

Получена: 17 сентября 2018 / Принята: 1 октября 2018 / Опубликовано online: 31 декабря 2018

УДК 618.19:616-006.03-614

## **АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ КОЖИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Евгения О. Косымбаева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Тасболат А. Адылханов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Данияр Т. Раисов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

<sup>1</sup> Кафедра клинической и радиационной онкологии, Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Актуальность:** В Республике Казахстан рак молочной железы занимает лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований у женщин. Лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы является стандартным и обязательным компонентом комплексного лечения. Традиционной стандартной схемой проведения лучевой терапии является подведение разовой очаговой дозы 2 Гр ежедневными фракциями до суммарной очаговой дозы 50 Гр. Однако в связи с увеличением числа выявленных заболеваний на ранней стадии, в последние годы меняются подходы к лечению РМЖ. Острые лучевые реакции кожи являются одним из наиболее частых побочных эффектов подобного вида лечения, что, в свою очередь, является риском возникновения стресса у большинства пациенток, а в некоторых случаях, фактором ограничивающим получение полной дозы облучения согласно плана лечения. Определение наиболее подходящей тактики для предотвращения острой токсичности кожи остается проблемой для онкологов, ввиду ограниченного числа клинических исследований, которые помогли бы предсказать реакцию кожи на облучение, а также меры по предотвращению радиационно-индуцированных повреждений кожи

**Целью** исследования является оценка частоты острых лучевых реакций кожи с использованием ежедневного фракционирования 2,7 Гр до суммарной дозы 43,2 Гр на область молочной железы.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования – нерандомизированное клиническое исследование. В период с 2014 по 2017 гг. нами проанализированы результаты лечения двух групп пациенток, получивших гиподифракционированную лучевую терапию (n=80), а также лучевую терапию в традиционном режиме (n=80). Исследовался кожный покров на наличие лучевых реакций в соответствии с международной шкалой оценки критериев острых лучевых повреждений, разработанных Американской онкологической группой по радиационной терапии RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, 1995) во время лечения, спустя 3, 6 месяцев после лечения. Для сравнения данных был использован U-критерий Манна-Уитни. Весь анализ был проведен с помощью программного обеспечения SPSS ver.20.

**Результаты:** При анализе данных степеней лучевых реакций установлено, что после проведения гиподифракционированной лучевой терапии более чем у 80% пациентов не было зафиксировано лучевых реакций; средняя токсичность (> 2-й степени) была минимальной у этих пациентов (p = 0,023) в сравнении со стандартной схемой проведения лучевой терапии.

**Вывод:** Гиподифракционированная лучевая терапия, вследствие меньших фракционных доз облучения на кожные покровы, дает более лучшие результаты. Внедренный метод гиподифракционированной лучевой терапии в программу комплексного лечения у больных раком молочной железы позволил снизить частоту возникновения ранних лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки. Однако для проявления некоторых токсических явлений могут понадобиться десятилетия.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, рак молочной железы, гиподифракционирование, острая реакция.

### **Summary**

## **ANALYSIS OF RADIATION REACTIONS OF SKIN AFTER HYPOFRACTIONATED RADIATION THERAPY OF BREAST CANCER**

**Yevgeniya O. Kossymbayeva** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Tasbolat A. Adylkhanov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Daniyar T. Raisov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

<sup>1</sup> Clinical and radiation oncology department, Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

**Background:** In the Republic of Kazakhstan, breast cancer takes a leading position among all malignant neoplasms in women. Radiation therapy is a standard and obligatory component of complex treatment of breast cancer. Daily fractions use of 2 Gy to a total focal dose of 50 Gy is the traditional standard scheme for radiotherapy treatment. However, due to the increase in the number of detected diseases at an early stage, approaches to the treatment of breast cancer have changed

in recent years. Acute radiation skin reactions are one of the most frequent side effects of this type of treatment, which in turn is a risk of stress in most patients, and in some cases, a factor limiting the receipt of the full dose of radiation according to the treatment plan. Determination of the most appropriate tactics to prevent acute skin toxicity remains a problem for oncologists, due to the limited number of clinical studies that would help predict skin reaction for irradiation, as well as measures to prevent radiation-induced skin damage/

**The aim** of the study is the incidence assessment of skin toxicity after a daily using of 2.7 Gy to a total dose of 43.2 Gy to the patient's breast.

