[1]Н. И. КРУТИЛИНА, [2]Д. В. ОКУНЦЕВ, [1]Л. Б. ПАРХОМЕНКО, [3]Н. Н. АНТОНЕНКОВА, [3]И. И. РУММО, [3]Л. А. ФУРМАНЧУК, [1]А. Ю. СОКОЛОВ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,
[2]Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь,
[3]РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. *Оценить непосредственные, ближайшие результаты, токсичность и экономич эффективность комплексного лечения раннего рака молочной железы (РМЖ) (T1, T2) с использованием адъювантной лучевой терапии в режиме стандартного распределения дозы и разработанных методов чения с модуляцией интенсивности пучка (IMRT) с симультанным интегрированным бустом (SIB) в р гипофракционирования дозы.*

Материал и методы. *На основе оптимизации пространственного и временного распределения дозы чения разработаны и внедрены в клиническую практику методы послеоперационной лучевой терапии ра РМЖ. Сформированы три основные и одна контрольная группы (n=160). В основные группы (n=120) женщины с РМЖ I—IIA стадий, которым после выполнения органосохранной операции (лампэктомия с п шечной лимфодиссекцией) и полихимиотерапии проводилось облучение всей молочной железы и ложа оп (1-я основная группа), частичное облучение молочной железы и ложа опухоли с использованием дистанци лучевой терапии (2-я основная группа) и брахитерапия (3-я основная группа) в режиме гипофранкциониро дозы. Женщины, вошедшие в контрольную группу (n=40), получали послеоперационную лучевую тера режиме стандартного фракционирования дозы. Изучены ранние и поздние лучевые повреждения кожи, л сердца, непосредственные, ближайшие результаты, экономическая эффективность с применением у ных методов лечения.*

Результаты. *На основании анализа результатов рандомизированного исследования установлено с ние частоты и степени выраженности ранних и поздних лучевых повреждений кожи, легких, сердца, ственное (в 6 раз) сокращение продолжительности облучения и сроков госпитализации пациенток, дос ние выраженного экономического эффекта при сохранении эффективности лечения при использовании р ботанных методов послеоперационной лучевой терапии пациенток с РМЖ по сравнению со стандар режимом фракционирования дозы.*

Заключение. *Разработаны и апробированы в клинике безопасные и экономически эффективные ме адъювантной лучевой терапии пациенток с РМЖ I—IIA стадий с использованием режима гипофракцион ния дозы, которые позволили обеспечить не только высокие непосредственные и ближайшие результ лечения, но и улучшить качество жизни пациенток за счет достижения в более короткие сроки медици социальной и семейной реабилитации.*

Ключевые слова: *ранний рак молочной железы, адъювантная лучевая терапия, гипофракционирование излучения.*

Objective. *To estimate the short-term results, radiotoxicity, and economic efficiency of the conventional postop radiotherapy and the intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) hypofractionating regimen for early breast cancer (T1N0M0, T2N0M0).*

Materials and methods. *Methods of early breast cancer radiotherapy after breast-conserving surgery and chemoth were developed and introduced in the clinical practice. 160 patients with stage I-II breast carcinoma were randomiz IV groups up to 40 patients. The experimental groups involved 120 women with I—IIA stage carcinoma performed th breast and the tumor bed polychemotherapy after the organ preserving operation (lumpectomy with axillary lymph dissection) – Group 1. Group 2 included patients carried out hypofractionated partial-breast intensity-modulated radioth with simultaneous integrated boost. The hypofractionated partial-breast irradiation by brachytherapy was carried Group 3. Women of the control group (n=40) received the conventional three-dimensional conformal radiation therap acute and late toxicity of skins, lungs and hearts were studied. The short-term results, economic efficiency of v radiotherapy techniques are determined, too.*

Results. *The data were analyzed. The decreasing of frequency and degree of acute and late toxicity of skins, hearts as well as a sixfold reduction of the total time of irradiation and hospitalization days were achieved thanks developed methods of postoperative radiotherapy of patients with early breast cancer. A significant economic bene treatment efficiency preserved was established when comparing with the standard fractionating radiotherapy resul*

