

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



д-р Гордана Славчо Петковска

**УЛТРАХИПОФРАКЦИОНИРАНА НАСПРОТИ
ХИПОФРАКЦИОНИРАНА ПОСТОПЕРАТИВНА
РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РАН КАРЦИНОМ НА
ДОЈКА**

докторски труд

Скопје, 2026

Име на докторанд: Гордана Славчо Петковска

Наслов на тема: Ултрахипофаркционирана наспроти хипофракционирана постоперативна радиотерапија кај пациенти со ран карцином на дојка

Ментор: Проф. др Снежана Смичкоска

Комисија за одбрана:

Проф. д-р Виолета Клисаровска, претседател,

Медицински факултет Скопје

Проф. д-р Снежана Смичкоска, ментор

Медицински факултет Скопје

Проф. д-р Игор Стојковски, член

Медицински факултет Скопје

Проф. д-р Горан Кондов, член

Медицински факултет Скопје

Проф. д-р Бети Зафировска Ивановска, член

Медицински факултет Скопје

Научна област: Медицински науки, клиничка медицина

Дата на одбрана:

АПСТРАКТ

УЛТРАХИПОФРАКЦИОНИРАНА НАСПРОТИ ХИПОФРАКЦИОНИРАНА ПОСТОПЕРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РАН РАК НА ДОЈКА

Гордана Петковска

Вовед: Постоперативната радиотерапија претставува локален третмански пристап кај ран рак на дојка. Умерено хипофракционираната радиотерапија (ХФ) е стандардна без разлика на стадиумот на болеста. Ултрахипофракционираните режими се покомфорни и сè повеќе се користат во радиотераписките центри низ светот кај пациентки со ран стадиум на болеста.

Материјали и методи: Во оваа проспективно-ретроспективна клиничка студија беа вклучени 80 пациентки со ран рак на дојка, по презервирачка операција на дојка, постари од 50 години, T1-2 и N0-1, лекувани на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје. Од нив 40 пациентки (проспективна група) беа третирани со тридимензионална конформална УХФ до тотална туморска доза (ТТД) од 26 Gy, преку 5 фракции во периодот од февруари 2023 до септември 2025, додека кај останатите 40 пациентки (ретроспективна група) беше реализирана ХФ до ТТД од 40,5-42,2Gy, преку 15-16 фракции, во периодот помеѓу 2012 и 2022 година. Евалуирана беше безбедноста на двата режими на фракционирање со анализа на акутните кожни несакани ефекти непосредно по завршувањето на зрачниот третман, 4 и 12 недели подоцна според CTCAE v.5.0 критериуми за кожна токсичност и преку дозиметриска евалуација на целни волумени и органи од ризик (срце и ипсилатерален бел дроб). Направена беше статистичка евалуација и за сигнификантна се земаше вредноста на $p < 0,05$.

Резултати: На крајот од радиотерапискиот третман беше регистриран акутен радиодерматитис кај 36 (90 %) од пациентите третирани со УХФ режим и кај 38 (9,5 %) од пациентите третирани со ХФ радиотерапија ($p=0,396$). Дистрибуцијата на степенот на изразеност на радиодерматитот беше споредлива помеѓу двете групи ($p=0,53$) и во ниту една од групите не беа нотирани сериозни акутни несакани кожни реакции (градус ≥ 3). На евалуацијата, 4 недели по завршувањето на третманот, не беше нотирани радиодерматитис кај пациентите во групата со УХФ, додека 12 недели по завршување на третманот не беше нотирани радиодерматитис кај ниеден од пациентите во двете групи.

Компаративната анализа на дозиметриските параметри од целните волумени покажа статистички повисоки дози на PTV95% ($p < 0,00006$) и Dmin% ($p=0,00021$), а пониски дози за V105% ($p=0,0196$), V107% ($p=0,00545$) и Dmax% ($p=0,027$) во УХФ група. Дозиметриската анализа на срцето како орган од ризик покажа статистички повисока вредност на процентуалната изразеност на рестриктивните критериуми (HeartVlimit%), а пониски вредности на апсолутната и еквивалентна средна доза на срцето (Heart_mean(Gy) и Heart_mean(EQD2Gy)) во УХФ група ($p=0,0011$; $p < 0,0001$; $p=0,000017$ соодветно). Дозиметриските параметри на белите дробови: LungVlimitGy(%) ($8,13 \pm 4,1$ vs $11,76 \pm 5,6$), апсолутната вредност на средната доза ($2,55 \pm 1,3$ vs $5,62 \pm 2,1$) и еквивалентната доза на 2 Gy ($3,94 \pm 2,1$ Gy vs $6,24 \pm 2,4$ Gy) беа статистички пониски во испитуваната (УХФ) група.

Заклучок: Ултрахипофракционираната постоперативна радиотерапија на дојка (26 Gy, 5 фракции) во текот на една недела е добро толерабилна и покажува сличен степен на акутни несакани кожни реакции како и стандардната хипофракционирана радиотерапија. Притоа резултатите покажуваат дозиметриска безбедност и изводливост во услови на зголемени рестриктивни критериуми кај УХФ режими на радиотерапија.

