© Е.В. Тимошкина и др., 2026
УДК 618.19-006.6:615.849.1
ББК 55.691.3-56
DOI: 10.31917/2702263

РАДИКАЛЬНЫЙ КУРС ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Е.В. Тимошкина, О.П. Трофимова, Ю.И. Прямикова, М.В. Черных

RADICAL COURSE OF RADIATION THERAPY IN COMPLEX TREATMENT FOR INOPERABLE BREAST CANCER PATIENTS

Е.В. Тимошкина
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии.
115478, Москва, Каширское шоссе, 24
ORCID: 0000-0003-0504-1488.
О.П. Трофимова
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии.
ORCID: 0000-0002-7204-370X.
Ю.И. Прямикова
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии.
М.В. Черных
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии.
ORCID: 0000-003-4944-4035.

E.V. Timoshkina
PhD, senior researcher, radiation oncologist of radiotherapy department.
115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24.
ORCID: 0000-0003-0504-1488.
O.P. Trofimova
PhD, MD, leading researcher, radiation oncologist of radiotherapy department.
ORCID: 0000-0002-7204-370X.
Ju.I. Pryamikova
PhD, senior researcher, radiation oncologist of radiotherapy department.
M.V. Chernykh
PhD, head of radiotherapy department.
ORCID: 0000-003-4944-4035.

Цель исследования. Ретроспективная оценка онкологических результатов (выживаемость без прогрессирования (ВБП) и локальный контроль) у больных местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ), этапом комплексного лечения которых был радикальный курс дистанционной лучевой терапии (ЛТ).

Материалы и методы. В исследование было включено 79 пациенток, из которых у 33 (42%) была выявлена местнораспространенная стадия заболевания, у 46 (58%) – отдаленные метастазы. В облучаемый объем на первом этапе была включена ипсилатеральная молочная железа и зоны регионарного лимфооттока, на втором этапе в зону облучения были рутинно включены молочная железа и зона лимфооттока с метастатически пораженными лимфатическими узлами, на третьем этапе объем облучения включал метастатически пораженные лимфатические узлы и первичный опухолевый узел в молочной железе. Медиана общей суммарной дозы составила 56,07 Гр (диапазон 42,72–58,74 Гр).

Результаты. У 69% больных по завершении радикального курса лучевой терапии был отмечен положительный эффект, 12% больных достигли резектабельного состояния, двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 38%, локальный контроль – 89%.

Выводы. Радикальный курс лучевой терапии в лечении больных местнораспространенным раком молочной железы способен выступить в качестве важного локального этапа лечения, позволяющего достичь местного контроля и увеличить показатели выживаемости без прогрессирования. Дальнейшие исследования условий его проведения могут привести к улучшению онкологических результатов всего комплексного лечения.

Ключевые слова: *рак молочной железы, радикальный курс, лучевая терапия, выживаемость без прогрессирования, локальный контроль.*

Purpose. The aim of this study is a retrospective evaluation of oncological outcomes, such as progression-free survival and local control, in patients with locally advanced breast cancer who underwent radical course of radiotherapy as part of their complex treatment.

Methods and Materials. The study included 79 patients, of whom 33 (42%) had locally advanced disease and 46 (58%) had distant metastases. The irradiated volume in the first stage included the ipsilateral breast and regional lymphatic drainage areas. In the second stage, the breast and metastatically involved lymph nodes were routinely included in the irradiation zone. In the third stage, the irradiation volume encompassed the metastatically involved lymph nodes and the primary tumor in the breast. The median of total cumulative dose was 56,07 Gy (range 42,72–58,74 Gy).

Results. A positive effect was observed in 69% of patients upon completion of the radical radiotherapy course, and 12% of patients achieved resectability. Progression-free survival was 38%, and local control was 89%.

Conclusion. Radical course of radiotherapy in treatment of breast cancer patients can be an important local stage, enabling achievement of local control and an increase in progression-free survival. Further investigations of conditions for its performing could lead to improved oncological outcomes of entire complex treatment.

Key words: *breast cancer, radical course, radiation therapy, progression-free survival, local control.*

Введение

Лучевая терапия является неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных раком молочной железы в силу высокой радиочувствительности данного заболевания. Благодаря современным достижениям хирургического и системного лечения лучевая терапия чаще всего проводится в адъювантном режиме. Согласно данным статистики, у 5–10% больных на момент установления диагноза уже выявляются отдаленные метастазы, а примерно 30% больных местнораспространенными стадиями после завершения неоадъювантной системной терапии не достигают резектабельного состояния [1–3]. В настоящее время у этой категории больных в качестве локального метода воздействия может быть рассмотрена лучевая терапия.

В клинических рекомендациях Минздрава России по лечению рака молочной железы прописаны условия, при которых рекомендуется проводить радикальный курс дистанционной лучевой терапии, а также приведены требуемые суммарные дозы (СД): «Рекомендуется с целью оптимального локального контроля над заболеванием при невозможности выполнения операции или отказе пациентки от нее ЛТ проводить по радикальной программе. [...] Суммарная доза на молочную железу за весь курс лечения составляет 60–66 Гр, локально на опухоль – до 65–70 Гр в зависимости от количества курсов и эффективности предшествующей химиотерапии; рекомендуется подводить локально на отдельные определяемые метастатические лимфоузлы суммарную дозу до 60–66 Гр при разовой дозе облучения 2 Гр» [4]. В настоящее время в большинстве зарубежных клинических рекомендаций отсутствует радикальный курс лучевой терапии. Но в клиническом руководстве Центрально-Восточного Европейского консенсуса рекомендовано проведение радикального курса лучевой терапии в режиме классического фракционирования до СД 50 Гр с последовательным «бустом» на первичную опухоль с СД 10–26 Гр [5].

Целью данной работы является ретроспективная оценка онкологических результатов – таких как выживаемость без прогрессирования и локальный контроль, – у больных местнораспространенным и первично-диссеминированным раком молочной железы (ПДРМЖ), этапом комплексного лечения которых был радикальный курс дистанционной лучевой терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 79 больных раком молочной железы в возрасте на момент начала лечения от 29 до 76 лет (медиана составила 46 лет), проходивших лучевое лечение в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с марта 2021 по ноябрь 2025 гг.

Из них на момент начала лечения у 33 больных (42%) была выявлена местнораспространенная стадия заболевания (стадии IIIA–IIIC), у 46 (58%) выявлены отдаленные метастазы (IV стадия). У 64 больных (81%) в медицинской документации были представлены данные о размере первичного опухолевого узла, медиана которого составила 5 см (диапазон 1–15 см), у 7 пациенток (9%) при маммографии была выявлена тотальная диффузная инфильтрация ткани молочной железы, у 15 участниц (19%) размер опухоли не был указан.