**Materials and methods:** Study design is non-randomized clinical trial. In the period from 2014 to 2017 we analyzed the results of treatment of two groups of patients who received hypofractionated radiation therapy (n = 80), as well as radiotherapy in the traditional mode (n = 80). The skin toxicity was examined at the course of the treatment, 3 and 6 months after treatment by the international scale for assessing criteria of acute radiation reactions developed by the American Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, 1995). Mann-Whitney U test was used for comparing data between two groups. Analysis was performed with SPSS ver.20 software.

**Results:** It was established that after providing hypofractionated radiation therapy more than 80% of the patients had no acute radiation reactions of skin; the average toxicity (> 2 nd degree) was minimal in these patients (p = 0.023) in comparison with the standard radiotherapy regimen.

**Conclusions:** Hypofractionated radiation therapy gives better results than traditional radiotherapy, due to lower fractional doses of radiation on the skin. The implemented method of hypofractionated radiation therapy in the program of complex treatment in patients with breast cancer made it possible to reduce the incidence of early radiation damage to the skin and subcutaneous fat. However, some toxic phenomena may take time to develop

**Key words:** radiation therapy, breast cancer, hypofractionation, skin toxicity.

Түйіндеме

## СҮТ БЕЗІ ОНЫРЫ КЕЗІНДЕГІ ГИПЕРФРАКЦИОНДЫ СӘУЛЕЛІ ТЕРАПИЯДАН КЕЙІНГІ ТЕРІДЕГІ СӘУЛЕЛІ РЕАКЦИЯЛАРДЫҢ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ АНАЛИЗЫ

**Евгения О. Косымбаева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Тасболат А. Адылханов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Данияр Т. Раисов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

<sup>1</sup> Клиникалық және сәулелі онкология кафедрасы, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Өзектілік:** Қазақстан Республикасында әйелдер арасында сүт безі обыры барлық қатерлі ісіктер ішінде алдыңғы позицияларды алып тұр. Сәулелі терапия қалған сүт безі бөліктерінің комплексті емінң стандартты және міндетті компоненті болып табылады. Сәулелі терапияны өткізудің дәстүрлі стандартты кестесі күнделікті бірреттік ошақты доза 2 Гр фракциямен сумарлы ошақты доза 50 Гр дейін. Бірақ дерттің бастапқы сатысында анықталу санының ұлғаюына байланысты, соңғы жылдары сүт безі обыры еміне көзқарас өзгеруде. Терінің жедел сәулелі реакциялары осы емнің жиі жанама әсерінің бірі, бұл өз кезегінде көптеген науқастарда стресс дамуының қаупін жоғарлатады, ал кейбір жағдайларда емдік терапия барысында толық дозалы сәулеленуді алмаудың факторы болып табылады. Клиникалық зерттеулер санының шектеулігіне байланысты, сәулеленуге тері реакциясын болжауда, сонымен қатар терінің радиационды – индуцирленген зақымдалуының, терінің жедел токсикалық әсерінің алдын алуда қолайлы тактиканы анықтау онкологтардың проблемасы болып қалуда.

**Зерттеудің мақсаты** - тәуліктік фракциясының 2,7 Гр-ден беру көмегімен 43,2 Гр-ға дейін кеуде аймағының жалпы дозасын қолдану арқылы терідегі шұғыл радиациялық реакциялардың жиілігін бағалау.

