

Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I–IIA стадий рака молочной железы

И.А. Гладиллина¹, Л.Я. Клеппер², Ю.В. Ефимкина¹, И.В. Высоцкая³, А.В. Петровский¹,
О.В. Козлов¹, М.В. Черных¹, Е.Ю. Ворончихина³, Е.С. Макаров¹, А.В. Иванова¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУН «Центральный экономико-математический институт РАН»; Россия, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 47;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Ирина Анатольевна Гладиллина 0152@mail.ru

Цель исследования – оценить результаты гипофракционированной ускоренной лучевой терапии и провести сравнительный анализ со стандартной радиотерапией у больных раком молочной железы (РМЖ) I–IIA стадий после органосохраняющих операций.

Материалы и методы. Больным РМЖ I–IIA стадий ($n = 203$) после органосохраняющих операций проводили лучевую терапию в стандартном (контрольная группа, $n = 91$, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю, 25 фракций, суммарная очаговая доза (СОД) 50 Гр в течение 5 нед) и ускоренном (тестируемая группа, $n = 112$, РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 39 Гр в течение 2,3 нед) режимах гипофракционирования.

Результаты. Локальные рецидивы не выявлены ни у одной пациентки после гипофракционированного режима лучевой терапии, а после стандартного режима они диагностированы у 3,3 % больных. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости не имели статистически значимых различий между группами. При дальнейшем наблюдении была отмечена статистически значимая разница в показателях 6-летней общей выживаемости у больных тестируемой и контрольной групп: 99,1 и 70,4 % соответственно ($p \leq 0,046$). Показатели 6-летней безрецидивной выживаемости у больных, получивших лучевую терапию в гипофракционированном ускоренном режиме, были также достоверно выше по сравнению со стандартным курсом радиотерапии: 97,9 и 71,3 % соответственно ($p \leq 0,043$). Частота постлучевых повреждений нормальных тканей при применении гипофракционированного режима лучевой терапии была достоверно ниже (15,2 %) по сравнению со стандартным (27,5 %). Хорошие и отличные косметические результаты лечения получены у большинства (95,1 %) больных и не отличались по частоте при разных режимах радиотерапии.

Выводы. Лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования показала высокую эффективность и благоприятный токсический профиль у больных РМЖ I–IIA стадий.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, органосохраняющие операции, локальные рецидивы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-17-22

An accelerated hypofractionated radiotherapy regimen in patients after organ-sparing surgery for stages I–IIA breast cancer

I.A. Gladilina¹, L. Ya. Klepper², Yu. V. Efimkina¹, I. V. Vysotskaya³, A. V. Petrovskiy¹, O. V. Kozlov¹,
M. V. Chernykh¹, E. Yu. Voronchikhina³, E. S. Makarov¹, A. V. Ivanova¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Central Economics and Mathematics Institute, Russian Academy of Sciences; 47 Nakhimovskiy Prospect, Moscow, 117418, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
2 Build. 4, Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Objective: to assess the results of accelerated hypofractionated radiotherapy and to comparatively analyze it with the standard radiotherapy in patients with stages I–IIA breast cancer (BC) after organ-sparing surgery.

Materials and methods. A total of 203 patients with stages I–IIA BC underwent radiotherapy after organ-sparing surgery. A control group of 91 patients received the standard radiotherapy (the single focal dose (SFD) was 2 Gy 5 times a week, 25 fractions; the total focal dose (TFD) was 50 Gy for 5 weeks). A study group of 112 patients had accelerated hypofractionated radiotherapy (SFD 3 Gy 5 times a week, 13 fractions; TFD 39 Gy for 2.3 weeks).

Results. Local recurrences were not detected in any patient after the hypofractionated radiotherapy regimen and were diagnosed in 3.3 % of the patients after the standard regimen. There were no statistically significant differences between the groups in 5-year overall and relapse-free survival rates. Further observation revealed a statistically significant difference in 6-year overall survival rates in the study and control groups: 99.1 and 70.4 %, respectively ($p \leq 0.046$). The 6-year relapse-free survival rates in patients who had received the accelerated hypo-

fractionated radiotherapy regimen were also significantly higher than in those who had the standard radiotherapy regimen: 97.9 and 71.3 %, respectively ($p \leq 0.043$). The rate of post-radiation normal tissue damages after the hypofractionated radiotherapy regimen was significantly lower (15.2 %) than that after the standard regimen (27.5 %). Good and excellent cosmetic results of treatment were achieved in most (95.1 %) patients and did not differ in their frequency after different radiotherapy regimens.