Conclusion. *The developed methods of radiotherapy with hypofractionation have allowed to receive good res treatment and to retain quality of a life of patients at the expense of earlier achievement of the women medical, soci family rehabilitation.*

Key words: *Early breast cancer, postoperative radiotherapy, radiotherapy hypofractionation.*

HEALTHCARE. 2017; 6: 62—67.
EFFICACY OF HYPOFRACTIONATING ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR MANAGING EARLY BREAST CANCER
N. I. Krutilina, D. V. Okuntsev, L. B. Parkhomenko, N. N. Antonenkova, I. I. Rummo, L. A. Furmanchuk, A. Yu. Sokolov

Огромный интерес к проблеме рака молочной железы (РМЖ) объясняется тем, что данное заболевание является одним из распространенных видов опухолей у женщин в большинстве экономически развитых стран мира и служит частой причиной смерти женщин среднего возраста. В Республике Беларусь в 2014 г. РМЖ составил 17,6% среди всех злокачественных новообразований у женского населения. За последние 25 лет (1990—2014 гг.) грубые интенсивные показатели заболеваемости (на 100 000 женского населения) увеличились в 2 раза — с 39,2 до 80,1. Число вновь выявленных заболеваний возросло на 91% по сравнению с 1990 г. и составило 4058 случаев в 2014 г. Более 75% пациенток с РМЖ имеют ранние стадии заболевания [1].

Благодаря успехам ранней диагностики РМЖ изменилась хирургическая тактика лечения пациенток с этой опухолью в сторону уменьшения объема хирургического вмешательства и сохранения большей части молочной железы. Этому способствовало признание онкологами биологической системной модели РМЖ, сформулированной Фишером в 1968 г., согласно которой РМЖ на этапе клинической манифестации является системным заболеванием [2]. Последнее привело к разработке новых типов операций при ранних стадиях рака и способствовало переходу к органосохраняющим методам лечения [3].

Многочисленными исследованиями в 1970—80-х годах была подтверждена необходимость применения лучевой терапии как обязательного компонента лечения РМЖ в случаях выполнения органосохраняющих операций для предотвращения развития местного рецидива [4—9].

По мере развития радиационной онкологии менялись режимы фракционирования дозы, диапазон суммарных очаговых доз (СОД) в оставшейся части молочной железы и органах риска. Значительные изменения произошли после внедрения в практику линейных ускорителей и новых способов облучения (3D конформная лучевая терапия, лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения с симультанным интегрированным бустом — IMRT с SIB, объемная IMRT), усовершенствования методик визуализации и построения контуров тела [10, 11]. В этих условиях актуальной задачей являлась разработка новых безопасных и экономически эффективных методов послеоперационной лучевой терапии РМЖ на основе оптимизации пространственного и временного распределений дозы излучения, позволяющих как улучшить непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения РМЖ, так и обеспечить высокое качество жизни этой категории пациенток за счет косметических выгод и минимизации риска развития поздних лучевых повреждений, прежде всего сердца и легких.

В связи с вышеизложенным целью настоящего рандомизированного исследования являлась сравнительная оценка непосредственных ближайших результатов, токсичности и экономической эффективности комплексного лечения раннего РМЖ с использованием адъювантной лучевой терапии в режиме стандартного распределения дозы и разработанных методов облучения с модуляцией интенсивности пучка с симультанным интегрированным бустом в режиме гипофракционирования дозы.

