Гр. Частота рецидивов при пятилетнем наблюдении составила 1,4 и 1,5% соответственно. Частота токсических эффектов

при ПЛТ также была ниже, чем при ДЛТ [10].

На симпозиуме SABCS в 2019 г. были представлены обновленные данные проекта APBI IMRT Florence о десятилетней выживаемости больных, подвергавшихся адьювантной ЛТ по поводу раннего РМЖ. В соответствии с условиями протокола, 520 пациентов старше 40 лет и размером первичного очага не более 25 мм после органосохраняющего лечения в соотношении 1:1 были рандомизированы на две равные группы. В первой группе применяли ПЛТ на ложе опухоли (30 Гр, пять фракций), во второй – ДЛТ (50 Гр, 25 фракций) + буст на ложе опухоли (10 Гр, пять фракций). В обеих группах была достигнута десятилетняя медиана выживаемости. Существенных межгрупповых отличий в частоте местных рецидивов (1,96 против 3,74%), показателях общей (95,4 против 94,3%) и безметастатической выживаемости (97,4 против 96,1%) не выявлено. По мнению исследователей, ПЛТ может служить альтернативой ДЛТ при раннем РМЖ [11].

На основании результатов рандомизированных исследований эксперты DEGRO (German Society of Radiation Oncology) сделали вывод, что ПЛТ обеспечивает хорошие результаты с точки зрения местного контроля и токсичности в группе больных низкого риска. Кроме того, панель экспертов указывает на необходимость дальнейшей оценки эффективности такого вида лечения и изучения его влияния на выживаемость, косметические результаты, риск поздних рецидивов и побочных эффектов [12].

Несколько иные данные получены в протоколах, касающихся применения интраоперационной ЛТ (ИЛТ).

В крупных рандомизированных исследованиях TARGIT-A и ELIOT при ИЛТ отмечалась более высокая частота рецидивов, чем при стандартной ДЛТ [13, 14].

В исследовании TARGIT-A частота местных рецидивов составила 3,3 и 1,3% соответственно. На показа-

тели общей выживаемости вид ЛТ не влиял. Кроме того, подгрупповой анализ показал, что опухоли без экспрессии рецепторов прогестерона рецидивировали чаще в общей группе больных, особенно у тех, кто подвергался ИЛТ.

Схожие результаты получены и в исследовании ELIOT: частота местных рецидивов при ИЛТ оказалась выше, чем при ДЛТ (4,4 против 0,4%). Показатели общей выживаемости практически не отличались. Протокол TARGIT-E предусматривал оценку эффективности ИЛТ у больных благоприятного прогноза (возраст старше 70 лет, cT1N0M0). При выявлении после оперативного вмешательства факторов риска рецидива (N+, EIC, мультифокальность, ширина края резекции менее 10 мм и т.д.) больные получали дополнительно (10,8%) ДЛТ (46–50 Гр). Пятилетняя безрецидивная выживаемость достигла 98,5%, что подтверждает высокую эффективность ИЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом [15].

Основные проблемы исследований ИЛТ связаны с невозможностью точно оценить статус краев резекции в момент операции и определить, насколько надежно аппликатор прилегает к тканям молочной железы. Вызывает опасение и высокий градиент падения дозы, при котором глубина облучения ложа опухоли не превышает нескольких миллиметров. Несмотря на эти опасения и относительно высокую частоту местных рецидивов, данная методика широко применяется в США у больных с низким риском рецидива. Однако ряд исследователей считают, что поиск группы пациентов, у которых ИЛТ наиболее эффективна, должен быть продолжен.

Гипофракционная лучевая терапия

На основании результатов серии исследований зарегистрирована практически равная эффективность ДЛТ и гипофракционной ЛТ (ГЛТ) в отношении местного контроля, косметических результатов и частоты осложнений [16].

В двух британских параллельных рандомизированных исследованиях START (протоколы А и В) изучали эффективность разных режимов фракционирования при раннем РМЖ (pT1–3a, pN0–1, M0). В исследовании START (протокол А) 2236 пациентов получали либо традиционную ДЛТ (50 Гр, 25 фракций, пять недель), либо ГЛТ (39–41,6 Гр, 13 фракций, пять недель). Десятилетняя частота локорегионарных рецидивов оказалась схожей в обеих группах – 7,4 (50 Гр), 6,3 (41 Гр) и 8,8% (39 Гр) ($p = 0,41$). Частота осложнений была ниже при ГЛТ (39 Гр) [17].

В исследовании START (протокол В) 2215 пациентов также получали либо традиционную ДЛТ (50 Гр, 25 фракций, пять недель), либо ГЛТ, но с меньшим, чем в START А, сроком терапии (40 Гр, 13 фракций, три недели). Десятилетняя частота локорегионарных рецидивов также оказалась схожей в обеих группах – 5,5 и 4,3% соответственно ($p = 0,21$). Частота осложнений была ниже при ГЛТ (39 Гр).

Таким образом, результаты британского исследования START показали, что ГЛТ по эффективности не уступает ДЛТ, а с точки зрения частоты возникновения эпидермитов и стоимости лечения превосходит режим классического фракционирования.