Conclusion. *The accelerated hypofractionated radiotherapy regimen showed a high efficiency and a favorable toxicity profile in patients with stages I–IIA BC.*

Key words: *breast cancer, radiotherapy, organ-sparing surgery, local recurrences*

Введение

В конце 1990-х годов на основе проведенных радиобиологических исследований обозначилось новое перспективное направление в лучевой терапии (ЛТ) рака молочной железы (РМЖ) – гипофракционированная ускоренная радиотерапия: облучение в больших суточных дозах за более короткий период времени. Стандартный режим ЛТ был основан на предположении, что для нормальных органов и тканей отношение α/β близко к 3 Гр, а для опухолевой ткани это отношение находится в пределах 10 Гр и близко к рано реагирующим тканям [1, 2]. Вместе с тем имеются исключения из этого правила. Это относится к меланоме, некоторым саркомам, раку предстательной железы и РМЖ. Стало известно, что опухоли молочной железы характеризуются низким значением α/β , близким к 3 Гр. Низкое значение α/β означает, что эти опухоли более чувствительны к большим дозам за фракцию, что эффективнее стандартной ЛТ [3, 4]. Помимо эффективности ускоренные гипофракционированные режимы ЛТ имеют преимущества для системы здравоохранения: уменьшаются сроки пребывания больных в стационаре, увеличивается оборот койки, сокращается срок временной нетрудоспособности, уменьшается нагрузка на радиологическую аппаратуру, способствуя более эффективному ее использованию, увеличиваются пропускная способность аппаратов и число пациенток, нуждающихся в радиотерапии. Этот подход к лечению является важным выбором для женщин, которые получают ЛТ в амбулаторных условиях, имеют сложности в ежедневном получении процедур.

Первое исследование (START pilot) по гипофракционированной ЛТ было предпринято в 1986 г. В исследовании вошли женщины с инвазивным РМЖ стадий pT1–3aN0–1M0. Срок наблюдения за больными составил 10 лет. Были доказаны эффективность и безопасность тестируемых гипофракционированных режимов с применением разовой очаговой дозы (РОД) 3 и 3,3 Гр за 13 фракций в течение 5 нед. Основываясь на полученных результатах пилотного исследования, Британская группа по стандартизации ЛТ РМЖ провела 2 рандомизированных исследования (START A, 1998–2002 гг.; START B, 1999–2001 гг.) с участием 4451 пациентки с инвазивным РМЖ стадий pT1–3aN0–1M0. В исследовании START A применяли 2 гипофракционированных

режима: РОД 3 Гр/13 фракций/5 нед/суммарная очаговая доза (СОД) 39,0 Гр и РОД 3,2 Гр/13 фракций/5 нед/СОД 41,6 Гр. В исследовании START B был использован режим ускоренного гипофракционирования: 2,66 Гр/15 фракций/3 нед/СОД 40,0 Гр. Разницы между частотой локальных и регионарных рецидивов у больных в зависимости от режима ЛТ выявлено не было. Поздние лучевые повреждения нормальных тканей при применении ЛТ РОД 2,66 (26,2 %) и 3 Гр (30 %) возникали статистически достоверно реже, чем при стандартной ЛТ (31,2 и 34,2 % в исследованиях START B и START A) и не приводили к повышению риска кардиологических и легочных побочных эффектов. Применение гипофракционированного ускоренного режима – РОД 2,66 Гр, СОД 40 Гр – привело к увеличению безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартной ЛТ [5–13]. В целом исследования показали эффективность гипофракционированных и ускоренных режимов. Однако из-за большого разброса индивидуальных клинических параметров пациенток в этих исследованиях подгрупповой анализ не выявил влияния прогностических факторов на выбор лечения.