Материал и методы

Материалом исследования являются результаты обследования и лечения 160 пациенток в возрасте 38—54 лет с морфологически подтвержденным диагнозом РМЖ I—IIA стадий (T1N0M0, I стадия — 118 пациенток и T2N0M0, IIA стадия — 42 пациентки), получивших комплексное органосохраняющее лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова и Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере с 2011 по 2015 г. Всем пациенткам на первом этапе выполнялась органосохраняющая операция в объеме лампэктомии с подмышечной лимфодиссекцией I—II уровней с последующей адъювантной полихимиотерапией и послеоперационной лучевой терапией. В зависимости от метода послеоперационной лучевой терапии пациентки рандомизированы на 4 группы — 3 основные и 1 контрольную:

• 1-я основная (40 пациенток) — облучение всей молочной железы и ложа опухоли (после-

операционная дистанционная лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения — IMRT с симультанным интегрированным бустом (SIB)) в режиме гипофракционирования дозы;

• 2-я основная (44 пациентки) — частичное дистанционное облучение молочной железы и ложа опухоли (послеоперационная IMRT с SIB) в режиме гипофракционирования дозы;

• 3-я основная (36 пациенток) — частичное облучение молочной железы и ложа опухоли с использованием послеоперационной брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы;

• контрольная (40 пациенток) — дистанционное облучение всей молочной железы (послеоперационная 3D конформная лучевая терапия) в режиме стандартного фракционирования дозы.

Процедура предлучевой подготовки пациенток включала планировочную компьютерную томографию зоны интереса, выделение объемов облучения и органов риска, дозиметрическое планирование облучения, процедуру симуляции (рис. 1).

Планирование послеоперационной дистанционной лучевой терапии с облучением всей молочной железы осуществлялось путем выполнения компьютерной томографии с шагом 5 мм и толщиной скана 5 мм. На каждом КТ-скане определяли клинический объем облучения оставшейся ткани молочной железы (CTV1) и планируемый объем (PTV1) с отступом 5 мм от CTV1 (рис. 2, цв. вклейка).

Клинический объем облучения ложа опухоли (CTV2) определяли по рентгеноконтрастным операционным клипсам с краем отступа

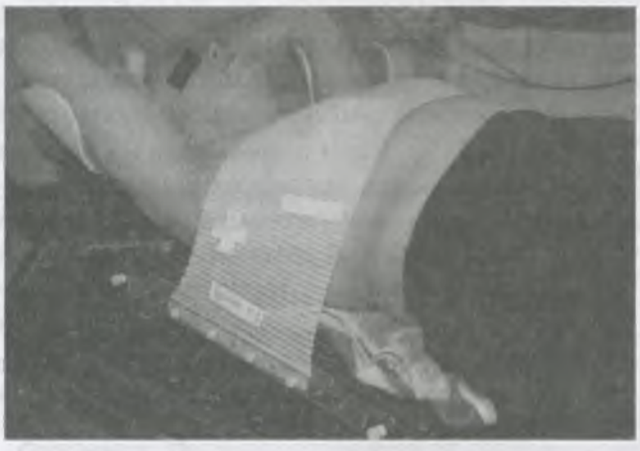

Рис. 1. Пациентка с фиксирующей маской при выполнении планировочной компьютерной томографии, симуляции и облучения

1—1,5 см; планируемый объем (PTV2) — с ступом 5 мм от CTV2 (рис. 3, цв. вклейка).

Для планирования послеоперационной ди танционной лучевой терапии с частичным о лучением ткани молочной железы выполня компьютерную томографию с шагом 1 мм и то щиной скана 1 мм. Выделяли объемы облуч ния: CTV1 — часть ткани молочной железы отступом 2,5—3 см во все стороны от края ло опухоли; CTV2 — ложе опухоли (рентгеноко растные операционные клипсы с краев отст па 1—1,5 см) (рис. 4, цв. вклейка).

Для планирования послеоперационной вну ритканевой брахитерапии под эндотрахеал ным наркозом в область ткани молочной жел зы в пределах отступа 3 см во все стороны о края ложа опухоли и в ложе опухоли имплант ровали 12 гибких интрастатов (рис. 5). КТ-ска нирование молочной железы выполняли с ша гом 1 мм и толщиной реконструкции 1 мм. Н КТ-сканах выделяли следующие объемы обл чения: CTV1 — ткань молочной железы 3 см в все стороны от края ложа опухоли; CTV2 — лож опухоли.