Еженедельный режим фракционирования изучали в рандомизированном исследовании UK FAST [18]. 915 больным старше 50 лет после органосохраняющей операции проводили либо ДЛТ 50 Гр (25 фракций), либо ГЛТ 28,5 или 30 Гр (еженедельно, пять фракций по 5,7 или 6 Гр). К сожалению, данные о выживаемости пока не представлены, но частота побочных эффектов при трехлетнем наблюдении при ГЛТ (28,5 Гр) оказалась сопоставимой с таковой при ДЛТ (50 Гр).

Еще более дозоуплотненный режим применяли в исследовании UK FAST-Forward. Больные, рандомизированные на две группы, получали либо 40 Гр (15 фракций, три недели), либо 27 и 26 Гр (пять фракций в течение недели).

Наиболее часто в исследуемых группах выявлялась кожная токсичность 3-й степени (RTOG): 13,8 против 9,8 и 5,8% соответственно. Следует отметить, что при недельном режиме облучения зарегистрирована низкая частота токсических эффектов. Отдаленные результаты лечения пока не опубликованы [19].

В исследовании IMPORT LOW больные были рандомизированы на три группы: первая – гипофракционная ДЛТ на всю железу (40 Гр, 15 фракций), вторая – ГЛТ на всю молочную железу до 36 Гр и дополнительное облучение ложа опухоли до 40 Гр, третья – ПЛТ на ложе опухоли (40 Гр, 15 фракций). При пятилетнем наблюдении частота местных рецидивов составила 1,1, 0,2 и 0,5% соответственно. Установлено, что гипофракционирование с преимущественным воздействием на ложе опухоли не менее эффективно, чем ЛТ на всю молочную железу [20].

Несмотря на обнадеживающие результаты исследований эффективности ГЛТ, единой точки зрения о целесообразности применения ГЛТ у больных моложе 50 лет, пациентов с РМЖ высокой степени злокачественности, а также в тех случаях, когда требуется подведение дополнительной дозы облучения на ложе опухоли, не существует. Ограничением для назначения ГЛТ может быть объем молочной железы в связи с неравномерным распределением лучевой нагрузки в ее тканях при большом размере органа. Кроме того, исследования ГЛТ, как правило, не предполагали одновременного лучевого воздействия на регионарные ЛУ. В результате традиционная ДЛТ пока остается стандартом в тех ситуациях, когда необходимо облучение регионарных ЛУ у женщин с высоким риском локального рецидива.

Лучевая терапия на зоны регионарного метастазирования

В метаанализе (EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) было наглядно показано,

что облучение зон регионарного лимфооттока, даже при поражении 1–3 ЛУ, позволяет достоверно увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости [21]. В ряде проспективных рандомизированных исследований зарегистрировано улучшение показателей безрецидивной выживаемости при проведении ЛТ на аксиллярные ЛУ (РЛТ) у больных с высоким риском регионарного рецидива [22]. В большинстве работ изучали эффективность такого варианта ЛТ после стандартной аксиллярной лимфодиссекции. В частности, в одном из последних рандомизированных исследований MA.20 выявлено улучшение показателей десятилетней безрецидивной выживаемости при добавлении РЛТ по сравнению с ДЛТ (82 против 77%). Не выявлено различий в показателях общей выживаемости, но отмечено удвоение числа осложнений в группе с РЛТ [23]. Последнее десятилетие коренным образом изменился подход к выбору объема удаления подмышечных ЛУ при раннем РМЖ. Этому способствовало, с одной стороны, широкое внедрение методики биопсии сигнальных ЛУ (БСЛУ), с другой – результаты исследований, позволяющих отказаться от аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) при ограниченном метастатическом поражении регионарной зоны. Эти исследования в первую очередь касаются оценки эффективности ЛТ на зоны регионарного метастазирования.

В проекте ACOSOG Z11 891 пациент с клинически негативными ЛУ, но одним-двумя позитивными ЛУ, по результатам БСЛУ, был рандомизирован на две группы. Больным первой группы выполняли АЛД, пациентам второй – только БСЛУ. Все пациенты подвергались органосохраняющим операциям и ЛТ на оставшуюся ткань молочной железы. Отдельно на подмышечную зону ЛТ не проводилась. При периоде наблюдения 6,3 года достоверных отличий в показателях безрецидивной и общей выживаемости не зафиксировано, но зарегистрировано достоверно

меньше осложнений (серома, инфекционные осложнения, парестезии, отек конечности) в группе без АЛД. Однако не ясно, что повлияло на снижение частоты рецидивов во второй группе. Показано, что у большинства больных в поле облучения попадала нижняя группа аксиллярных ЛУ, а в 15% случаев облучались и ткани надключичной зоны. Учитывая полученные данные, авторы исследования рекомендуют при РМЖ категории T1–2 cN0 и поражении одного-двух ЛУ, по результатам БСЛУ, АЛД не выполнять. При поражении более двух ЛУ рекомендуется рассматривать возможность проведения АЛД с последующей ЛТ [24, 25]. Сравнительно недавно были представлены результаты двух схожих исследований AMAROS и OTOASOR 2106, проведенных по критериям включения, аналогичным протоколу ACOSOG Z11 (сT1–2 cN0 с метастазами в сигнальных ЛУ). В исследовании AMAROS пациенты были рандомизированы на две группы: аксиллярная лимфаденэктомия или лучевая терапия на ЛУ I–III уровней и над/подключичную зону. Частота рецидивов составила 0,4 и 1,2% соответственно. Показатели безрецидивной и общей выживаемости в обеих группах не имели достоверных отличий. Однако частота осложнений в группе АЛД была выше. Согласно этим результатам, ЛТ способна контролировать процесс в регионарных ЛУ при позитивных сигнальных ЛУ. Однако с учетом данных исследования Z0011 для некоторых категорий больных такое лечение может быть излишним [26].