Наиболее распространенным гистологическим типом среди включенных в исследование больных был инвазивный рак неспецифического типа (n=72, 91%),

молекулярным подтипом – люминальный В Her2-негативный и тройной негативный (по 25 больных, 32%), степень злокачественности – G2 (n=38, 47,7%). Отдаленные метастазы у первично-диссеминированных больных преимущественно выявлялись в костях (n=22, 28%), у 16 пациенток (20%) наблюдалось более одной локализации отдаленных метастазов.

Основные клинические характеристики включенных в исследование больных подробно представлены в таблице 1.

На первом этапе лечения 44 пациенткам (56%) проводилась химиотерапия, 15 (19%) – гормонотерапия, 19 (24%) – химиотаргетная терапия, а одной пациентке (1,3%) радикальная лучевая терапия была проведена на первом этапе лечения. Наиболее часто назначалась химиотерапия по схеме АС+Т (доксорубицин и циклофосфан+паклитаксел, n=32, 40%).

При неэффективности первой линии лекарственной терапии назначалась системная терапия последующих линий. Количество линий проведенной системной терапии варьировало от 1 до 8, медиана 2.

Локальное лечение было проведено у 18 больных (23%), из них у 11 была выполнена билатеральная овариоэктомия в качестве этапа комплексного лечения гормонозависимого рака, у 3 – вертебропластика, 7 больным была проведена дистанционная лучевая терапия на метастатические очаги.

Показаниями к проведению радикального курса больным метастатическим раком молочной железы являлись: прогрессирование со стороны первичного очага, если размеры и число отдаленных метастазов стабилизировались, или же наступала длительная стабилизация заболевания. У больных с местнораспространенными стадиями, не достиг-

Таблица 1.

Основные клинико-морфологические характеристики больных, включенных в исследование

Параметр	Количество больных	Доля (%)
Стадия заболевания		
IIIA	7	8,1
IIIB	12	15,2
IIC	14	18
IV	46	58
Гистологический тип		
Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная	72	91
Дольковый	5	6,4
Иные (смешанная форма)	2	2,6
Молекулярный подтип		
Люминальный А	4	5
Люминальный В Her2-негативный	25	32
Люминальный В Her2-позитивный	6	7
Нелюминальный Her2-позитивный	19	24
Тройной негативный	25	32
Степень злокачественности		
G1	1	1,3
G2	38	47,7
G3	25	32
Нет данных	15	19
Отдаленные метастазы		
Нет	33	42
Кости	22	28
Печень	13	16
Легкие	12	15,2
Нерегионарные лимфоузлы	16	20
Иные локализации	2	2,5

ших резектабельного состояния после завершения неоадъювантной химиотерапии в полном объеме, первый этап радикального курса лучевой терапии рассматривался как возможный предоперационный этап лечения; при сохранении нерезектабельного состояния курс лучевого лечения был продолжен до достижения радикальных доз. В качестве кандидаток на проведение лучевой терапии среди больных без отдаленных проявлений заболевания в вышеуказанном варианте рассматривались пациентки без признаков как отдаленного, так и локального прогрессирования с удовлетворительным соматическим статусом.

Курс лучевой терапии по радикальной программе был начат в срок от 3,2 до 88 месяцев от дня начала лечения (медиана составила 8 месяцев). Лечение проводилось в режиме умеренного гипофракционирования с разовой дозой (РД) 2,67 Гр [6]. На первом этапе в объем облучения были включены молочная железа и все зоны регионарного лимфооттока на стороне поражения, суммарная доза составила 42,72 Гр за 16 фракций. В случае значительного уменьшения объема молочной железы и опухоли в процессе ЛТ проводилась повторная предлучевая топометрическая подготовка и оконтуривание (рис. 1).

По завершении первого этапа лучевого лечения его эффект оценивался по данным ультразвукового исследования, маммографии или компьютерной томографии. Если имел место выраженный лечебный эффект, больные очно обсуждались на междисциплинарном консилиуме; при достижении резектабельного состояния лучевое лечение завершалось.

В остальных случаях на втором этапе в зону облучения включались молочная железа и зона метастатически пораженных лимфатических узлов с РД 2,67 Гр до СД 5,34 Гр (суммарная доза за оба этапа составила 48,06 Гр). На третьем этапе объем облучения включал метастатически пораженные лимфатические узлы и первичный опухолевый узел в молочной железе: облучение проводили с РД 2,67 Гр до СД 8,01–10,68 Гр, СД за 3 этапа составила 56,07–58,74 Гр. Следует отметить, что облучаемые объемы и суммарные дозы для второго и третьего этапов выбирались персонализированно в зависимости от исходного распространения и достигнутого эффекта: например, при диффузной инфильтрации как на втором, так и на третьем этапе проводилось облучение всего объема молочной железы до СД 53,4 Гр. Таким образом, медиана суммарной дозы на всю молочную железу составила 50,73 Гр (диапазон 48,06–53,4 Гр).

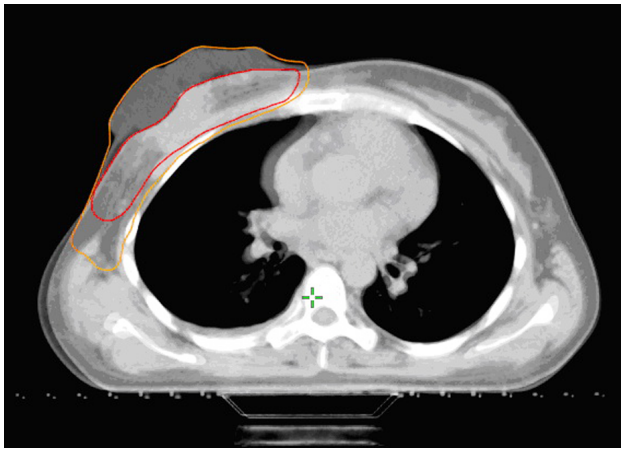


Рис. 1. *Совмещенные изображения компьютерной томографии, отображающие облучаемый объем до начала лучевой терапии (оранжевая линия) и после завершения первого этапа (красная линия).*

Медиана суммарной дозы на первичную опухоль составила 56,07 Гр (диапазон 42,72–58,74 Гр), медиана суммарной дозы на метастазы в регионарные лимфатические узлы составила 56,07 (диапазон 42,72–58,74 Гр). Из 10 пациенток, у которых лучевая терапия была завершена на СД 42,72–48,06 Гр, у 7 она была завершена в связи с достижением резектабельного состояния, у 3 – в связи с субъективной плохой переносимостью проводимого лечения. Суммарной дозы 56,07 Гр удалось достичь у 40 больных (51%), подвести большую дозу сугубо локально на первичную опухоль – у 9 (11%). С целью радиомодификации 17 пациенток (21,5%) в процессе лечения получали капецитабин в дозе 1650–2000мг/м^2 в течение семи дней из 21-дневного курса.