**Материалдар және әдістері:** Зерттеудің дизайны - бұл кездейсоқ емес клиникалық зерттеу Біздің зерттеуіміз бойынша 2014-2017жж аралығында 2 топ науқастар арасындағы емнің нәтижесі, гипофракционды сәулелі терапия қабылдағандар (n=80), сонымен қатар дәстүрлі режимде сәулелі терапия қабылдағандар (n=80). Біз 3 және 6 айдан кейін емдеу соңында Американдық Обыр тобы радиациялық терапия RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, 1995) әзірлеген халықаралық шкаласы бағалау критерийлері шұғыл радиациялық жарақат, сәйкес тері улы әсері болуын зерттеді. Уыттылығын салыстыру үшін гипофракцияланған және стандартты схема өңделген топтары арасындағы U-Манн-Уитни тест пайдаланылды. P мәні 0,05-ден кем болса, айырмашылық статистикалық маңызды болып саналады. Бүкіл талдау SPSS 20 бағдарламалық қамтамасыз етудің көмегімен жүзеге асырылды.

**Нәтижелері:** Теріге сәулелену аз фракциялық доза байланысты гипофракцияланған сәулелі терапия, жақсы нәтиже береді; науқастардың 80% - нан астамы радиациялық реакцияларға ие болмады. Орташа уыттылығы (> 2-ші дәрежелі) осы науқастарға (p = 0,023) ең аз болды.

**Қорытынды:** сәулелік терапия шұғыл радиациялық асқынулардың жиілігін арттыруға әкеледі, түрлі режимдерін пайдалану теориялық және тарихи фон қарамастан, әдетте, бұл сандар біздің тәжірибеде көп болған жоқ. Алайда кейбір құбылыстар ондаған жылдар бойы дамуы мүмкін.

**Негізгі сөздер:** сәулелік ем, сүт безі обыры, гипофракцияландыру, жедел әсер.

**Библиографическая ссылка:**

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Раисов Д.Т. Анализ показателей лучевых реакций кожи после проведения гипофракционированной лучевой терапии при раке молочной железы // Наука и здравоохранение. 2018. 6 (Т.20). С. 114-120.

Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Raisov D.T. Analysis of radiation reactions of skin after hypofractionated radiation therapy of breast cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 6, pp. 114-120.

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Раисов Д.Т. Сүт безі обыры кезіндегі гиперфракционды сәулелі терапиядан кейінгі терідегі сәулелі реакциялардың көрсеткіштерінің анализы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 6 (Т.20). Б. 114-120.

**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом рака среди женщин во всем мире и составляет почти четверть (23%) всех случаев [15]. Глобальная проблема рака молочной железы состоит в том, что к 2030 году ожидается увеличение заболеваемости до 2-х миллионов в год, в связи с увеличением числа пропорции из развивающихся стран [24].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, в общем, являются причиной смерти в 71% случаев Европы и Азии. По прогнозам, смертность и заболеваемость от злокачественных новообразований до 2020 г. во всем мире увеличатся в 2 раза [8, 22].

В Республике Казахстан РМЖ занимает лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований у женщин. В структуре онкологической заболеваемости в 2016 году удельный вес РМЖ I и II стадий составил 8,6%, смертность составила 7,8 случаев на 100 тыс. населения [4].

Традиционной стандартной схемой проведения лучевой терапии (ЛТ) после хирургического вмешательства является подведение разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр ежедневными фракциями до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр. Но, в связи с увеличением числа выявленных заболеваний на ранней стадии ввиду диагностики в рамках скрининговых программ, в последние годы меняются подходы к лечению РМЖ. В связи с этим, все чаще применяются органосохраняющие операции, учитывая меньший объем опухолей, с последующим применением ЛТ, получены новые данные по молекулярно-генетическому строению раков и их влияние на проведение химио и таргетной терапии. Однако вышеизложенное сделало актуальным разработку новых режимов фракционирования ЛТ.