Дистанционное облучение всей молочно железы или части ткани молочной железы вы полняли на линейном ускорителе фотонами энергией 6,0 MV. Послеоперационную брахи терапию проводили на аппарате «Microselectro HDR» с использованием гамма-излучения ^{192}Ir

Пациенткам из основных групп послеопера ционное облучение всей молочной железы и ложа опухоли, также частичное дистанционное и контактное облучение молочной железы и ложа опухоли проводили с использованием тех нологий IMRT с SIB в режиме гипофракцион рования дозы: 3,2 Гр 2 раза в день с интерва лом 6 ч на PTV1. Одновременно буст на ложе опухоли (PTV2) 0,7 Гр 2 раза в день, 5 дней, всего 10 фракций. СОД на PTV1 — 32 Гр, на PTV2 — 39 Гр.

Пациентки контрольной группы получали 3D конформную лучевую терапию в режиме стан дартного фракционирования дозы. Общее вре мя курса лучевой терапии — 6,5 нед в два эта па без перерыва, 5 дней в неделю. Лучевая терапия в СОД — 50 Гр (РОД — 2 Гр, 25 фрак ций, 1 раз в день) на ткань всей молочной же лезы; на ложе опухоли дополнительно РОД — 2 Гр, 8 фракций, СОД — 66 Гр.