Результаты

Срок наблюдения за 79 больными РМЖ, включенными в исследование, колебался от 3,2 до 37,3 месяцев, медиана – 15 месяцев.

У 47 больных (59%) к концу курса радиотерапии был отмечен выраженный положительный эффект со стороны первичного опухолевого узла (рис. 2), что позволило провести хирургический этап лечения некоторым из них.

У 11 больных (14%) в срок от 1,5 до 6 месяцев со дня завершения лучевой терапии была выполнена операция в объеме мастэктомии. Большинство (10 пациенток) были прооперированы в связи с достижением резектабельного состояния; в одном случае имела место санационная мастэктомия. Из всех прооперированных больных у семи лучевая терапия была завершена на СД 42,72–48,06 Гр, у четырех – на СД 56,07 Гр. Согласно данным послеоперационного гистологического заключения, были выявлены следующие степени лечебного патоморфоза опухоли: у одной больной был определен первый класс остаточной опухоли (Residual Cancer Burden; RCB I), у шести – RCB II, у двух – RCB III. Еще по двум больным данные отсутствуют, поскольку их оперировали в ином медицинском учреждении. У семи прооперированных пациенток (64%) был люминальный B Her2-негативный молекулярный подтип. У одной из них возник локальный рецидив в области послеоперационного рубца, у трех было зафиксировано отдаленное прогрессирование.

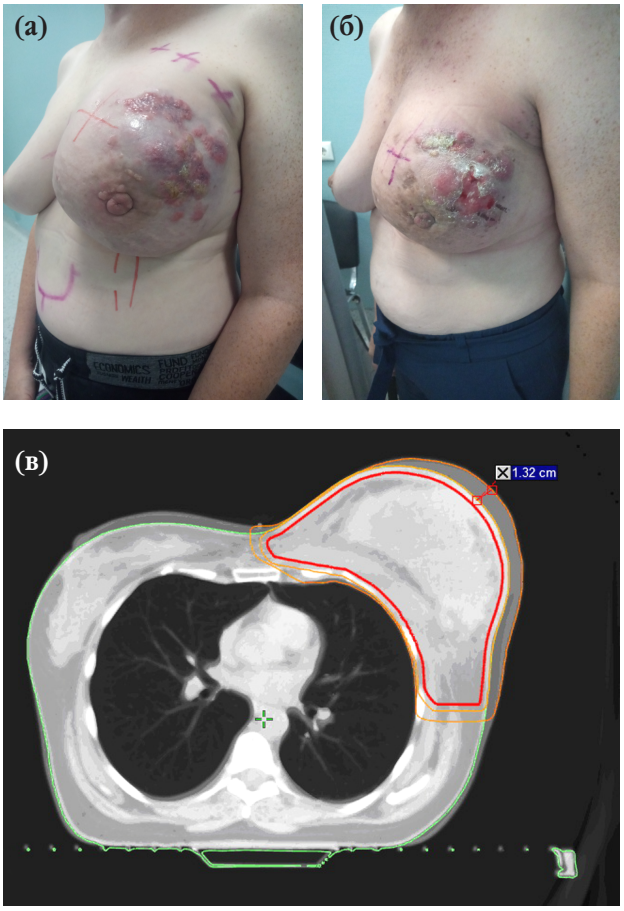


Рис. 2. *Пациентка С.: а – до начала курса лучевой терапии, б – по завершении курса лучевой терапии, в – совмещенные изображения компьютерной томографии, отображающие облучаемый объем до начала лучевой терапии (оранжевая линия) и после завершения ее первого этапа (красная линия). Обращает на себя внимание значительное уменьшение объема молочной железы.*

За весь период наблюдения прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов было выявлено у 49 больных (62%); из них у 9 (11%) было зарегистрировано и местное прогрессирование. Среди больных с местнораспространенными стадиями заболевания – у 16 из 33 (48%), среди больных с первично-диссеминированным раком – у 31 из 46 (67%), различие не имеет статистической достоверности (p=0,09). Отдаленное прогрессирование заболевания наступило в сроки от 0,23 до 28 месяцев, медиана 8 месяцев. За время наблюдения 3 пациентки (3,8%) умерли от дальнейшего прогрессирования основного заболевания. Таким образом, среди всех пациенток одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования составили 52% и 38% соответственно, локальный контроль был достигнут у 90% и 89% соответственно (рис. 3).

Частота возникновения прогрессирования в отдельных подгруппах пациенток в зависимости от морфологических характеристик их опухолей суммирована в таблице 2.

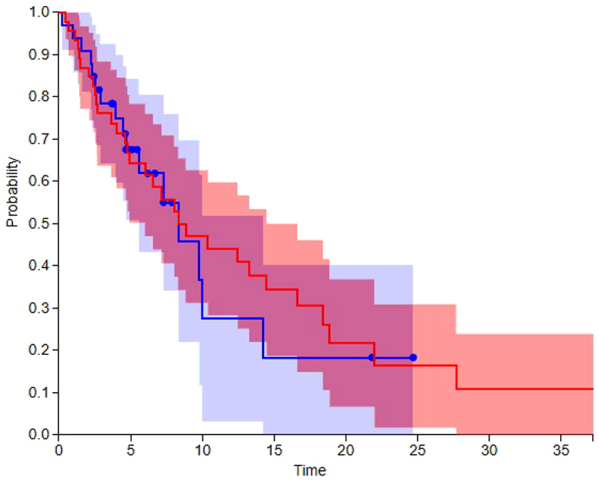


Рис. 3. *Кривые Каплана – Мейера демонстрируют выживаемость без прогрессирования для больных местнораспространенными стадиями (синяя линия) и первично-диссеминированным РМЖ (красная линия).*

Обсуждение

Литературных данных о целесообразности проведения радикального курса лучевой терапии у больных неоперабельным местнораспространенным раком молочной железы в настоящее время немного. Большинство специалистов рассматривают проведение лучевой терапии на область пораженной молочной железы исключительно в контексте паллиативной помощи. Например, L. Hoeltgen et al. оценили результаты лучевого лечения 26 больных с неоперабельным раком молочной железы (местнораспространенной стадии или локального рецидива). Лучевая терапия назначалась в связи с появлением таких симптомов, как изъязвление кожи, кровоточивость, боль, компрессия кровеносных сосудов и/или плечевого сплетения. Медиана подведенной СД составила 39 Гр (диапазон 9–54), медиана количества фракций – 13 (диапазон 3–26), медиана РД – 3 Гр (диапазон 1,8–4), и данный режим фракционирования (РД 3 Гр, СД 39 Гр) использовался чаще всего (n=7). Таким образом, медиана биологической эффективной дозы (Biologically Effective Dose; BED) составила 68,3 Гр (диапазон 40,0–94,5 Гр), EQD2 – 45,5 Гр (диапазон 26,7–63,0 Гр). Медиана наблюдения составила 6,5 месяцев. Шести- и двенадцатимесячная ОВ соответственно составила 60% и 31,7%, локальный контроль – 75% и 47,6% соответственно. Было зафиксировано снижение выраженности симптомов у 95% пациенток, у 28,6% наступило выраженное обезболивание согласно шкале ВОЗ [7].