Будучи генетически разнородным заболеванием, имеющим множество форм клинического течения, РМЖ считается одним из наиболее сложных заболеваний при выборе рационального лечения, когда приходится учитывать множество факторов, каждый из которых может быть решающим не только в прогнозе заболевания, но и в судьбе пациентки [1, 11]. Течение и возможности лечения РМЖ в настоящее время определяются клиническими, морфологическими и биологическими особенностями опухоли: содержанием рецепторов стероидных гормонов, экспрессией HER2neu (мембранного белка из семейства рецептора эпидермального фактора роста), степенью

злокачественности, зависящей от пролиферативного индекса, наличием признаков сосудистой инвазии опухоли, а также распространённостью процесса (стадией заболевания), возрастом больной [9, 13]. Однако возможности гипофракционированной лучевой терапии недооценены в полной мере. На данный момент наиболее важным является выбор адекватного режима ГФЛТ после хирургического лечения, тем самым, не увеличивая частоту ранней токсичности кожи и подкожно-жировой клетчатки, а, также, не снижая частоту хорошего косметического результата комплексного лечения РМЖ. Но, как и любой другой метод лечения, ЛТ может давать разнообразные побочные эффекты, действуя на нормальные ткани в облучаемом поле. Острые лучевые реакции кожи являются одним из наиболее частых побочных эффектов подобного вида лечения [16, 17], что, в свою очередь, является риском возникновения стресса у некоторых пациенток, а в некоторых случаях, фактором ограничивающим получение полной дозы облучения согласно плана лечения. Мегавольтные линейные ускорители значительно уменьшили выраженность лучевых реакций кожи [20]. Однако, ускоренные методы облучения с параллельной химиотерапией привели к увеличению числа кожных реакций [6, 25]. Большинство выраженных лучевых реакций, как правило, отмечаются у пациентов, получающих высокие дозы облучения с больших полей [21].

По оценкам, у 90% больных РМЖ после получения лучевой терапии развивается лучевой эпидермит [7]. Терапевтические дозы радиации вызывают стойкую эритему кожи, шелушение, сыпь, боль, зуд и изъязвление. Согласно результатам исследований повреждений кожи у 108 облученных пациенток по поводу рака молочной железы установлено наличие - у 92% пациенток эритем, 30% сухого эпидермита, 35% влажного эпидермита и 14% язв [18].

Определение наиболее подходящей тактики для предотвращения острой токсичности кожи остается проблемой для онкологов, ввиду ограниченного числа клинических исследований, которые помогли бы предсказать реакцию кожи на облучение, а также меры по предотвращению радиационно-индуцированных повреждений кожи [12]. Снижение числа лучевых поражений кожи является весьма актуальным в последнее время.

**Целью** настоящего исследования является оценка частоты острых лучевых реакций кожи после проведения гипофракционированной ЛТ с разовой очаговой дозой 2.7 Гр до суммарной очаговой дозы 43,2 Гр за 16 фракций на область молочной железы.

**Материалы и методы.** В период с 2014 года по 2017 год нами были отобраны 160 пациенток, получивших хирургическое лечение по поводу РМЖ в Центре ядерной медицины и онкологии г.Семей. Согласно протокола мультицентрового международного исследования, утвержденного Kumiko Karasawa (Национальный Институт Радиологических Наук, Япония), следуя всем критериям включения (гистологически верифицированный РМЖ,  $T \leq 2$  см, с отрицательными хирургическими краями), а также критериям исключения (конкурентная химиолучевая терапия, пациентки с раком иной локализации или с отдаленными метастазами, а также с серьезными сопутствующими заболеваниями) нами были отобраны две группы пациенток: основной группе ( $n=80$ ) проведена ГФЛТ по схеме 16 фракций по 2,7 Гр на область послеоперационного рубца молочной железы и зон регионарного лимфооттока, СОД составила 43,2 Гр. В контрольной группе пациентки ( $n=80$ ) получили лечение согласно стандарту, а именно, была подведена СОД 50 Гр за 25 фракций (РОД=2Гр). От всех пациенток было получено письменное информированное согласие до начала лечения по правилам нашего университета. Имеется выписка ЛЭК №5 от 12 марта 2014 года.