Параллельно с зарубежными исследованиями нами начато исследование гипофракционированного режима радиотерапии. Нам важно было выбрать оптимальные значения параметров: дозы за фракцию, продолжительности облучения и общей дозы для получения максимального эффекта от радиотерапии.

В отличие от рандомизированных исследований, мы применили гипофракционированную ЛТ в достаточно однородной по стадии группе пациентов, перенесших органосохраняющие операции с исследованием не только аксиллярных, но и внутригрудных лимфатических узлов для точного стадирования заболевания.

Мы применили план ЛТ в виде ускоренного режима гипофракционирования РОД 3 Гр, СОД 39 Гр в течение 2,3 нед, в отличие от гипофракционированных режимов ЛТ, в которых длительность лечения составляла 5 нед.

В настоящее время в крупных радиологических центрах продолжается поиск оптимальных параметров облучения молочной железы. Будущие исследования помогут разработать индивидуальный подход к параметрам облучения, основанный на клинических,

Таблица 1. Характеристика больных

Параметр	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Возраст, лет:			
до 35	6 (6,5 %)	4 (3,6 %)	10 (4,9 %)
36–40	5 (5,5 %)	4 (3,6 %)	9 (4,4 %)
41–50	33 (36,3 %)	17 (15,2 %)	50 (24,6 %)
51–60	22 (24,2 %)	44 (39,3 %)	66 (32,5 %)
старше 60	25 (27,5 %)	43 (38,4 %)	68 (33,6 %)
Молочная железа:			
правая	47 (51,6 %)	53 (47,3 %)	100 (49,3 %)
левая	44 (48,4 %)	59 (52,7 %)	103 (50,7 %)
Локализация опухоли:			
верхне-наружный квадрант	57 (62,7 %)	63 (56,3 %)	120 (59,1 %)
нижне-наружный квадрант	11 (12,2 %)	12 (10,7 %)	23 (11,3 %)
верхне-внутренний квадрант	13 (14,2 %)	23 (20,5 %)	62 (17,8 %)
нижне-внутренний квадрант	8 (8,8 %)	6 (5,4 %)	14 (6,9 %)
центральная часть	2 (2,1 %)	8 (7,1 %)	10 (4,9 %)
Размер опухоли, см:			
≤ 3	87 (95,6 %)	107 (95,5 %)	194 (95,6 %)
> 3	4 (4,4 %)	5 (4,5 %)	9 (4,4 %)
pT:			
T1	64 (70,3 %)	70 (62,5 %)	134 (66,0 %)
T2	27 (29,7 %)	42 (37,5 %)	69 (34,0 %)
Стадия:			
I	52 (57,1 %)	49 (43,8 %)	101 (49,7 %)
IIA	39 (42,9 %)	63 (56,2 %)	102 (50,3 %)
Гистологическая форма рака:			
инфильтративный неспецифический	52 (57,1 %)	71 (63,4 %)	123 (60,6 %)
инфильтративный дольковый	25 (27,5 %)	30 (26,8 %)	55 (27,1 %)
другие	14 (15,4 %)	11 (9,8 %)	25 (12,3 %)
pN:			
N0	79 (86,8 %)	91 (81,3 %)	176 (86,7 %)
N1	12 (13,2 %)	21 (18,8 %)	33 (16,3 %)

морфологических, биологических, молекулярно-генетических факторах прогноза. Только тогда, когда все факторы, характеризующие чувствительность к ЛТ и химиотерапии, будут определены, можно выявить эффективный персонализированный подход к лечению больных РМЖ.

Материалы и методы

С 2000 по 2009 г. в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведена послеоперационная ЛТ 203 больным РМЖ I–IIA стадий. Всем пациенткам выполнена квадрантэктомия с аксиллярной и видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомией. Более половины больных (62,8 %) получили системную гормональную и адьювантную химиотерапию по схемам FAC (37,9 %) и CMF (24,9 %). Облучение молочной железы после органосохраняющих операций проводилось с латерального и медиального тангенциальных полей фотонным пучком энергией

6–18 МэВ. В зависимости от режима ЛТ больные были распределены на 2 группы: 1-я (контрольная, n = 91) – стандартный режим ЛТ (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, 25 фракций, СОД 50 Гр в течение 5 нед); 2-я (тестируемая, n = 112) – ЛТ в гипофракционированном ускоренном режиме (РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 39 Гр в течение 2,3 нед).