В другой работе, посвященной паллиативной ЛТ, рассматривались результаты лечения 164 больных РМЖ. У 86% из них были выявлены отдаленные метастазы. Основными симптомами, в связи с которыми было принято решение о проведении паллиативной лучевой терапии, были болевой син-

Таблица 2.

Частота возникновения прогрессирования в зависимости от отдельных морфологических характеристик опухоли

Параметр	Всего (n)	Количество больных с прогрессированием n (%)	В том числе по первичному очагу n
Гистологический тип			
Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная	72	45 (62,5%)	7
Дольковый	5	2 (40%)	–
Иные (смешанная форма)	1	1 (100%)	–
Молекулярный подтип			
Люминальный А	42	3 (75%)	1
Люминальный В Her2-негативный	5	13 (52%)	2
Люминальный В Her2-позитивный	6	4 (66,6%)	1
Нелюминальный Her2-позитивный	19	13 (68%)	2
Тройной негативный	25	16 (64%)	3
Степень злокачественности			
G1	1	0	–
G2	382	20 (52,6%)	4
G3	5	16 (64%)	3
Нет данных	15	12 (80%)	2

дром (87%), изъязвление или распад опухоли (76%). Лучевая терапия проводилась на молочную железу или переднюю грудную стенку и все зоны регионарного лимфооттока. Чаще всего назначался режим фракционирования с РД 3 Гр, СД 45 Гр, 15 фракций (46,28%), медиана СД составила 30 Гр за 10 фракций (диапазон 8–51 Гр за 1–34 фракции). Последовательный или интегрированный «буст» на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфоузлы проводился 29 пациенткам (18%), медиана СД «буста» составила 14 Гр (диапазон 4–25 Гр). Медиана кумулятивной биологической эффективной дозы на «буст» за оба этапа лечения суммарно составила 69 Гр (диапазон 5–119 Гр). Медиана общей выживаемости достигла 7,6 месяцев (95% ДИ, 5,1–10,6), однолетняя выживаемость составила 37,4% (95% ДИ, 30–46,7). Выживаемость в зависимости от количества подведенных фракций статистически не различалась: однолетняя выживаемость составила 38% среди тех, у кого курс лучевого лечения состоял из 1 фракции, 45% – среди тех, у кого было от 2 до 10 фракций, и 32% – среди тех, у кого было более 10 фракций. При оценке влияния BED также не было выявлено разницы в однолетней выживаемости среди тех, у кого BED составил 70 Гр и менее или же более 70 Гр (ОР, 0,99; 95% ДИ, 0,68–1,46; p=0,97). Однолетняя частота локального контроля составила 63% (95% ДИ, 54–73) с медианой срока до локального прогрессирования 20 месяцев. Ни количество фракций, ни значение BED также не оказали статистически достоверного влияния на локальный контроль. Из 103 пациенток, повторно обследованных в срок до 6 месяцев после завершения лучевого лечения (медиана 1,97 месяцев), у 78 (76%) наблюдался объективный ответ на лечение: в семи случаях он был полным, а в семидесяти одном – частичным ответом со стороны облученной опухоли [8].

Положительные эффекты лучевой терапии с точки зрения локального контроля и общей выживаемости, продемонстрированные в вышеупомянутых работах, позволили изучать возможности проведения ЛТ не только с паллиативной целью, но и в аспекте радикального лечения. Так, в анализ B. Ly et al. были включены 3905 больных, которых не оперировали, 1473 из них была проведена лучевая терапия на первичный опухолевый очаг. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев в случае проведения ЛТ и 13 месяцев без ЛТ (p=0,0003) [9].

В статье C. Bourgier et al. приведены результаты лечения 239 больных первично-диссеминированным РМЖ, разделенных на две группы: в первой из них (n=147) пациенткам после неоадъювантной системной терапии проводилась только локорегионарная лучевая терапия, во второй (n=92) – удаление первичной опухоли и аксиллярная лимфодиссекция с адъювантной лучевой терапией или без нее. При медиане прослеженности 6,5 лет показатели трехлетней выживаемости без прогрессирования составили 20% и 39% соответственно; показатели трехлетней ОВ – 39 и 57% соответственно. Важно отметить, что статистически значимых различий по показателям выживаемости между обеими группами не наблюдалось (p>0,05) [10].

Ретроспективное исследование, выполненное R. LeScodan et al.. включило 581 пациентку с первично-диссеминированным раком молочной железы. В подгруппе, включавшей 320 больных, проводили лучевую терапию на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока с РД 1,8–2 Гр, СД 45–50 Гр; в отдельных случаях дополнительно проводился «буст» на первичную опухоль дистанционным методом с применением электронного/фотонного пучка, либо брахитерапевтическим методом с имплантацией иридия-192. Суммарная доза на «буст» составила 20–30 Гр, общая СД за весь курс лечения – 70–80 Гр. На регионарные лимфоузлы также подводился «буст»: на аксиллярную область – при N0 СД составила 9 Гр, при N1-2 – 18 Гр. На надключичную область «буст» проводился при N2-3 или при цитологически верифицированном надключичном лимфоузле, СД в этом случае также составляла 9 Гр. Пациентки второй группы (n=281) получали только системную терапию. Авторы исследования продемонстрировали достоверное увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости: медиана выживаемости в группе проведенного локорегионарного лечения составила 32 месяца, трехлетняя ОВ – 43,4%; в группе, в которой пациенткам проводилось только системное лечение, медиана выживаемости составила 21 месяц, трехлетняя ОВ – 26,7% [11].