В исследовании OTOASOR 2106 больным ранним РМЖ категории сT менее 3 см cN0 и метастазами в сигнальные ЛУ выполняли либо классическую АЛД, либо РЛТ (50 Гр). При среднем периоде наблюдения 97 месяцев частота рецидивов составила 2 и 1,7% соответственно, показатели безрецидивной (77,9 против 84,8%) и общей (72,1 против 77,4%) выживаемости были также сопоставимы. Кроме того, в группе АЛД при оконча-

тельном морфологическом исследовании в 38,5% случаев выявлены метастазы. Таким образом, РЛТ без АЛД не приводит к увеличению частоты регионарных рецидивов. Иными словами, данный режим ЛТ не уступает классической АЛД с точки зрения достижения полного регионарного контроля при первично операбельном РМЖ категории pN1sn. Авторы исследования делают вывод, что АЛД уже не может быть стандартом лечения больных с ограниченным поражением регионарных ЛУ [27].

В настоящее время осуществляется набор пациентов в канадское исследование MA.39. В него будет включено 2140 больных ER+/-HER2- РМЖ с поражением 1–3 аксиллярных ЛУ и хорошим (по Oncotype DX) прогнозом. Основная цель исследования – доказать, что отказ от ЛТ на регионарные ЛУ не ухудшает отдаленных результатов лечения при низком риске рецидива заболевания [28].

Исходя из результатов протоколов ACOSOG Z11 и AMAROS, эксперты предлагают при РМЖ категории сT1–2cN0 при выявлении поражения одного-двух сигнальных ЛУ (если исследовано по крайней мере четыре сигнальных ЛУ) не выполнять аксиллярную диссекцию в случае, когда планируется проведение послеоперационной ЛТ (в том числе на регионарную зону при T > 5 см) и адъювантной системной терапии. Рекомендуется проведение ЛТ на зоны регионарного метастазирования при поражении четырех и более ЛУ. Подобный режим также показан при выявлении 1–3 позитивных ЛУ у больных с люминальным В HER2+ и трижды негативным РМЖ, а также у пациентов с резидуальным РМЖ после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) (независимо от объема операции) [29]. Насколько целесообразно проведение ЛТ на парастернальную зону? Имеющиеся на текущий момент результаты исследований весьма противоречивы.

В протокол EORTC 22922/10925 было включено 4004 пациента

с центральным/внутренним или наружным расположением РМЖ (I–III стадии) и позитивными ЛУ, в том числе внутренними грудными ЛУ (ВГЛУ). Больные были рандомизированы на группы ДЛТ ± РЛТ. При десятилетнем наблюдении зарегистрировано улучшение показателей безрецидивной выживаемости в группе ЛТ на ВГЛУ (72,1 против 69,1%). Показатели безметастатической выживаемости (78 против 75%) и смертности (12,5 против 14,4%) также были лучше в группе ЛТ на ВГЛУ. В группе больных, подвергшихся ЛТ на регионарные ЛУ, наблюдалась лишь тенденция к увеличению показателей общей выживаемости (82,3 против 80,7%; p = 0,06) [22].

В датском проспективном исследовании (Danish Breast Cancer Cooperative Group) больным с позитивными ЛУ проводили ЛТ на парастернальную зону при правостороннем расположении опухоли (при левостороннем поражении ЛТ не выполняли). Зарегистрированы улучшение показателей восьмилетней общей выживаемости (75,9 против 72,2%) и снижение смертности в первой группе (20,9 против 23,4%). Преимущество ЛТ на данную зону касалось прежде всего больных высокого риска с центральной/внутренней локализацией опухоли, а также обширным поражением ЛУ. У пациентов с метастазами в 1–3 ЛУ преимущество ЛТ не выявлено [30].

Во французском исследовании, практически аналогичном датскому, получены несколько иные результаты. В исследовании участвовали 1334 пациента с позитивными ЛУ или центральным расположением опухоли без позитивных подмышечных ЛУ. При наблюдении в течение 11,3 года отмечено лишь незначительное улучшение выживаемости при проведении ЛТ на парастернальную зону (62,6 против 59,3%). Отличий в показателях общей выживаемости в группах не зафиксировано [31].