Степень тяжести острых лучевых реакций оценивали по шкале токсичности RTOG и

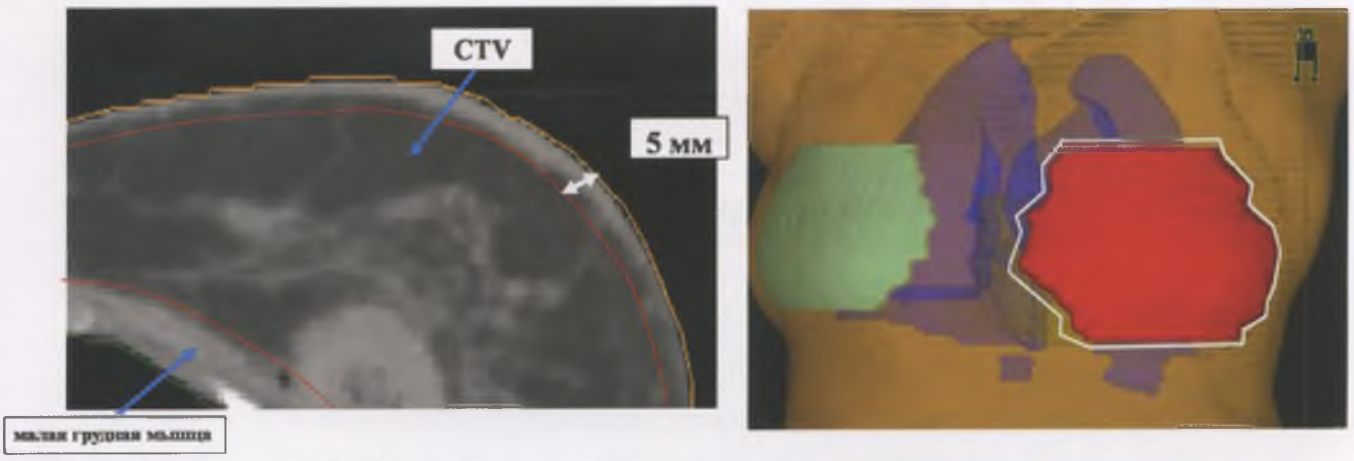

Рис. 2. Объемы облучения. Послеоперационная дистанционная лучевая терапия

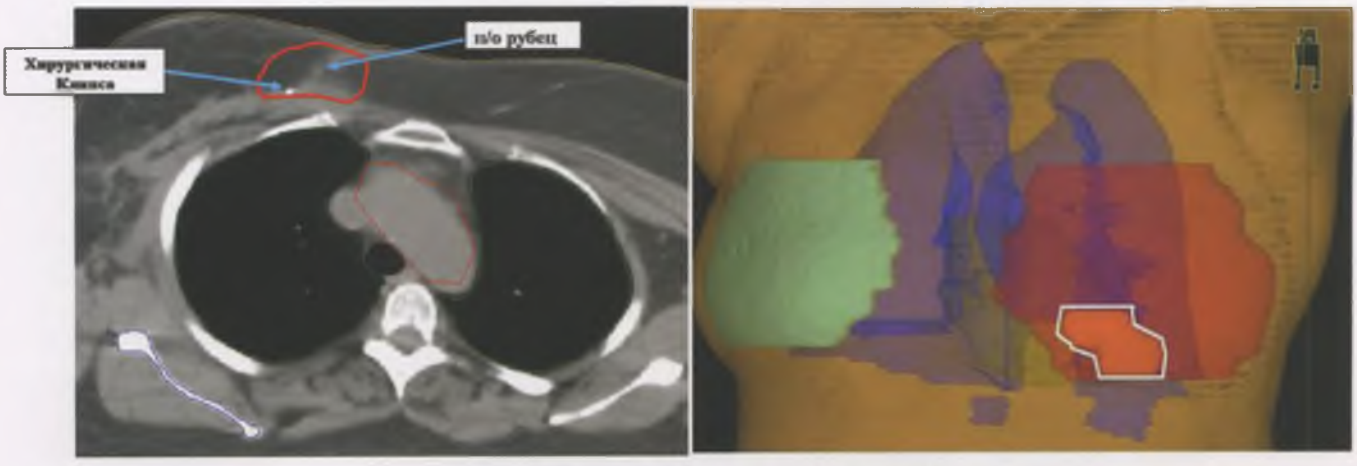

Рис. 3. Объемы облучения ложа опухоли молочной железы

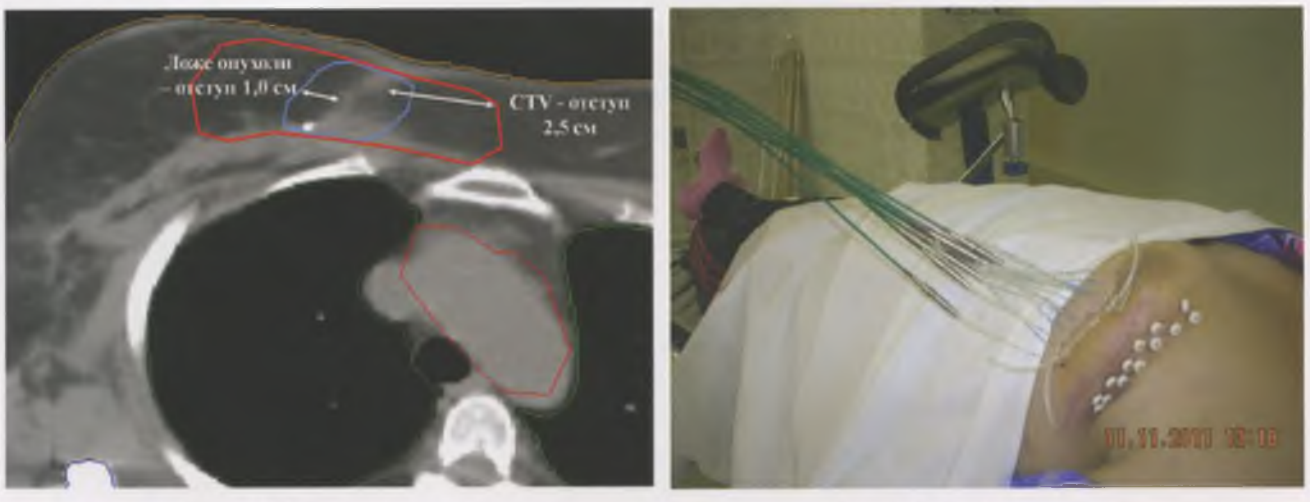

Рис. 4. Объемы частичного дистанционного облучения молочной железы

Рис. 5. Послеоперационная внутритканевая брахитерапия рака молочной железы

Вобэнзим
– системная энзимотерапия

Один препарат – пять действий

- **Противовоспалительное.**
  Оптимизирует ход воспалительного процесса. Ускоряет удаление токсических продуктов обмена, белковых отложений и омертвевших тканей в зоне воспаления.
- **Противоотечное.**
  Улучшает рассасывание гематом и отеков. Нормализует проницаемость стенок сосудов.
- **Иммуномодулирующее.**
  Повышает иммунную защиту.
- **Фибринолитическое и антиагрегантное.**
  Нормализует вязкость крови. Уменьшает риск тромбообразования. Улучшает микроциркуляцию.
- **Вторичное анальгезирующее.**