Результаты радикальной лучевой терапии у 57 больных представили D. Moore-Palhares et al. Хирургическое вмешательство в этом исследовании не проводилось по следующим причинам: нерезектабельная первичная опухоль (10%), отказ пациентки от операции (18%), функциональная неоперабельность (35%), наличие отдаленных метастазов (37%). Пяти пациенткам (8%) ранее уже был проведен курс лучевой терапии; у 33 больных (54%) облучаемый объем включал всю молочную железу, у 19 женщин (31%) – молочную железу и зоны регионарного лимфооттока, у 9 (15%) – только регионарные лимфоузлы. В 67% случаев (n=35) применялась методика частичного облучения молочной железы, в 33% (n=17) в объем облучения была включена вся молочная железа (медиана СД 25 Гр за 5 фракций)±симультантный интегрированный «буст» на опухолевый узел. Суммарную дозу 35 Гр за 5 фракций в 34 случаях (65%) получила первичная опухоль и в 61% (n=17) – лимфоузлы. В 52% случаев лечение проводилось по методике IMRT. Лучевая терапия проводилась ежедневно (20%), через день (18%), дважды (36%) или раз в неделю (26%). Двухлетняя частота локального прогрессирования составила 11,4% [12].

Еще одно исследование представили N. Kim et al., проанализировав данные 133 пациенток, которым на область первичной опухоли была проведена лучевая терапия. У 76 больных (57,1%) перед лечением выявили отдаленные метастазы, у 30 пациенток (22,6%) наблюдался первично-диссеминированный опухолевый процесс, у 27 (20,3%) – рецидив ранее леченного заболевания. У 90,2% включенных пациенток было более 5 метастатических очагов, и у 48,9% диагностировали костные метастазы. В 38,3% случаев (n=51) лучевое лечение было назначено в срок 5,5–27,5 месяцев с момента выявления отдаленных метастазов (медиана 12,3 месяца), либо в связи с появлением болевого синдрома/кровотечения, – или же при прогрессировании, выявленном радиологически, но в отсутствие клинической симптоматики (n=82, 61,7%). На момент начала лучевой терапии у 104 пациенток (78,2%) наблюдалась стабилизация по отдаленным очагам, у 17 (12,8%) – прогрессирование и у 12 (9%) – разновекторная динамика. Медиана СД составила 45 Гр с эквивалентной дозой 53 Гр с РД 2 Гр (EQD2, α/β=3,5). У 108 пациенток (81,2%) в объем облучения была включена только первичная опухоль с требуемыми отступами, у 25 (18,8%) – вся молочная железа. Применялись следующие режимы фракционирования: СД 45 Гр, 15 фракций (n=56, 42,1%); СД 54 Гр, 18 фракций (n=14, 10.5%), СД 48 Гр, 10 фракций (n=10, 7,5%); СД 60 Гр, 15 фракций (n=10, 7,5%). Медиана прослеженности составила 17,2 месяца, двухлетний локальный контроль составил 49,4%, двухлетняя общая выживаемость – 48,3%. Частота ответа на проведенное лечение составила 74,4% среди всех больных; полный ответ, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование были зафиксированы в 9%, 65,4%, 18,8%, и 6,8% случаев соответственно. Клиническая симптоматика изначально была у 51 пациентки; из них у 5 (9,8%) наблюдалось полное разрешение симптомов, а у 34 (66,7%) – частичное. Из 82 пациенток с бессимптомным прогрессированием у 7 (8,5%) наблюдался полный ответ на лечение, у 53 (64,6%) – частичный; у 22 (26,8%) пациенток наступила стабилизация либо прогрессирование заболевания. Не было выявлено явлений токсичности III степени и выше. Двухлетний локальный контроль был достоверно выше среди больных, которым была проведена ЛТ с СД≥63 Гр по сравнению с СД<63 Гр (67,7% и 42,9% соответственно, p = 0,010). При мультифакторном анализе среди значимых прогностических факторов локального

контроля были выделены: количество линий химиотерапии (две и менее или более двух, p=0,001) и состояние метастатических очагов (стабилизация или прогрессирование/разновекторная динамика, p=0,009). Для дальнейшего анализа было принято решение разделить пациенток по группам риска в зависимости от наличия вышеуказанных факторов: группа 1– ни одного фактора (n=63), группа 2– один из факторов (n=50), группа 3 – оба фактора (n=20). Двухлетний локальный контроль составил 63,9%, 43,2% и 0% для первой, второй и третьей групп соответственно; двухлетняя ОВ – 72,8%, 35,8%, и 6,8% соответственно. Проведение ЛТ в суммарной дозе 63 Гр и более для группы 1 статистически достоверно улучшало локальный контроль (p=0,043), для группы 2 – имело тенденцию к достоверности (p=0,055) [13].

В нашем исследовании при сроке наблюдения от 1,2 до 37,3 месяцев (медиана 15 месяцев) прогрессирование заболевания в виде появления новых метастатических очагов было выявлено у 49 больных (62%), из них у 9 пациенток (11%) – и по первичному очагу; среди больных с местнораспространенными стадиями заболевания – у 16 из 33 (48%), среди больных первично-диссеминированным раком – у 31 из 46 (67%). Таким образом, выживаемость без прогрессирования составила 38%, локальный контроль – 89%.

В рамках данной работы токсичность со стороны кожных покровов не оценивалась отдельно, так как неоадъювантная системная терапия и применение тканеэквивалентного болюса при клинических признаках вовлечения кожи в опухолевый процесс (отек, наличие экзофитного компонента или внутрикожных метастазов) априори предполагали развитие лучевых реакций со стороны кожи. Среди включенных в исследование пациенток не было выявлено ни одного случая токсичности выше II степени, что согласуется с данными литературы: так, в работе L. Hoeltgen et al. ранняя токсичность лучевого лечения не превышала I–II степени по CTCAE и заключалась в эритеме кожи облучаемой области, слабости [7]. В исследовании N. Kim et al. не было выявлено явлений токсичности III степени и выше [13]. L. Jacomina et al. описали ранние лучевые реакции, которые включали в себя болевой синдром ≥ II степени у 53 пациенток (32%), лучевую эритему кожи ≥II степени у 19 пациенток (12%) и слабость ≥ II степени у 8 пациенток (5%). Суммарно ранние лучевые реакции ≥ II степени возникли у 71 пациентки (43%) и ≥III степени – у 16 (10%). Также был выявлен 1 случай лучевой реакции IV степени в виде изъязвления кожи с присоединением инфекции [8]. В исследовании D. Moore-Palhares et al. у всех пациенток наблюдались лучевые повреждения со стороны кожи, но лишь в 15,1% они достигли III степени тяжести [12].

Авторы настоящей статьи в целях повышения эффективности радикальной лучевой терапии в рамках комплексного лечения хотели бы уделить особое внимание ряду вопросов.

1. Сроки проведения радикального курса лучевой терапии.