Пациентки, включенные в исследование прошли топометрическую подготовку, которая выполнялась на КТ-симуляторе GE OPTIMA CT580 (КТ симулятор представляет собой компьютерный рентгеновский имитатор томографии для виртуального моделирования зоны облучения. Он состоит из спиральной компьютерного томографа с плоской столовой декой, а



**Рисунок 1. Специальные фиксирующие устройства – мамморборды**

лучевое лечение доставлено дистанционным методом на гамма-терапевтических аппаратах Terabalt (GK60T03, Чехия, 2008г.в.), Teragam (G1K-9-4, Чехия, 2006 г.в.), а также линейном ускорителе Truebeam (Varian medical systems, США 2013 г.в.).

При выборе полей облучения на область молочной железы и зон регионарного лимфооттока учитывались границы:

*Верхняя граница* - соответствовала уровню грудинно-ключичного сочленения;

*Медиальная граница* - вдоль середины грудины;

также системы движущихся лазерных указателей). Три рентгеноконтрастных точки наносятся на кожу пациента (в центре, а также на пересечении лазерных лучей на боковых поверхностях тела). Моделирование КТ выполняется на компьютерном томографе с шагом 2,5-5 мм. Полученные изображения передаются на рабочую станцию планирования лечения Eclipse, где радиационный онколог контурирует критические органы (спинной мозг, сердце и легкие, печень), а также ложе опухоли).

Также при планировании выделяются объемы лечения – CTV (*Clinical Target Volume*), GTV (*Gross Tumor Volume*), PTV (*Planning Target Volume*), согласно рекомендациям Международных комиссий по радиационным единицам и измерениям ICRU-50, ICRU-62[23], которые вводят определения лечебных объемов, методы нормировки и предписания дозы.

Количество полей облучения, размеры и их взаимное расположение были рассчитаны индивидуально для каждого пациента с учетом анатомической структуры.

При проведении предлучевой подготовки, а также во время всего курса ЛТ используются специальные фиксирующие устройства – мамморборды Рис.1, при котором происходит четкая фиксация головы пациентки, угол отведения верхних конечностей. Пациентка укладывается в положении лежа на спине на мамморборд с запрокинутыми за голову руками Рис.2. Все показатели отведений мамморборда фиксируются в лучевой карте пациентки для точного воспроизведения ее положения во время курса ЛТ.



**Рисунок 2. Положение больной во время предлучевой подготовки на мамморборде.**

*Нижняя* - на 2 см ниже субмаммарной (переходной) складки;

*Латеральная* - на 2 см латеральнее пальпируемой ткани молочной железы, обычно вдоль среднеподмышечной линии.

*Границы над-подключичной зоны:*

*Верхняя* - на уровне верхнего края перстнещитовидного углубления;

*Нижняя* - соприкасается с верхней границей тангенциального поля на уровне второго межреберья;

*Медиальная* - середина грудины,

*Латеральная* – медиальный край головки плеча.