Метаанализ 20 исследований эффективности ЛТ на парастер-

нальную зону (EBCTCG) показал минимальное влияние (1–5%) данного вида терапии на частоту местных рецидивов и общую выживаемость и высокую частоту токсических эффектов на прилежащие здоровые органы и ткани [21]. Пока не определена группа больных, которая действительно выигрывает от ЛТ на парастернальную зону. По мнению экспертов, данный вид лечения должен назначаться при наличии крупных опухолей внутренней или наружной локализации и поражении аксиллярных ЛУ. В то же время С.В. Канаев и соавт. [32] отметили, что у пациентов с лимфооттоком первичной опухоли в парастернальные ЛУ облучение данной области приводит к 6,6%-ному увеличению показателей общей выживаемости.

Лучевая терапия после неoadъювантного лечения

Обнаружение резидуальной опухоли в ЛУ после неoadъювантного лечения свидетельствует о высоком риске рецидива и необходимости назначения больным помимо системного лечения послеоперационной ЛТ [33–34]. Пациенты с резидуальной опухолью в ЛУ имеют такой же риск рецидива, как и пациенты с резидуальной опухолью в молочной железе и ЛУ [35]. Пока ответа на вопрос, целесообразно ли назначать ЛТ при опухолях низкой степени злокачественности, ER-позитивных опухолях (люминальный тип А РМЖ) после НХТ, нет. Остается спорным и вопрос назначения или отказа от ЛТ у больных РМЖ II стадии N+ с полным лекарственным патоморфозом в молочной железе и ЛУ [36, 37]. Тем не менее, основываясь на данных крупных исследований, эксперты (St.Gallen, 2019) рекомендуют проведение ЛТ после НХТ и мастэктомии при выявлении резидуальной опухоли в 1–3 ЛУ. По мнению большинства экспертов, подобная тактика применима даже в случае полного регресса при трижды негативном РМЖ категории cT3cN0.

Лучевая терапия при DCIS

Эффективность ЛТ при инвазивном РМЖ оценивали в ряде проспективных исследований.

В рандомизированном исследовании NSABP (B-17) участвовало 818 больных с протоковой карциномой *in situ*. Выполнялись органосохраняющие операции либо хирургическое вмешательство сочеталось с адъювантной ЛТ. Было зарегистрировано достоверное снижение частоты местных рецидивов (в том числе рецидивов с инвазивным компонентом) в группе больных, подвергавшихся ЛТ. При десятилетнем наблюдении частота рецидивов достигла 31 и 13% соответственно. Существенное улучшение показателей безрецидивной выживаемости позволило исследователям рекомендовать проведение послеоперационной ЛТ всем больным после органосохраняющего лечения [38]. Тем не менее вопрос о целесообразности проведения ЛТ при DCIS низкого риска рецидива остается открытым.

L.L. Hughes и соавт. оценивали эффективность одного органосохраняющего лечения (без ЛТ) у больных с локальными относительно благоприятными формами DCIS. Пациенты были распределены на две группы: первая группа – $T \leq 2,5$ см, низкая и промежуточная степень злокачественности, вторая – $T \leq 1$ см, высокая степень злокачественности, ширина резекции не менее 3 мм.

При шестилетнем сроке наблюдения частота местных рецидивов составила 6,1 и 15,3%, а при 12-летнем – 14,4 и 24,6% соответственно. На частоту рецидивов существенно не повлияло увеличение краев резекции с 3 до 10 мм ($p = 0,85$). Таким образом, отмечалась высокая частота местных рецидивов в группе больных с DCIS высокой степени злокачественности, что говорит о неблагоприятном прогнозе и необходимости дополнительных лечебных мероприятий у этой категории больных [39].

Результаты протокола ECOG 5194 послужили отправной точкой для проведения двух исследований

эффективности ДЛТ и брахитерапии у больных с DCIS, подвергшихся органосохраняющим операциям. По критериям включения оба исследования были идентичны протоколу ECOG 5194. В работе S. Motwani и соавт. благодаря послеоперационной ДЛТ удалось снизить частоту рецидивов в обеих группах до 1,5 и 2,0% соответственно. Послеоперационная ЛТ уменьшила риск местного рецидива на 70% в обеих группах, но не повлияла на частоту развития опухолей в контрлатеральной молочной железе [40].

В исследовании S. Goyal и соавт. (Mammosite Registry Trial) 70 пациентам с DCIS (также в соответствии с критериями включения ECOG 5194) выполнялась брахитерапия на ложе опухоли в течение 5–7 дней. При медиане наблюдения 52,7 месяца частота рецидивов в первой и второй группах составила 0 и 5,3% соответственно. Частота местных рецидивов независимо от группы и морфологических характеристик опухоли не превысила 3%. Несмотря на хорошие результаты, нет данных более длительного периода наблюдения, что пока не позволяет внедрить метод в рутинную практику [41].

Схожие критерии включения использовались в рандомизированном исследовании RTOG 9804, в котором оценивали эффективность адъювантной ЛТ у больных с DCIS низкого риска рецидива. Пациенты с умеренно и хорошо дифференцированными формами DCIS размером не более 25 мм, с негативными хирургическими краями после органосохраняющей операции были рандомизированы на две группы. Пациенты основной группы получали ДЛТ, пациенты контрольной находились под наблюдением. Частота местных рецидивов при семилетнем сроке наблюдения составила 0,9 и 6,7% соответственно ($p < 0,001$). Данное исследование убедительно показало высокую эффективность ЛТ даже при клинически благоприятных формах DCIS [42].