Оптимальное время для начала лучевой терапии в лечении первично-диссеминированных больных РМЖ и больных местнораспространенными стадиями с рефрактерным к химиотерапии течением однозначно не определено. Среди включенных в наше исследование пациенток срок начала лучевой терапии со дня начала лечения составил от 3,2 до 88 месяцев, медиана 8 месяцев. Больные, которые начали получать лучевое лечение в срок ≥8 месяцев и те, кто получил его позднее, разделились примерно поровну – 33 (42%) и 46 (58%) соответственно. В этих группах прогрессирование заболевания было выявлено у 16 больных из 33 (48%) и у 30 из 46 (65%) соответственно, различие статистически незначимо (p=0,14). В литературе приведены сопоставимые данные: среди пациентов, включенных в работу N. Kim et al. лучевое лечение было начато в срок 5,5–27,5 месяцев, медиана составила 12,3 месяца. Но в рамках этой работы был сделан вывод, что значимым прогностическим фактором как локального контроля, так и общей выживаемости являются не сроки, а количество линий проведенного системного лечения (две, менее или более двух) [13]. Анализ собственных данных показал, что среди больных, которым была проведено две и менее линий системной терапии (n=61), прогрессирование наблюдалось в 52% случаев (n=32); среди больных, которым было проведено более двух линий – в 87,5% (14 из 16 больных), различие статистически значимо (p=0,01).

В настоящее время основным показанием к проведению радикального курса лучевой терапии у больных с отдаленными метастазами является выраженное прогрессирование со стороны первичного опухолевого узла, особенно сопровождающееся развитием клинической симптоматики (болевой синдром, изъязвление, распад или угроза распада), или же длительная стабилизация заболевания. Более сложной клинической ситуацией с точки зрения принятия решения о дальнейшей тактике ввиду отсутствия данных, сравнивающих эффективность раннего назначения радикального курса лучевой терапии по сравнению со сменой линии химиотерапии является местнораспространенная стадия заболевания, рефрактерная к проведенной неоадъювантной химиотерапии.

2. Достаточная суммарная доза.

В настоящее время в нашем отделении радикальный курс лучевой терапии проводится в режиме умеренного гипофракционирования с разовой дозой 2,67 Гр; лечение проводится с постепенным уменьшением облучаемых объемов вплоть до суммарной дозы 56,07 Гр, подводимой на первичный опухолевый узел и метастатически пораженные регионарные лимфоузлы. Однако существуют клинические ситуации, в которых принимается решение завершить облучение

на меньшей суммарной дозе. Основными лимитирующими факторами в этом случае является выраженная токсичность со стороны кожных покровов и распространенность опухолевого поражения, в силу которой становится невозможным локализовать объем облучения. Включение же крупных объемов, например, всей пораженной молочной железы, в локальный этап создает риск развития поздних лучевых повреждений со стороны органов риска, в первую очередь сердца при левосторонней локализации заболевания, или же плечевого сплетения в случае наличия конгломерата лимфоузлов в надключичной области.

В нашем исследовании 30 больных (38%) завершили лучевое лечение на суммарной дозе менее 56,07 Гр; из них у десяти лучевая терапия была завершена на дозе 42,72–48,06 Гр в связи с достижением резектабельного состояния. В остальных случаях СД составила 50,73–53,4 Гр. Доза 56,07–58,74 Гр была подведена 49 больным (62%).

Прогрессирование заболевания наступило у 17 из 30 больных (56%), получивших облучение с СД менее 56,07 Гр, у 30 из 49 пациенток (61,2%) – с суммарной дозой 56,07–58,74 Гр. В обеих подгруппах встречались случаи локального прогрессирования (соответственно 3 и 6). Статистически достоверной разницы в выживаемости без прогрессирования выявлено не было: p=0,62 при сравнении СД менее и более 56,07 Гр.

В литературе также отсутствует единое мнение о требуемой суммарной дозе для лечения по радикальной программе. В рамках исследования R. LeScodan et al. применялось классическое фракционирование, суммарная доза при котором составляла 45–50 Гр. Широко применялся «буст» как на первичную опухоль, так и на метастатически пораженные регионарные лимфоузлы [11]. C. Bourgier et al. применяли не только классическое фракционирование, но и гипофракционный режим с разовой дозой 3 Гр до суммарной дозы 30 Гр, причем у более чем половины включенных в исследование пациенток также было проведено локальное облучение первичной опухоли в качестве «буста» [10]. В работе G.P. Mauro et al. 125 больным ПДРМЖ лучевая терапия проводилась как в режиме классического фракционирования – 50–50,4 Гр за 25–28 фракций (36,3%), так и в режиме гипофракционирования: 40,05–42,2 Гр за 15–16 фракций (22,8%) и 8–30 Гр за 1–8 фракций (40,9%). Трехлетняя ОВ была достоверно выше при использовании режимов фракционирования с РД менее 3 Гр (28,4%) по сравнению с режимами, предусматривающими РД, равную или превышающую 3 Гр, (13,2%, p=0,0005); аналогичные результаты были получены при сравнении результатов лечения с СД выше или же равно или менее 30 Гр (31,1% и 6% соответственно, p=0,0001). Трехлетняя выживаемость без локального прогрессирования также была достоверно выше в случае, если СД превышала 30 Гр (74,9% и 49,3%, соответственно, p=0,0284). Однако стоит отметить, что в рамках описываемой работы рассматривались больные, которым был проведен как радикальный, так и послеоперационный курс лучевой терапии и сравнительного анализа данных между двумя этими подгруппами не было [14]. N. Kim et al. на основе собственных данных рекомендуют для достижения долгосрочного локального контроля следующие режимы фракционирования: СД 44–45 Гр за 10 фракций (EQD2 63–66 Гр), 36 Гр за 6 фракций (EQD2 62 Гр), 35 Гр за 5 фракций (EQD2 67 Гр) [13]. L.E. Jacomina et al. при оценке влияния BED не выявили разницы в однолетней выживаемости среди тех, у кого BED составил 70 Гр и менее или же более 70 Гр [8].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при невозможности подведения суммарной дозы 56,07 Гр в качестве локального «буста» на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфоузлы, целесообразно завершить радикальный курс на СД 50,73–53,4 Гр.

Отдельно хотелось бы рассмотреть возможность использования режимов фракционирования с большей разовой дозой. Пациенткам, включенным в наше исследование, лечение проводилось в режиме умеренного гипофракционирования; в приведенных ранее работах, помимо режима классического и умеренного гипофракционирования, также были представлены данные об использовании ультрагипофракционных режимов с РД 6–8 Гр [13, 14]. Возможность применения режимов с РД более 5 Гр целесообразна у больных с выраженным болевым синдромом для достижения быстрого клинического эффекта (в первую очередь обезболивания); кроме того, за счет ультрагипофракционирования можно сократить длительность курса лечения и тем самым соблюсти сроки проведения курсов системного лечения. Для больных с высоким риском отдаленного прогрессирования это особенно важно [6, 15].