Характеристика пациенток представлена в табл. 1. Возраст больных колебался от 24 до 79 лет. Большая часть пациенток (184 (90,6 %)) были старше 40 лет. Чаще опухоль локализовалась в верхне-наружном квадранте молочной железы (у 120 (59,1 %) больных). У большинства (у 134 (66,0 %)) пациенток опухоли соответствовали стадии T1. Метастазы в аксиллярных лимфатических узлах были выявлены только у 33 (16,3 %) больных. В исследуемых группах преобладающей гистологической формой был инфильтративный рак неспецифического строения (у 123 (60,6 %) пациенток), второй по частоте – инфильтративный

дольковый рак (у 55 (27,1 %) пациенток). Редкие формы опухоли, такие как медуллярный, слизистый, тубулярный и папиллярный РМЖ, были выявлены у 25 (12,3 %) больных.

Эффективность режимов ЛТ оценивали на основании частоты локальных и регионарных рецидивов, показателей общей и безрецидивной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания, частоты и степени выраженности поздних лучевых повреждений нормальных тканей, критических органов и косметического эффекта лечения.

Статистический анализ данных был проведен в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ им. Н. Н. Блохина с помощью комплекса программ медико-биологической статистики «АСТА». Достоверность различий определяли с помощью доверительного коэффициента t (критерий Стьюдента). Различия считали статистически достоверными при $t > 2,0$, т. е. при уровне значимости $p < 0,05$ (95 % точности). Расчет выживаемости проводили по таблицам дожития (life tables), принятым Всемирной организацией здравоохранения. Достоверность различий в группах определяли по критерию χ^2 и критерию Стьюдента. Информативность признаков рассчитывали по формуле Шеннона для качественных и количественных признаков в выборках с малым числом наблюдений.

Результаты

У больных с гипофракционированным режимом ЛТ не выявлено ни одного локального рецидива заболевания, в то время как после стандартной ЛТ частота рецидивов составила 3,3 % (3 случая). Рецидивы отмечались в сроки от 48 до 60 мес, в среднем через 55 мес. Ни у одной пациентки не выявлено регионарных рецидивов. У 1 больной контрольной группы на фоне локального рецидива опухоли диагностированы отдаленные метастазы в легкие и кости. Двум пациенткам по поводу локального рецидива выполнена радикальная мастэктомия с последующей системной терапией. Отдаленные метастазы выявлены у 14 (6,9 %) больных. В 1-й группе частота отдаленного метастазирования составила 8,8 % (8 случаев), во 2-й – 5,4 % (6 случаев). Время до прогрессирования заболевания составило $37,3 \pm 3,4$ мес, медиана – 36 мес (95 % доверительный интервал 1–72). В 1-й группе время до прогрессирования составило 39,9 мес, во 2-й – 30,0 мес. Чаше отдаленные метастазы выявлялись в костной системе (6 (2,9 %) больных), реже – в легких (1 (0,5 %) пациентка). Смешанные метастазы (в легкие, кости, печень и головной мозг) диагностированы в 7 (3,5 %) случаях.

Все больные получили системную терапию (химио- и/или гормональную), 6 пациенткам проведена ЛТ на метастатические очаги костной системы. Из 14 больных с отдаленными метастазами 8 (3,9 %) умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 36

до 72 мес. Шесть (2,9 %) больных (2 из 1-й группы и 4 – из 2-й) с метастазами в кости живы и наблюдаются в состоянии полной клинической ремиссии после проведенной локальной ЛТ на костные метастазы и системной терапии. Ни у одной пациентки не было выявлено метастатического рака или опухоли противоположной молочной железы (табл. 2).