Последние годы особое внимание уделяется поиску оптимальной ширины резекции при органосохраняющих операциях, проводимых по поводу инвазивных и неинвазивных опухолей молочной железы. На основании данных анализа 20 исследований эксперты Общества хирургической онкологии (Society of Surgical Oncology, SSO), Американского общества радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) и Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) пришли к выводу, что ширина резекции при DCIS должна составлять не менее 2 мм при условии проведения послеоперационной ЛТ [43]. Доказано, что расширение объема вмешательства не улучшает результаты лечения, а уменьшение приводит к росту частоты местных рецидивов. Однако, согласно результатам исследования K.J. Van Zee (n = 2996), при ширине резекции менее 2 мм по сравнению с шириной более 2 мм показатели выживаемости не ухудшались в группе больных, получавших ЛТ (p = 0,95). В то же время в когорте больных без ЛТ ширина резекции достоверно влияла на показатели безрецидивной выживаемости (p < 0,0001). Необходимо отметить, что в данном исследовании доля больных с позитивными краями была крайне мала [44].

Метаанализ рандомизированных исследований эффективности лечения DCIS (EBCTCG) показал, что у пациентов с позитивными краями резекции, несмотря на проведенную ЛТ, удваивается риск возникновения местных рецидивов по сравнению с пациентами с негативными краями (десятилетняя частота рецидивов 24 против 12%). Приблизительно в 50% случаев наблюдались инвазивные рецидивы [45].

В ряде исследований оценивали способность дополнительного облучения ложа опухоли влиять на частоту рецидивов при близких или позитивных краях. В метаанализе С. Nilsson и соавт. обобщены данные исследования эффектив-

ности гипофракционирования и дополнительного облучения ложа опухоли (boost) при DCIS. Показано, что гипофракционирование (40–42 Гр, 15–16 фракций) является безопасным режимом ЛТ и имеет небольшое преимущество в отношении местного контроля перед традиционным фракционированием (p = 0,08). Кроме того, дополнительное облучение ложа опухоли (boost) эффективно при позитивных хирургических краях (p = 0,01). Однако степень доказательности в отношении boost субоптимальная, поскольку исследование, включенное в данный метаанализ, было одноцентровым и ретроспективным [46].

В многоцентровом исследовании M.S. Moran и соавт. 4131 пациент получал лечение по поводу DCIS. Примерно половина больных подвергалась ДЛТ в сочетании с boost (в среднем 14 Гр). Показатели 15-летней безрецидивной выживаемости оказались достоверно лучше при дополнительном облучении ложа опухоли по сравнению с одной ДЛТ (91,6 против 88,0%; p = 0,013). Однако при позитивных хирургических краях такой режим ЛТ не улучшил безрецидивную выживаемость [47].

Таким образом, результаты большинства исследований подтверждают высокую эффективность адъювантной лучевой терапии при DCIS. Вместе с тем значение ЛТ при благоприятных формах заболевания остается предметом дискуссий. В частности, в работе К. Kim и соавт. (2017) не возросла частота местных рецидивов у больных старше 50 лет при выполнении сохраненных операций с шириной резекции более 10 мм без последующей ЛТ [48].

М. Silverstain и М. Lagios оценили влияние объема операции на эффективность ЛТ. Оказалось, что при низком риске рецидива (например, при ширине резекции ≥ 10 мм) частота местных рецидивов в группах с ЛТ и без ЛТ сопоставима и не превышает 6% при 12-летнем периоде наблюдения.

С учетом спорной эффективности ЛТ у определенной группы боль-

ных необходим дальнейший поиск прогностических маркеров, позволяющих отказаться от проведения такого лечения при низком риске рецидива [49].

Маркеры эффективности лучевой терапии

Адъювантная ЛТ снижает частоту развития рецидивов и смертность после мастэктомии и органосохраняющих операций. Общепризнанными факторами риска локальных рецидивов являются молодой возраст, поражение аксиллярных ЛУ, размер опухоли, позитивные края резекции, степень злокачественности, ER-негативный статус, наличие DCIS и лимфоваскулярной инвазии. На частоту рецидивов влияют также молекулярный профиль опухоли и ее микроокружение.

В ряде исследований оценивали влияние биологического подтипа на эффективность ЛТ. В рандомизированном исследовании Toronto British Columbia trial больные в послеоперационном периоде получали либо тамоксифен, либо комбинацию «тамоксифен + ДЛТ». Показатели десятилетней общей выживаемости в обеих группах были схожи – 84%. При люминальном подтипе А РМЖ частота рецидивов была самой низкой по сравнению с другими подтипами (5,2%). Однако при подгрупповом анализе эффективность ЛТ оказалась несколько ниже при люминальных подтипах РМЖ. В целом достоверных отличий между фенотипами не выявлено. Авторы сделали вывод, что фенотип – прогностический, но не предиктивный фактор [50].