3. Радиомодификация

С учетом того, что у рассматриваемых подгрупп пациенток высок риск развития отдаленного прогрессирования заболевания, а течение заболевания агрессивно и на системную терапию отвечает неудовлетворительно, целесообразно проводить курс лучевой терапии на фоне химиотерапевтического агента, способного выступить в том числе и в роли радиомодификатора. На практике чаще всего назначается капецитабин в дозе 1250 мг/м^2 дважды в день или 2000 мг/сут. В нашем исследовании капецитабин с целью радиомодификации получали 17 пациенток (21,5%), из которых у 9 (53%) наступило прогрессирование заболевания, причем у двух – в том числе по первичному очагу.

Возможность назначения капецитабина в качестве радиомодификатора рассматривали и зарубежные авторы. M. de F.D. Gaui et al. оценили результаты лечения 28 пациенток с МРРМЖ, рефрактерным к неоадъювантной химиотерапиии с препаратами антрациклинового ряда. По завершении неоадъювантного лечения участницам исследования была

проведена лучевая терапия с СД 50 Гр на фоне приема капецитабина 850 мг/м² 2 раза в день в течение двух недель с перерывом в одну неделю. В результате 23 пациентки (82%) были переведены в операбельное состояние. По данным послеоперационного гистологического исследования, медиана размера первичного опухолевого узла уменьшилась с 80 см³ до 49 см³, микроскопическая резидуальная болезнь (≤1 см) сохранилась у трех пациенток (13%), а в одном случае наблюдался полный лечебный патоморфоз. Токсичности выше II степени не было выявлено [16].

Назрела необходимость поиска иных препаратов, сочетание которых с лучевой терапией могло бы привести к улучшению результатов лечения. Некторые авторы рассматривают в качестве такого химиотерапевтического агента паклитаксел: например, S. Adams et al. оценили результаты лечения 105 больных со IIB–IIIC стадиями РМЖ, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия паклитакселом в дозе 30 мг/м² внутривенно дважды в неделю в течение 10–12 недель. Во время 2–7 недель введения паклитаксела на пораженную молочную железу и зоны регионарного лимфооттока проводилась лучевая терапия с РД 1,8 Гр до СД 45 Гр, далее «буст» на первичную опухоль РД 2 Гр, СД 14 Гр. Оперативное вмешательство выполнялось через 4 недели после завершения лечения или же после купирования лучевых реакций. Полный лечебный патоморфоз был выявлен у 36 пациенток (34%). Ожидаемая пятилетняя ОВ составила 71,6%, пятилетний локорегионарный контроль – 95,2% [17]. В другом исследовании P. Iyer et al проанализировали результаты лечения 202 больных с IIIA–IIIC стадиями заболевания, которым было проведено в неоадъювантном режиме – 4 курса полихимиотерапии по схеме АС, далее 4 введения паклитаксела с одновременной лучевой терапией до СД 46 Гр. Операбельное состояние было достигнуто в 88,1% случаев, из них в 36,5% наблюдался полный лечебный патоморфоз. При медиане прослеженности 42 месяца четырехлетняя бессобытийная выживаемость составила 63,4%, ОВ – 71,5%. В отличие от приведенного ранее исследования, были предоставлены данные по токсичности – так, кожные реакции III степени были выявлены у 19,3% больных [18]. Химиолучевая терапия на фоне паклитаксела обладает значимой токсичностью, которая может привести к нежелательным перерывам в лечении вплоть до его прекращения, или же требуется меньшая суммарная доза лучевой терапии. Необходимы дальнейшие исследования возможных комбинаций лучевой терапии с системной терапией для поиска схемы химиолучевого лечения, оптимальной как по эффективности, так и по переносимости.

4. Дальнейшее лечение

Рассмотрим вопрос о дальнейшем лечении больных после завершения лучевой терапии. В нашем исследовании хирургическое вмешательство было проведено лишь 11 больным (14%), из них у двух был первично-диссеминированный рак молочной железы (в одном случае была выполнена санационная мастэктомия). Остальные пациентки продолжали получать системную терапию, в процессе которой иногда наблюдалось прогрессирование заболевания.

Авторы считают необходимым постоянное взаимодействие как врача-радиотерапевта, так и самой пациентки с химиотерапевтом с целью тщательного наблюдения и модификации системного лечения как в процессе лучевого лечения, так и по его завершении. Важной проблемой является предел возможностей системной терапии при повторном прогрессировании после завершения лучевого лечения; одним из возможных вариантов решения может стать более раннее начало лучевой терапии – до очередной смены линии химиотерапии.

Заключение

Радикальный курс дистанционной лучевой терапии в лечении больных раком молочной железы способен выступить в качестве важного этапа, позволяющего не только достичь локального контроля, но и увеличить выживаемость без прогрессирования. Дальнейшие исследования, направленные на поиск оптимального срока его начала, возможных комбинаций с химиотерапевтическими агентами и оптимальных режимов фракционирования, потенциально могут привести к улучшению онкологических результатов комплексного лечения в целом.

Список литературы

1. *Reinhorn D.* Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis / *D. Reinhorn, R. Mutai, R. Yerushalmi et al.* // Breast. – 2021. –Vol. 58, №8. – P. 173–181.

2. *Liu B.* Aggressive local therapy for de novo metastatic breast cancer: Challenges and updates (Review) / *B. Liu, H. Liu, M. Liu* // Oncology Report. – 2023. –Vol. 50, №3. – P. 163.

3. *Sousa C.* Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer / C. *Sousa., M. Cruz, A. Neto et al.* // ESMO Open. – 2020. – Vol. 4 (Suppl 2). – e000640.

4. Клинические рекомендации. Рак молочной железы: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf Дата последнего обращения 12.05.26.

5. *Polgár C.* Radiotherapy of Breast Cancer –Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer Pathol / C. *Polgár, Z. Kahán, O. Ivanov et al* // Oncology Research – 2022. – Vol. 28. – P. 1610378.

6. *Козлов О.В.* Расчет гипофракционированных режимов облучения при раке молочной железы / О.В. Козлов, И.А. Гладилина, М.В. Чернов и др. // Медицинская физика. – 2014. – № 2 (62) – С. 6–12.

7. *Hoeltgen L.* Palliative Radiotherapy for Symptomatic Locally Advanced Breast Cancer / *L. Hoeltgen., E. Meixner, P. Hoegen et al.* // Technology of Cancer Research Treatment. –2023. – Jan-Dec. – P. 2215330338231164537.

8. *Jacomina L.E.* Outcomes After Palliative Radiation Therapy in Patients With Symptomatic Locoregionally Advanced Breast Cancer / *L.E.Jacomina, D.M. Swanson, M.P. Mitchell et al.* // International Journal of Radiaiont Oncology Biology Phyicss. – 2025. – Vol. 122, № 2. – P. 278–291.