mucos

ATRIUM
INNOVATONS

www.wobenzym.by

РУ МЗ РБ №100384/15/15/16 от 28.07.15. Действительно до 28.07.2020

Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные эффекты.
Применение при беременности и лактации не имеет противопоказаний.
На правах рекламы.

EORTC/RTOG с 1-го дня начала лучевой терапии до 90-го дня после ее окончания [12]. Степень тяжести поздних лучевых повреждений оценивали по шкале токсичности LENT-SOMA system (поздние эффекты нормальных тканей — субъективная, объективная оценка, управление и анализ) с 90-го дня после начала лучевой терапии [12, 13].

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование 160 пациенток удовлетворительно перенесли лучевую терапию. Осложнения в процессе облучения не наблюдались. У пациенток оценены ранние и поздние лучевые осложнения кожи, легких и сердца.

Острая лучевая реакция (ОЛР) на коже облученной молочной железы зарегистрирована у 100% пациенток в контрольной группе, при этом ОЛР кожи I степени наблюдалась у 14 (35%) пациенток, II степени — у 26 (65%). При дистанционном облучении всей молочной железы в режиме гипофракционирования дозы (1-я основная группа) у 13 (33%) пациенток не выявлена ОЛР кожи, у остальных женщин — 27 (67%) — преобладали острые лучевые дерматиты I степени, которые выражались в развитии легкой гиперемии и отечности молочной железы.

У пациенток 2-й и 3-й основных групп ОЛР кожи наблюдалась только на ограниченном участке органа в зоне облучения и была слабо выражена (I степень).

Лучевой пульмонит характеризуется развитием воспаления с последующим появлением очагов фиброза легочной ткани [14]. Механизмы развития радиоиндуцированных повреждений легких различны и включают прямое повреждение альвеол [15], активацию воздействия перекисных свободных радикалов на паренхиматозные клетки [16], синтез связанных с пролиферацией транскрипционных факторов и приток клеток воспаления, таких как макрофаги и лимфоциты [17]. Большое значение имеют сопутствующие заболевания легких, особенно требующие применения стероидной терапии [18].

При анализе частоты возникновения острого лучевого пульмонита констатировано полное отсутствие постлучевых изменений в легких у пациенток из основных групп, тогда как в контрольной группе у 13 (32,5%) пациенток имел место пульмонит I степени тяжести, и заметно чаще — у 27 (62,5%) женщин — регистрировали радиоиндуцированные повреждения легких II степени.

С функциональной точки зрения самой значительной ОЛР сердца является миокардит, который вызывает, прежде всего, диастолическую дисфункцию миокарда [19]. Радиационное повреждение затрагивает также клетки, связанные с проведением импульсов, приводя к аритмиям. Кроме того, повреждение перикарда может сопровождаться перикардиальным выпотом с последующим обширным фиброзным утолщением, развитием перикардиальных спаек и, наконец, перикардитом. Учитывая данные факты, ОЛР сердца оценивали на основании данных ЭКГ (сердечный ритм и состояние миокарда) и УЗИ (оценка сердечного выброса в покое перед лучевой терапией и в динамике).