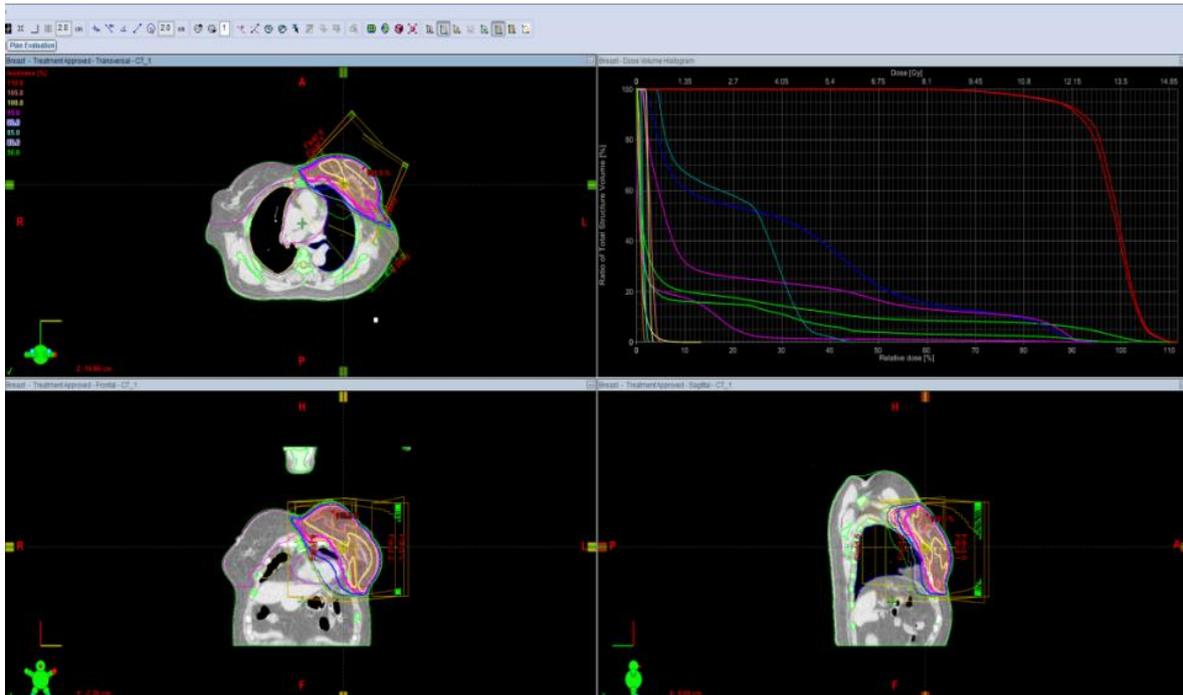


Рисунок 2. Пример дозового распределения при 3D конформной ЛТ молочной железы.

Стадирование лучевых повреждений кожи у больных, включенных в исследование, проведено согласно международной шкале Исследовательской группы по лучевой терапии RTOG/EORTC [7] во время проведения ЛТ, а также через 3 и 6 месяцев после завершения курса ЛТ. Согласно данной шкалы лучевые реакции кожи распределялись как:

0 степень - нет клинических проявлений;

I степень - легкая эритема, сухой дерматит, эпиляция;

II степень – выраженная эритема, очаговый влажный дерматит, умеренный отек;

III степень – сливной влажный дерматит, выраженный отек;

IV степень - лучевая язва, некроз.

Составление баз данных и статистическая обработка на персональном компьютере проводилась в программе SPSS Statistics версия 20. Для сравнения данных степеней лучевых реакций кожи нами был использован U-критерий Манна-Уитни. Во всех случаях применяли 95% ДИ и двусторонний p. Значимыми считали различия с вероятностью не менее 95% ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты.**

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Средний возраст составил  $56,5 \pm 10,9$  (диапазон 35,6-81,2).

Таблица 1.

**Характеристика пациентов, абс.число (%).**

Характеристика пациентов	ТЛТ	ГФЛТ
Сторона поражения	Левая 46 (57.4%)	42 (52.5%)
	Правая 35 (43.7%)	38 (47.5%)
Стадия	I 5 (6.4%)	13 (16.3%)
	IIa 31 (39.6%)	28 (35.0%)
	IIb 30 (37.7%)	26 (32.5%)
	IIIa 5 (4.7%)	4 (5.0%)
	IIIb 9 (11.6%)	9 (11.2%)
T	T1 5 (6.3%)	11 (13.8%)
	T2 48 (60.0%)	52 (65.0%)
	T3 15 (18.8%)	10 (12.5%)
	T4 12 (14.9%)	7 (8.7%)
Всего	80(100%)	80(100%)

При анализе данных степеней лучевых повреждений кожи в зависимости от метода фракционирования ЛТ, установлено, что при ГФЛТ проявлений лучевых повреждений кожи II степени в сравнении со стандартным режимом фракционирования дозы отмечались в 2 раза реже, чем при ТЛТ. Показатели степеней лучевых реакций кожи показаны в Таблице 2.

Таблица 2.