Аналогичные результаты получены в ретроспективном исследовании J. Zhang (SABCS 2019). 327 больных старше 65 лет с люминальными формами РМЖ после органосохраняющего лечения получали либо гормонотерапию в сочетании с ЛТ, либо только гормонотерапию (контрольная группа). Зарегистрировано улучшение показателей выживаемости при люминальном подтипе В РМЖ в основной группе (p = 0,001–0,005).

В то же время при люминальном подтипе А не зарегистрировано достоверного улучшения показателей ни безрецидивной, ни общей выживаемости в группе ЛТ [51]. Иные результаты продемонстрировало исследование SweBCG91-RT (Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy Randomized Clinical Trial). Больные с I и II стадиями РМЖ после органосохраняющего лечения были распределены в две группы – без адъювантной ЛТ и с адъювантной ЛТ. В среднем пациенты находились под наблюдением 15 лет. На фоне ЛТ частота местных рецидивов при люминальном подтипе А РМЖ снизилась с 19 до 9%, при люминальном подтипе В – с 24 до 8%. Достоверного снижения числа рецидивов при трижды негативном и HER2-сверхэкспрессирующем подтипах РМЖ не зафиксировано. ЛТ оказалась наиболее эффективной при люминальном РМЖ. Кроме того, ожидалось снижение риска рецидива при одном только оперативном вмешательстве в группе больных благоприятного прогноза (старше 65 лет, N0, люминальный подтип А). Однако частота рецидивов в данной группе составила 20%. При добавлении ЛТ частота рецидивов снизилась до 6%. Несмотря на полученные результаты, подгрупповой анализ показал, что подтип не может служить предиктором эффективности ЛТ [52]. J.F. Torres-Roca и соавт. для оценки чувствительности к ЛТ разработали десятигенную сигнатуру – Radio-Sensitive Index (RSI). Индекс включает три уровня радиорезистентности: низкий (RSI-S), промежуточный (RSI-I) и высокий (RSI-R). В отсутствие ЛТ данный индекс не определяет риск рецидива. Комбинированное использование индекса и биологического подтипа позволяет оценить риск рецидива после ЛТ. Установлено, что наиболее высокая частота рецидивов имеет место при сочетании трижды негативного РМЖ и RSI-R. При трижды негативном РМЖ и RSI-S или RSI-I прогноз улучшается и становится сопоставимым с таковым при

люминальном РМЖ. Индекс не оказывает существенного влияния на прогноз при люминальных формах РМЖ. Но при добавлении 16 Гр на ложе опухоли (boost) при люминальном РМЖ улучшаются показатели безрецидивной выживаемости в группе больных с индексом RSI-R (91 против 78% без boost) [53].

В работе С. Wadsten и соавт. (2019) оценивали эффективность ЛТ люминального подтипа А РМЖ в зависимости от риска рецидива по биологическому тесту PreludeDx. 423 пациента, согласно результатам тестирования, были распределены на группы риска. В каждой группе одна часть больных подвергалась ЛТ, другая находилась под наблюдением. В группе пациентов старше 50 лет с высоким риском ЛТ способствовала снижению частоты рецидивов с 15 до 4%. При низком риске ЛТ не влияла на показатели безрецидивной выживаемости (4% – без ЛТ, 3% – с ЛТ) [54].

Таким образом, биологический подтип играет существенную роль в оценке прогноза больных, получающих ЛТ, однако его предиктивное значение требует дальнейшего изучения. Возможно, более детальный молекулярный анализ каждого подтипа позволит найти маркеры чувствительности к различным режимам ЛТ.

В настоящее время особое внимание уделяется опухолевому окружению в аспекте его влияния на течение и эффективность лечения ряда злокачественных новообразований. В частности, доказано влияние уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) на эффективность системного лечения при РМЖ. Работ, посвященных оценке влияния TILs на эффективность ЛТ при данной патологии, немного.

В рандомизированном шведском исследовании SweBCG91RT, первичной целью которого было изучение роли ЛТ у больных РМЖ, подвергшихся органосохраняющим операциям, анализировали влияние соотношения фракций TILs (CD8+/FOXP3) на отдаленные результаты лечения.

У больных, не подвергавшихся ЛТ, показатели безрецидивной выживаемости были достоверно лучше при высоких значениях CD8+ и низких FOXP3 по сравнению с другими комбинациями. В группе ЛТ имели место противоположные результаты: риск рецидива при сочетании высоких значений CD8+ и низких FOXP3 был выше, чем при других сочетаниях TILs. Авторы исследования предположили, что ЛТ способна подавлять иммунный ответ при первично благоприятном иммунофенотипе опухоли. Это важно учитывать, принимая решение о назначении ЛТ при раннем РМЖ [55].

J.A. Mouabbi и соавт. (SABCS 2019) анализировали влияние уровня TILs на эффективность ЛТ при раннем трижды негативном РМЖ. Показатели безрецидивной ($p=0,05$) и общей выживаемости ($p=0,01$) при высоком уровне TILs были достоверно лучше, чем при низком. Примерно такие же результаты были получены в крупных исследованиях эффективности химиотерапии в зависимости от уровня TILs. Между тем данное исследование имеет низкую степень доказательности в связи с ретроспективным характером и малым числом наблюдений. Кроме того, в работе не оценивали влияние различных фракций TILs на прогноз заболевания. Авторы предлагают провести более крупное проспективное клиническое исследование [56].