Поздние лучевые повреждения (ПЛП) сердца включают отсроченный перикардит, панкардит с перикардиальным или миокардиальным фиброзом, ишемическую болезнь и приобретенные болезни клапанов. С функциональной точки зрения самым значительным ПЛП сердца является миокардиальное, которое следует за снижением кровотока в коронарной артерии с нарушением микроциркуляции и последующим диффузным внутритканевым фиброзом, способствующим, прежде всего, диастолической дисфункции и сердечной недостаточности [19]. Патогенез этих изменений до конца не изучен, но на сегодняшний день ясно, что он не может быть объяснен прямым повреждением миокардиоцитов излучением, так как они являются хорошо дифференцированными и высоко радиорезистентными клетками [20]. На основании данных литературы, можно предположить, что ПЛП сердца является результатом косвенного побочного эффекта, вызванного радиационным повреждением микро- и макрососудов сердца [21]. Риск развития стенокардии, перикардита и патологических изменений клапанов сердца наиболее высок в течение первого десятилетия после лучевой терапии, в то время как риск острой ишемии миокарда значительно возрастает только через 15 лет [22]. Использование новых технологий в лучевой терапии, а также частичное облучение молочной железы с использованием брахитерапии позволяет добиться хорошей однородности дозы в CTV при удовлетворительном распределении ее в органах

РУ МЗ РБ №103841315/16 от 28.07.15. Действительно до 28.07.2020

риска. «Горячие» зоны уменьшаются, но объем сердца, получающий низкие дозы при IMRT и томотерапии, увеличивается [23—25]. Однако степень риска развития и выраженность ПЛП сердца после воздействия низких доз радиации еще не изучена.

По данным проведенного исследования, в течение 5-летнего срока наблюдения не отмечено острых лучевых поражений и ПЛП сердца у женщин с РМЖ, получивших лучевую терапию с использованием методик IMRT с SIB, частичное облучение ткани молочной железы в режиме гипофракционирования дозы. Вероятно, после воздействия низких доз на больший объем сердца латентный период ПЛП сердца будет удлинен, возможно, они вообще будут отсутствовать, поскольку до настоящего времени не установлена величина пороговой дозы, ниже которой не существует никакого риска развития лучевых повреждений сердца [26].

Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость пациенток во всех четырех группах составила 100%. За период наблюдения (2011—2015 гг.) у 3 пациенток из контрольной группы выявлены отдаленные метастазы, у 1 — локальный рецидив. В основной группе с облучением всей молочной железы локальные рецидивы не выявлены, у 1 пациентки диагностированы отдаленные метастазы в головном мозге. При частичном дистанционном облучении молочной железы локальные рецидивы также не выявлены, у 1 пациентки диагностированы отдаленные лимфогенные метастазы в лимфатических узлах шеи и у 1 женщины — отдаленные метастазы в костях скелета. При использовании брахитерапии за указанный период наблюдений у пациенток рецидивы и метастазы не выявлены.

Оптимизация распределения дозы адъювантной лучевой терапии как основа новой технологии лечения РМЖ I—IIA стадий, результаты внедрения разработок в клиническую практику позволяют не только констатировать медицинские и социальные эффекты, но и произвести расчеты и оценку экономической эффективности.

Медицинские эффекты заключаются в уменьшении длительности курса лучевой терапии и стационарного лечения с 6,5 до 1 нед. Поскольку все пациентки, включенные в исследование, были трудоспособного возраста, социальный эффект достигается за счет сокращения сроков временной нетрудоспособности. Расчеты показателей (КПЗ — 3,86) св ствуют о высокой экономической эфф сти проведенного исследования и вн новых методов в клиническую практик мический эффект составил 215 785 д США (по курсу национального банка Р ки Беларусь на 09.11.2015).

Выводы

1. Сравнительная оценка непосредс и ближайших результатов комплексно ния пациенток, страдающих РМЖ I—II показала, что при применении разраб методов адъювантной лучевой терапии ме гипофракционирования дозы излу облучением всей молочной железы, час дистанционным и контактным облучени на частота развития, тяжесть постлучев них и поздних изменений кожи, легких и ниже, чем при использовании послеопе ной лучевой терапии в традиционном ва у аналогичных пациенток.

2. В течение 5-летнего срока наблюд у одной из пациенток с РМЖ I—IIA ста лучивших комплексное лечение с выпо ем органосохранного оперативного вмеш ства, адъювантной полихимиотерапии вой терапии в режиме гипофракционир дозы, не наблюдалось развитие лока рецидива и реже выявлялись отдаленн тастазы.