На рис. 1 и 2 представлены кривые общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от режимов ЛТ. У больных 1-й и 2-й групп сравнительная оценка 5-летних показателей общей выживаемости (97,8 и 99,09 % соответственно) и безрецидивной выживаемости (94,5 и 97,9 % соответственно) не выявила достоверных различий в зависимости от режима ЛТ. Однако достоверно более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости достигнуты при 6-летнем сроке наблюдения у пациенток, которые получили

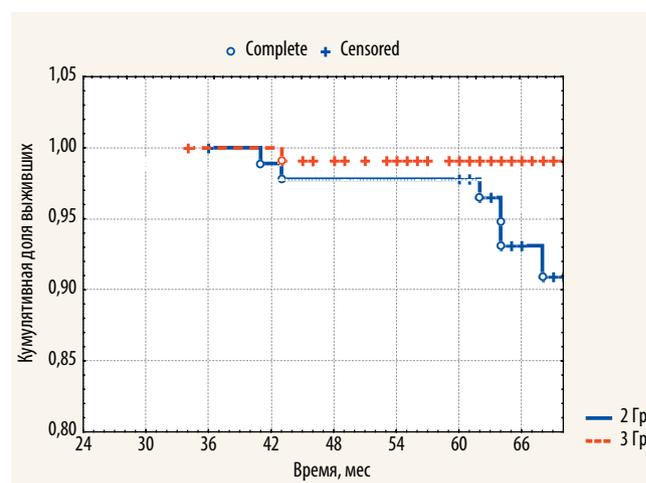


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от режимов лучевой терапии

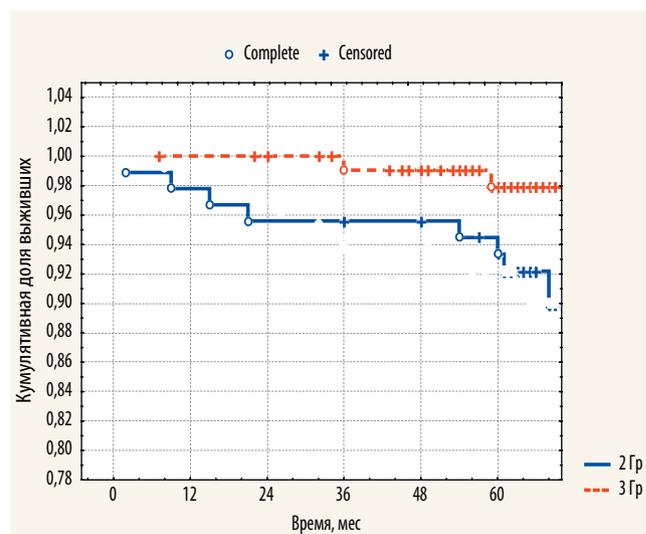


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от режимов лучевой терапии

Таблица 2. Прогрессирование заболевания в зависимости от режима лучевой терапии

Прогрессирование	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Локальные рецидивы	3 (3,3 %)	0	3 (1,5 %)
Висцеральные метастазы:			
в кости	8 (8,8 %)	6 (5,4 %)	14 (6,9 %)
в легкие	2 (2,2 %)	4 (3,6 %)	6 (2,9 %)
смешанные	1 (1,1 %)	0	1 (0,5 %)
	5 (5,5 %)	2 (1,8 %)	7 (3,5 %)

Таблица 3. Локализация и частота постлучевых повреждений нормальных тканей в зависимости от режима адъювантной лучевой терапии

Повреждение	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Кожа	10 (11,0 %)	15 (13,4 %)	25 (12,3 %)
Подкожная жировая клетчатка	11 (12,1 %)	1 (0,9 %)	12 (5,9 %)
Легкие	4 (4,4 %)	1 (0,9 %)	5 (2,5 %)
Всего	25 (27,5 %)	17 (15,2 %)	42 (20,7 %)

Таблица 4. Косметические результаты лечения в зависимости от режима адъювантной лучевой терапии

Косметический результат	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Отличный	49 (53,8 %)	63 (56,3 %)	112 (55,2 %)
Хороший	38 (41,8 %)	43 (38,4 %)	81 (40,0 %)
Удовлетворительный	2 (2,2 %)	2 (1,8 %)	4 (1,9 %)
Плохой	2 (2,2 %)	4 (3,6 %)	6 (2,9 %)

гипофракционированный режим ЛТ (99,09 и 97,90 %), по сравнению со стандартным (70,4 и 71,3 % соответственно).