**Анализ степеней лучевых реакций кожи по шкале RTOG.**

	Степень 0		Степень 1		Степень 2	
	ГФЛТ	ТЛТ	ГФЛТ	ТЛТ	ГФЛТ	ТЛТ
В течение курса ЛТ	66(82.3%)	48(59.6%)	14(17%)	26(32.5%)	3(3.8%)	8(10.1%)
Через 3 месяца	74 (93%)	67(83.2%)	7(9%)	15(19.1%)	-	-
Через 6 месяцев	80 (100%)	80 (100%)	-	-	-	-

У более чем 80 % пациентов, получавших ГФЛТ, не было отмечено лучевых реакций кожи. Частота легкой токсичности (2 степени) была низкой ( $p = 0,23$ ) в

основной группе в сравнении с контрольной. Применение метода гипофракционированной лучевой терапии позволило значительно уменьшить число

ранних лучевых повреждений кожи и мягких тканей у больных РМЖ.

#### Обсуждение

Лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы является стандартным и обязательным компонентом комплексного лечения РМЖ, снижает частоту локальных рецидивов и увеличивает продолжительность жизни больных [19].

За прошедшее десятилетие было проведено множество рандомизированных исследований, в которых изучались данные 10-летнего мониторинга пациенток, получивших курсы ГФЛТ в сравнении со стандартным режимом фракционирования СОД [3, 10]. Метаанализ этих исследований показал, что ускоренные гипофракционированные режимы лучевой терапии снижают частоту рецидивов по сравнению со стандартной лучевой терапией. В исследовании OSOГ локальные рецидивы за 10 лет составили 6,7 % у больных после стандартной лучевой терапии, а после ускоренного гипофракционированного режима лечения 6,2 %. В исследовании START В также отмечена меньшая частота рецидивов после применения ускоренного режима радиотерапии РОД 2,67Гр: 2% против 3,3% после стандартной радиотерапии [14]. Были отмечены более высокие показатели 5-летней общей выживаемости у больных, получивших ускоренные режимы лучевой терапии в исследованиях START В и OSOГ по сравнению со стандартной радиотерапией (90,4% против 87,5% и 92,3% и 91,7%, соответственно). Несмотря на увеличение РОД при ускоренных и гипофракционированных режимах лучевой терапии, частота постлучевых повреждений кожи, подкожной клетчатки, легких и сердца была эквивалентна или ниже, чем при стандартной лучевой терапии [2]. Частота поздних лучевых повреждений кожи после гипофракционированных режимов лучевой терапии встречалась на 3,8%-9,3% реже, чем после стандартной лучевой терапии. Достоверно доказано, что гипофракционированная ЛТ, ввиду меньшего количества фракций, обеспечивает снижение количества лучевых реакций кожи, по сравнению с традиционным режимом подведения дозы облучения [5].

Согласно данным проведенных клинических испытаний все больше увеличивается интерес исследователей к вопросу о применении гипофракционированных режимов ЛТ при лечении РМЖ I–II стадий. До сих пор исследований использования данных режимов лечения в Республике Казахстан в настоящее время нет, что делает данную проблему актуальной.

#### Вывод.

Результаты нашего исследования показывают, что применение метода гипофракционированной лучевой терапии позволило значительно уменьшить число ранних лучевых повреждений кожи и мягких тканей у больных РМЖ.

Полученные в нашем исследовании данные позволили нам достоверно доказать, что применение метода ГФЛТ в суммарной очаговой дозе 43,2 Гр за 16 фракций, вводимых в течение 3,5 недель, является эффективным и безопасным методом при комплексном лечении рака молочной железы.

Предложенный метод ГФЛТ в программе комплексного лечения при раке молочной железы представляет собой удачное сочетание параметров дозы за фракцию, продолжительности облучения и общей дозы. Важной особенностью данного метода является снижение числа возникновения ранних лучевых повреждений тканей без ухудшения косметических результатов лечения. Данный режим фракционирования может быть рекомендован для дальнейшего использования в клинической практике.