3. Применение разработанных м адъювантной лучевой терапии позволил ственно (с 6,5 до 1 нед) уменьшить про тельность курса лучевой терапии, сок сроки госпитализации и получить выра экономический эффект.

Контактная информация:
Крутилина Нина Ивановна — д. м. н., профессор кафе онкологии.
Белорусская медицинская академия последипломного вания.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;
сл. тел. +375 17 265-35-52.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Н. И. К., Д. В. О., Н.
Сбор и обработка материала: Д. В. О., Л. Б. П., Н. Н. А., Л. А. Ф.,
Статистическая обработка данных: Д. В. О., А. Ю. С.
Написание текста: Н. И. К., Д. В. О.
Редактирование: Н. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Evmenenko A. L. F. Edited by Sukonko O. G. 25 Years Contrary Can

Successes and Challenges of Cancer Control in Belarus. Minsk; 2016. 260. (in Belorussian)

2. Harris J. R., et al. Diseases of the Breast. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 1174.

3. Demidov V. P., Pak D. D. Breast-conserving surgery in treatment of the local and localy advanced breast cancer. Mammology. 1993; 4: 45—51. (in Russian)

4. Fisher B., 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—41.

5. Clark R. M., et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J. Natl. Cancer Inst.: 1996; 88(22): 1659—64.

6. Holli K., et al. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. Br. J. Cancer. 2001; 84(2): 164—9.

7. Malmstrom P., et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. Eur. J. Cancer. 2003; 39 (12): 1690—7.

8. Veronesi U., et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann. Oncol. 2001; 12(7): 997—1003.

9. Winzer K. J., et al. Radiation therapy after breast-conserving surgery; first results of a randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. Eur. J. Cancer. 2004; 40(7): 998—1005.

10. Artyomova N. A., et al. 3D planning of radiotherapy. Medical news. 2005; 11: 20—5. (in Belorussian)

11. Roychoudhuri R., et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. BMC Cancer. 2007; 7: 2407—9.

12. Trotti A., et al. Common toxicity criteria: Version 4.0 an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: Impact on radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.: 2000; 47(1): 13—47.

13. LENT-SOMA scales for all anatomic sites: consensus conference: RTOG/EORTC. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31(1): 8—16.

14. Vagane R., et al. Radiological and functional assessment of radiation-induced pulmonary damage following breast irradiation. Acta Oncol. 2008; 47(2): 248—54.

15. Ghafoori P., et al. Radiation-induced lung injury. Assessment, management, and prevention. Oncology. 2008; 22(1): 37—47.

16. Rodningen O. K., et al. Radiation-induced gene expression in human subcutaneous fibroblasts is predictive of radiation-induced fibrosis. Radiother. Oncol. 2008; 86(3): 314—20.

17. Johnston C. J., et al. Inflammatory cell recruitment following thoracic irradiation. Exp. Lung Res. 2004; 30(5): 369—82.

18. Abid S. H., Malhotra V., Perry M. C. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. Curr. Opin. Oncol. 2001; 13(4): 242—8.

19. Gagliardi G., Lax I., Rutqvist L. E. Partial irradiation of the heart. Semin. Radiat. Oncol. 2001; 11(3): 224—33.

20. Schultz-Hector S., Trott K. R. Radiation-induced cardiovascular disease: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007; 67(1): 10—8.

21. Darby S. C., et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76(3): 656—65.

22. McGale P., et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy or breast cancer in Denmark and Sweden. Radiother. Oncol. 2011; 100(2): 167—75.

23. 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; 100(2): 189—94.

24. Pili G., et al. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality in left tangential breast irradiation: comparison between wedged beams and field-in-field technique. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 81(3): 894—900.

25. Schubert L. K., et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. Radiother. Oncol. 2011; 100(2): 241—6.

26. Darby S. C., et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 76(3): 656—65.

Поступила 07.02.17.