Поздние постлучевые повреждения нормальных тканей I–II степени выявлены у 42 (20,7 %) больных. Ни у одной пациентки не обнаружены тяжелые постлучевые повреждения нормальных тканей III–IV степени. Подавляющее большинство пациенток с постлучевыми повреждениями были старше 50 лет. Частота постлучевых повреждений нормальных тканей была достоверно ниже при гипофракционированном режиме по сравнению со стандартным ($p = 0,0376$; табл. 3). Лучевой пневмонит I степени был диагностирован у 5 (2,5 %) больных. Статистически значимых различий в частоте лучевых пневмонитов в зависимости от режима ЛТ не выявлено.

Косметические результаты лечения были оценены у всех больных по шкале Joint Center for Radiation

Therapy. Хорошие и отличные косметические результаты лечения получены у большинства (193 (95,1 %) пациенток и не отличались по частоте при разных режимах радиотерапии (табл. 4).

Заключение

Проведенный анализ результатов лечения больных РМЖ I–IIA стадий показал эффективность и безопасность гипофракционированного режима ЛТ. Наблюдались статистически значимо лучшие результаты лечения при его использовании по сравнению со стандартной ЛТ. Применение гипофракционированного режима ЛТ привело к снижению частоты поздних лучевых повреждений нормальных тканей по сравнению со стандартным. Разработанные в настоящее время гипофракционированные и ускоренные гипофракционированные планы ЛТ ранних стадий РМЖ предоставляют лучевым терапевтам

ограниченное множество эффективных планов облучения, перечисленных в настоящей работе. Однако для их успешного и гибкого применения в ЛТ необходимы математические модели, которые позволят оценивать вероятность излечения опухолевого

заболевания при вариации РОД и СОД. Такая необходимость может возникнуть в процессе планирования ЛТ. Для решения этой важной задачи нами создана математическая модель, которая приведена в работе Л.Я. Клеппер и соавт. [14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cosset J.M. The come-back of hypofractionation? *Cancer Radiother* 2005;9(6-7):366-73. DOI: 10.1016/j.canrad.2005.09.013. PMID: 16223595.
2. Agrawal R.K., Alhasso A., Barrett-Lee P.J. et al. First results of the randomized UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011;100(1):93-100. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.026. PMID: 21752481.
3. Fowler J.F. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol* 2010;83(991):554-68. DOI: 10.1259/bjr/31372149. PMID: 20603408.
4. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol* 2011;100(2):282-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.01.010. PMID: 21367477.
5. Freedman G.M., White J.R., Arthur D.W. et al. Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer. *Radiat Oncol* 2013;106(1):15-20. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.12.001. PMID: 23333014.
6. Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *Breast* 2010;19(3):159-62. DOI: 10.1016/j.breast.2010.03.029. PMID: 20456956.
7. Hopwood P., Haviland J.S., Sumo G. et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomized Standardization of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2010;11(3):231-40. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70382-1. PMID: 20138809.
8. Theberge V., Whelan T., Shaitelman S.F., Vicini F.A. Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(1):55-65. DOI: 10.1016/j.semradonc.2010.08.007. PMID: 21134655.
9. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331-41. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70077-9. PMID: 18356109.
10. Whelan T., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260. PMID: 20147717.
11. Whelan T.J., Julian J., Wright J. et al. Does lokoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1220-9. PMID: 10715291.
12. Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C., Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):1-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.035. PMID: 20950960.
13. Yarnold J., Somaiah N., Bliss J.M. Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: Clinical, dosimetric and radio-genomic issues. *Breast* 2015;24 Suppl 2:S108-13. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.025. PMID: 26249121.
14. Клеппер Л.Я., Гладиллина И.А., Ушкова В.Л. и др. Применение синтезированной математической модели для описания вероятности излечения ранних стадий рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2015;11(2):59-67. [Klepper L.Ya., Gladilina I.A., Ushkova V.L. et al. Use of a synthesized mathematical model to describe the probability of curing early-stage breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2015;11(2):59-67. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-59-67.