Исследование продолжает оценивать долгосрочные результаты.

#### Источники финансирования.

Данное исследование проведено при грантовом финансировании Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан №4886.

#### Конфликт интересов.

При проведении исследования и написании статьи со стороны авторов конфликт интересов отсутствует.

#### Вклад авторов

Косымбаева Е.О.– набор материала, обработка данных, написание статьи.

Адылханов Т.А. - научное руководство.

#### Литература:

1. Abiltayeva A. et al. Clinical, Histopathological and Molecular Characteristics of Metastatic Breast Cancer in North-Eastern Kazakhstan: a 10 Year Retrospective Study // Asian Pacific J. Cancer Prev. J Cancer Prev. 2016. V. 17. № 10. p. 4797–4802.
2. 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.
3. Baissalbayeva A., Abiltayeva A. Hypofractionated radiotherapy in post-operative irradiation for breast cancer patients, 2014. 70 p
4. Beysebayev E. et al. Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999-2013 // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. T. 16. № 15. p. 67-95.
5. Budach W., Blke E., Matuschek C. Hypofractionated radiotherapy as adjuvant treatment in early breast cancer. A review and meta-analysis of randomized controlled trials // Breast Care. 2015.
6. Ciammella P. et al. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors // Radiat. Oncol. 2014.
7. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995. V. 31. № 5. p. 1341–1346.
8. Curado M.P., Voti L., Sortino-Rachou A.M. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: Their interpretation and potential use for the improvement of cancer care // Cancer Causes Control. 2009. T. 20. № 5. p. 751–756.
9. Davis N.M. и др. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention // Oncotarget. 2014. V. 5. № 13. p. 4603–4650.

10. *Deantonio L. et al.* Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: Long-term results in a series of 85 patients // *Tumori*. 2016. V. 102. № 4. p. 398–403.
11. *Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I.* Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients // *Breast Cancer Res.* 2007.
12. *Harper J.L. et al.* Skin toxicity during breast irradiation: Pathophysiology and management // *South. Med. J.* 2004. V. 97. № 10. p. 989–993.
13. *Hau E. et al.* Radiotherapy breast boost with reduced whole-breast dose is associated with improved cosmesis: The results of a comprehensive assessment from the St. George and Wollongong randomized breast boost trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012.
14. *Haviland J.S. et al.* Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials // *Radiother. Oncol.* 2017. V. 12.
15. *Jemal A. et al.* Global cancer statistics // *CA. Cancer J. Clin.* 2011. V. 61. № 2. p. 69–90.
16. *Kumar S. et al.* Management of skin toxicity during radiation therapy: A review of the evidence // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2010.
17. *Lettmaier S. et al.* Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: A dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy // *Radiother. Oncol.* 2011.
18. *Lilla C. et al.* Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. V. 106. № 1. p. 143–150.
19. *Lin R., Tripuraneni P.* Radiation Therapy in Early-Stage Invasive Breast Cancer // *Indian J. Surg. Oncol.* 2011.
20. *McGale P. 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.
21. *Meattini I. et al.* Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer // *Breast Cancer.* 2017.
22. *Naghavi M.* The global burden of cancer 2013 // *JAMA Oncol.* 2015. V. 4. № 1. p. 52.
23. *Newhauser W.* International Commission on Radiation Units and Measurements Report 78: Prescribing, Recording and Reporting Proton-beam Therapy // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2009. V. 133. № 1. p. 60–62.
24. *Smittenaar C.R. et al.* Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035 // *Br. J. Cancer.* 2016. V. 115. p. 1147–1155.
25. *Tortorelli G. et al.* Standard or hypofractionated radiotherapy in the postoperative treatment of breast cancer: a retrospective analysis of acute skin toxicity and dose inhomogeneities.

**Контактная информация:**

**Косымбаева Евгения Олеговна** - докторант PhD 3-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Абая, 103.

**E-mail:** Eva13.03@mail.ru

**Телефон:** 87054441265