В настоящее время оценка уровня TILs, экспрессии PDL-1, микросателлитной нестабильности приобретает особую актуальность в аспекте возможного повышения эффективности лечения трижды негативного РМЖ с помощью иммунотерапии в комбинации не только с химиотерапией, но и лучевой терапией.

Заключение

Широкое использование органосохраняющих операций и внедрение онкопластических и реконструктивно-пластических вмешательств при РМЖ привели

к изменению режимов и технологий проведения ЛТ. Понимание биологии опухолевого процесса и особенностей течения различных клинических форм РМЖ позволяет индивидуализировать не только системное лечение, но и ЛТ в сторону как деэскалации или отказа от ЛТ при низком риске рецидива, так и эскалации лучевых воздействий при высоком риске локорегионарного рецидива.

Продолжается изучение методик, направленных на снижение дозы облучения, частоты и тяжести токсических эффектов за счет прицельного воздействия на зону интереса. Различные варианты парциальной лучевой терапии, режим гипофракционирования, подтвердившие эффективность при лечении ограниченной группы больных, подвергшихся сохранному лечению, снижают общую лучевую нагрузку и достоверно умень-

шают частоту нежелательных явлений без ущерба радикализму. Существенно изменился подход к хирургии зоны регионарного метастазирования. Доказано, что лучевая терапия позволяет избежать выполнения аксиллярной лимфодиссекции даже при выявлении метастазов в одном-двух лимфоузлах. В настоящее время изучается эффективность комбинации лучевой, таргетной терапии и иммунотерапии. ☺

Литература

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy with axillary lymph node dissection versus mastectomy with axillary lymph node dissection for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 16. P. 1233–1241.
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. Vol. 347. № 16. P. 1227–1232.
3. Van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. Vol. 92. № 14. P. 1143–1150.
4. Sedlmayer F., Reitsamer R., Fussl C. et al. Boost IORT in breast cancer: body of evidence // *Int. J. Br. Cancer.* 2014.
5. Shah C., Badiyan S., Ben Wilkinson J. et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite. Breast Brachytherapy Registry Trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 10. P. 3279–3285.
6. Yashar C.M., Scanderbeg D., Kuske R. et al. Initial clinical experience with the Strut-Adjusted Volume Implant (SAVI) breast brachytherapy device for accelerated partial-breast irradiation (APBI): first 100 patients with more than 1 year of follow-up // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80. № 3. P. 765–770.
7. White J., Winter K., Kuske R.R. et al. Long-term cancer outcomes from study NRG Oncology/RTOG 9517: a phase 2 study of accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy after lumpectomy for early-stage breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. Vol. 95. № 5. P. 1460–1465.
8. Mamounas E.P., Bandos H., White J.R. et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 15. Suppl.
9. Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet.* 2016. Vol. 387. № 10015. P. 229–238.
10. Livi L., Meattini I., Marrazzo L. et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial // *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51. № 4. P. 451–463.
11. Meattini I., Saieva C., Lucidi S. et al. Accelerated partial breast or whole breast irradiation after breast conservation surgery for patients with early breast cancer: 10-year follow up results of the APBI IMRT Florence randomized phase 3 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, 1–4 December, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1921>.
12. Harms W., Budach W., Dunst J. et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences // *Strahlenther. Onkol.* 2016. Vol. 192. № 4. P. 199–208.
13. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M. et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial // *Lancet.* 2014. Vol. 383. № 9917. P. 603–613.
14. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 13. P. 1269–1277.
15. Wenz F. TARGIT E (elderly): Prospective phase II trial of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. Annual meeting ASCO, 2019, Chicago // <https://meetinglibrary.asco.org/record/176635/abstract>.
16. 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. Vol. 362. № 11. P. 513–520.

17. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. *et al.* The UK Standardization 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. Vol. 14. № 11. P. 1086–1094.
18. Agrawal R.K., Alhasso A., Barrett-Lee P.J. *et al.* First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015) // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100. № 1. P. 93–100.
19. Brunt A.M., Wheatley D., Yarnold J. *et al.* Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial // *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 120. № 1. P. 114–118.
20. Coles C., Agrawal R., Ah-See M.L., Algurafi H. Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: First results of local recurrence data for IMPORT LOW (CRUK/06/003) // *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 57. P. S4–S4.
21. McGale P., Taylor C., Correa C. *et al.* Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet.* 2014. Vol. 383. № 9935. P. 2127–2135.
22. Poortmans P.M., Collette S., Kirkove C. *et al.* EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 4. P. 317–327.
23. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R. *et al.* Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 4. P. 307–316.
24. Jagsi R., Chadha M., Moni J. *et al.* Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 32. P. 3600–3606.
25. Giuliano A.E., Ballman K., McCall L. *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 264. № 3. P. 413–420.
26. Rutgers E.J., Donker M., Poncet C. *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023) // *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, 2018.*
27. Sávolt Á., Péley G., Polgár C. *et al.* Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017. Vol. 43. № 4. P. 672–679.
28. Parulekar W.R., Berrang T., Kong I. *et al.* Cctg MA.39 tailor RT: a randomized trial of regional radiotherapy in biomarker low-risk node-positive breast cancer (NCT03488693) // *Annual meeting ASCO, Chicago, 2019* // <https://meetinglibrary.asco.org/record/177469/abstract>.
29. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S. *et al.* Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. № 10. P. 1541–1557.
30. Thorsen L.B.J., Offersen B.V., Dano H. *et al.* DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 4. P. 314–320.
31. Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S. *et al.* Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013 // <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.03.021>.
32. Канаев С.В., Новиков С.Н. Роль радионуклидной визуализации путей лимфооттока при определении показаний к облучению парастеральных лимфоузлов у больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2015. Т. 61. № 5. С. 737–744.
33. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. *et al.* Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 32. P. 3960–3966.
34. Recht A., Somerfield M.R., Edge S.B. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update summary // *J. Oncol. Pract.* 2016. Vol. 12. № 12. P. 1258–1261.
35. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. P. 1796–1804.
36. Marks L.B., Prosnitz L.R. Reducing local therapy in patients responding to preoperative systemic therapy: are we outsmarting ourselves // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 491–493.
37. White J., Mamounas E. Locoregional radiotherapy in patients with breast cancer responding to neoadjuvant chemotherapy: a paradigm for treatment individualization // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 494–495.
38. Fisher E.R., Dignam J., Tan-Chiu E. *et al.* Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17 // *Cancer.* 1999. Vol. 86. № 3. P. 429–438.
39. Hughes L.L., Wang M., Page D.L. *et al.* Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 32. P. 5319–5324.

40. Motwani S.B., Goyal S., Moran M.S. et al. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG Study 5194 // *Cancer*. 2011. Vol. 117. № 6. P. 1156–1162.
41. Goyal S., Vicini F., Beitsch D. et al. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and accelerated partial breast irradiation: comparison of the Mammosite Registry trial with Intergroup Study E5194 // *Cancer*. 2011. Vol. 117. № 6. P. 1149–1155.
42. McCormick B., Winter K., Hudis C. et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 7. P. 709–715.
43. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L. et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology – American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in ductal carcinoma in situ // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 33. P. 4040–4046.
44. Van Zee K.J., Subhedar P., Olcese C. et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years // *Ann. Surg.* 2015. Vol. 262. № 4. P. 623–631.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C., McGale P., Taylor C. et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2010. Vol. 41. P. 162–177.
46. 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.
47. Moran M.S., Zhao S., Ma S., Kirova Y.M. Radiation boost for ductal carcinoma in situ after whole-breast radiation therapy (WBRT) improves local control: analysis from 10 Pooled Academic Institutions // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2016. Vol. 96. P. S144.
48. Kim K., Jung S.Y., Shin K.H. et al. Recurrence outcomes after omission of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast: a multicenter, retrospective study in Korea (KROG 16-02) // *Breast Cancer Res. Treat.* 2017. Vol. 162. № 1. P. 77–83.
49. Silverstein M.J., Lagios M.D. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2010. Vol. 41. P. 193–196.
50. Fyles A.W., McCreedy D.R., Manchul L.A. et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 963–970.
51. Zhang J. Correlation of radiotherapy with the prognosis of elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer according to immunohistochemical subtyping. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1268>.
52. Sjöström M., Lundstedt D., Hartman L. et al. Response to radiotherapy after breast-conserving surgery in different breast cancer subtypes in the Swedish Breast Cancer Group 91 radiotherapy randomized clinical trial // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. № 28. P. 3222–3229.
53. Torres-Roca J.F., Fulp W.J., Caudell J.J. et al. Integration of a radiosensitivity molecular signature into the assessment of local recurrence risk in breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 93. № 3. P. 631–638.
54. Wadsten C., Whitworth P.W., Patel R. et al. Risk stratification in early-stage luminal breast cancer patients treated with and without RT. Annual meeting ASCO, Chicago, 2019 // <https://meetinglibrary.asco.org/record/177213/abstract>.
55. Tullberg A.S., Puttonen H.A.J., Holmberg E. et al. A high ratio of CD8/FOXP3 predicts an unfavorable response to postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery: Results from the randomized SweBCG91RT trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/2000>.
56. Mouabbi J.A., Chand M., Sakhi R. et al. Improvement of survival with radiation therapy in early stage triple negative breast cancer patients with high level of tumor infiltrating lymphocytes. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1264>.

The Increase of Effectiveness of Postoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer

D.A. Vershinina¹, V.V. Semiglazov^{1,2}, S.N. Novikov, PhD²

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Diana A. Vershinina, di.vershinina90@yandex.ru

Remote radiation therapy is an extremely important component of the complex treatment of patients with invasive and non-invasive forms of breast cancer. The article analyzes the effectiveness of various options and modes of radiation therapy used in breast cancer. In addition, individual markers that have potential value in assessing the prognosis and determination of the sensitivity of the tumor to different modes of radiation therapy are considered.

Key words: breast cancer, remote beam radiation therapy, hypofractionative radiation therapy, partial radiation therapy