9. *Ly B.H.* Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients / *B.H. Ly, G. Vlastos, E. Rapiti et al.* // Tumori Journal. – 2010. – Vol. 96, № 6. – P. 947 – 954.

10. *Bourgier C.* Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease / C. *Bourgier, W. Khodari, A.-L. Vataire et al.* // Radiotherapy and Oncology. – 2010. – Vol. 96. – P. 199–203.

11. *Le Scodan R.* Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy / *R. Le Scodan, D. Stevens, E. Brain et al.* // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – P. 1375–1381.

12. *Moore-Palhares D.* Locoregional Ablative Radiation Therapy for Patients With Breast Cancer Unsuitable for Surgical Resection / *D. Moore-Palhares, H. Chen, B.M. Khan. et al.* // Practical Radiation Oncology. – 2024. – Vol. 14, № 4. – P. 316–327.

13. *Kim N.* Impact of high dose radiotherapy for breast tumor in locoregionally uncontrolled stage IV breast cancer: a need for a risk-stratified approach / *N. Kim, H. Kim, W. Park et al.* // Radiation Oncology. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 168.

14. *Mauro G.P.* Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer / *G.P. Mauro G.P., H. de Andrade Carvalho, S.R. Stuart et al.* // The Breast. – 2016. – Vol. 28. – P. 73–78.

15. *Knöchelmann A.C.* Locally advanced breast cancer: primary ultra-hypofractionated radiotherapy for inoperable or frail patients / *A.C. Knöchelmann, R. Merten, H. Christiansen et al.* // Strahlentherapie und Onkologie. – 2026. – Vol. 202, №2. – P. 178–186.

16. *Gaui M.F.* A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer / *M.F. Gaui, G. Amorim, R.A. Arcuri et al.* // American Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 30, №1. – P. 78–81.

17. *Adams S.* Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival / *S. Adams, A.B. Chakravarthy, M. Donach et al.* // Breast Cancer Research Treatment. – 2010. – Vol. 124, №3. – P. 723–732.

18. *Iyer P.* Effect of Neoadjuvant Concurrent Chemoradiation on Operability and Survival in Locally Advanced Inoperable Breast Cancer / *P. Iyer, A. Krishnamurthy, S. Velusamy et al.* // International Journal of Radiaiont Oncology Biology Phyicss. – 2024. – Vol. 119, №1. – P. 163–171.

References

1. *Reinhorn D., Mutai R., Yerushalmi R., et al.* Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. Breast 2021; 58: 173 –81. Doi: 10.1016/j.breast.2021.05.003.

2. *Liu B., Liu H., Liu M.* Aggressive local therapy for de novo metastatic breast cancer: Challenges and updates (Review). Oncol Rep 2023; 50(3): 163. Doi: 10.3892/or.2023.8600

3. *Sousa C., Cruz M., Neto A., et al.* Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer. ESMO Open 2020: Mar; 4(Suppl 2): e000640. Doi: 10.1136/esmoopen-2019-000640. PMID: 32152044; PMCID: PMC7082639.

4. [Clinical recommendations. Breast cancer. Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (In Russ)].

5. *Polgár C., Kahán Z., Ivanov O., et al.* Radiotherapy of Breast Cancer—Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. Pathol. Oncol. Res. 2022; 28: 1610378. Doi: 10.3389/pore.2022.1610378.

6. [Kozlov O.V., Gladilina I.A., Chernykh M.V., Efimkina Yu.V., Nechushkin M.I. Hypofractionated regimen calculations for breasr cancer radiotherapy. Medicinskaya fizika. 2014;2(62):6-12. (In Russ)]

7. *Hoeltgen L., Meixner E., Hoegen P., et al.* Palliative Radiotherapy for Symptomatic Locally Advanced Breast Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2023; Jan-Dec; 22: 15330338231164537. Doi: 10.1177/15330338231164537. PMID: 37038619; PMCID: PMC10103240.

8. *Jacomina L.E., Swanson D.M., Mitchell M.P., et al.* Outcomes After Palliative Radiation Therapy in Patients With Symptomatic Locoregionally Advanced Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2025; Jun 1; 122(2): 278-291. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.11.065. Epub 2024 Nov 15. PMID: 39549757; PMCID: PMC12172089.

9. *Ly B.H., Vlastos G., Rapiti E., et al.* Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. Tumori 2010; Nov-Dec; 96(6): 947-54. PMID: 21388057.

10. *Bourgier C., Khodari W., Vataire A.-L., et al.* Breast radiotherapy as part of locoregional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. Radiotherapy and Oncology 2010; 96: 199-203. Doi: 10.1016/j.radonc.2010.02.028.

11. *Le Scodan R., Stevens D., Brain E., et al.* Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. JCO 2009; 27: 1375–81. Doi: 10.1200/JCO.2008.19.5396

12. *Moore-Palhares D., Chen H., Khan B.M., et al.* Locoregional Ablative Radiation Therapy for Patients With Breast Cancer Unsuitable for Surgical Resection. Pract Radiat Oncol. 2024; Jul-Aug; 14(4): 316-327. Doi: 10.1016/j.prro.2023.12.003. Epub 2023 Dec 26. PMID: 38154688.

13. *Kim N., Kim H., Park W., et al.* Impact of high dose radiotherapy for breast tumor in locoregionally uncontrolled stage IV breast cancer: a need for a risk-stratified approach. Radiat Oncol. 2023 Oct 11; 18(1): 168. Doi: 10.1186/s13014-023-02357-7. PMID: 37821947; PMCID: PMC10566115.

14. *Mauro G.P., de Andrade Carvalho H., Stuart S.R., et al.* Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Breast 2016; 28: 73-78. Doi: 10.1016/j.breast.2016.05.001

15. *Knöchelmann A.C., Merten R., Christiansen H.* Locally advanced breast cancer: primary ultra-hypofractionated radiotherapy for inoperable or frail patients. Strahlenther Onkol. 2026 Feb;202(2):178-186. doi: 10.1007/s00066-025-02445-5

16. *Gaui M.F., Amorim G., Arcuri R.A., et al.* A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. Am J Clin Oncol. 2007 Feb; 30(1): 78-81. Doi: 10.1097/01.coc.0000245475.41324.6d.

17. *Adams S., Chakravarthy A.B., Donach M., et al.* Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. Breast Cancer Res Treat. 2010 Dec; 124(3): 723-32. Doi: 10.1007/s10549-010-1181-8. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20878462; PMCID: PMC3655407.

18. *Iyer P., Krishnamurthy A., Velusamy S., et al.* Effect of Neoadjuvant Concurrent Chemoradiation on Operability and Survival in Locally Advanced Inoperable Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024 May 1; 119(1): 163-171. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.11.042. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38036271.