Клучни зборови: ултрахипофракционирање, рак на дојка, радиодерматитис, дозиметриска евалуација, целни органи, органи од ризик.

ABSTRACT

ULTRAHYPOFRACTIONATED VS. HYPOFRACTIONATED POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER

Gordana Petkovska

Introduction: Whole breast radiotherapy (WBRT) is essential treatment strategy in breast cancer treatment. Hypofractionated radiotherapy (HF) is standard of care in all stages of early breast cancer. Ultrahypofractionation (UHF) is more appropriate and used in patients with tumors with early stages. More and more centers in the world are using these shorter courses.

Materials and methods: This prospective-retrospective clinical study included 80 women, aged ≥ 50 years with early breast cancer (T1-2, N0-1) treated at the University clinic for radiotherapy and oncology, Skopje, following breast-conserving surgery. The prospective cohort included 40 patients treated with three-dimensional conformal ultrahypofractionated radiotherapy (UHF) to a total dose of 26 Gy in 5 fractions between February 2023 and September 2025. The retrospective cohort included 40 patients treated with hypofractionated radiotherapy (HF) to a total dose of 40.5–42.2 Gy in 15–16 fractions between 2012 and 2022. The safety of both fractionation regimens was evaluated through analysis of acute skin adverse effects immediately after completion of radiation treatment, and at 4 and 12 weeks thereafter, according to the CTCAE v5.0 criteria for skin toxicity, as well as through dosimetric evaluation of target volumes and organs at risk (heart and ipsilateral lungs). Statistical analysis was performed, with a p-value of <0.05 considered statistically significant.

Results: Acute radiodermatitis was recorded in 36 patients (90%) treated with the UHF regimen and in 38 patients (95%) treated with HF radiotherapy ($p=0.396$), at the end of radiotherapy treatment. The grade distribution was comparable between the two groups ($p=0.53$), and no severe acute skin adverse reactions (grade ≥ 3) were observed in either group. At 4 weeks, no adverse skin reactions were observed in patients receiving UHF, and by twelve weeks, no active radiodermatitis persisted in either group.

The comparative analysis of dosimetric parameters for the target volumes showed statistically higher PTV95% ($p<0.00006$) and Dmin% ($p=0.00021$) doses, and lower V105% ($p=0.0196$), V107% ($p=0.00545$), and Dmax% ($p=0.027$) doses in the UHF group. Dosimetric analysis of the heart as an organ at risk showed a statistically higher percentage expression of restrictive criteria (HeartVlimit%) and lower values of the absolute and equivalent mean heart dose (Heart_mean(Gy) and Heart_mean(EQD2Gy)) in the UHF group ($p=0.0011$, $p<0.0001$, and $p=0.000017$, respectively). The lung dosimetric parameters: LungVlimitGy(%) (8.13 ± 4.1 vs. 11.76 ± 5.6), absolute mean dose (2.55 ± 1.3 vs. 5.62 ± 2.1), and equivalent dose at 2 Gy (3.94 ± 2.1 Gy vs. 6.24 ± 2.4 Gy) were statistically lower in the study group (UHF).

Conclusion: Ultra-hypofractionated postoperative breast radiotherapy (26 Gy in 5 fractions) delivered over one week is well tolerated and demonstrates a similar rate of acute skin adverse reactions compared with standard hypofractionated radiotherapy. The results also indicate dosimetric safety and feasibility under more stringent restrictive criteria for UHF radiotherapy regimens.

Key words: ultra-hypofractionation, breast cancer, radiodermatitis, dosimetric evaluation, target volumes, organs at risk.

Изработката на овој докторски труд немаше да биде возможно без поддршката, знаењето и охрабрувањето на голем број луѓе, на кои им ја изразувам мојата искрена благодарност.

Најнапред, особена благодарност ѝ изразувам на мојот ментор, проф. д-р Снежана Смичкоска, за несебично споделеното знаење, стручните совети, трпението и континуираната поддршка во текот на целокупниот процес. Вашето водство остави значајна трага во мојот професионален и научен развој.

Од срце им заблагодарувам на моите колги, соработници и на сите вработени од Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија. Еми, Марина, Албина, Игор, Вики, Мери, Илир, Даниела, Марина, Бајо, Ведрит, Даринка, целиот тип на радиолошки технолози, Душко, Ангела, Милена, Вики, целиот тим на медицински физичари, Ви благодарам за колегијалноста, помошта, разбирањето и поддршката. Огромна благодарност на колегите од Институтот за онкологија, Војводина за мотивот и несебичната поддршка во периодот пред почетокот на истражувањето и на Ивица од Онколошкиот институт во Љубљана чија посветеност, поддршка и помош беа од огромно значење за успешно завршување.

Најпосебен дел од оваа благодарност му припаѓа на моето семејство.

На мојот сопруг Мартин, ти благодарам за разбирањето кога моето време и мисли беа целосно насочени кон работата, и за љубовта која никогаш не ми дозволи да се почувствувам сама на овој пат.

На мојот син Јован, ти благодарам што секој ден ме потсетуваш што е навистина важно. Твојата љубов и насмевка беа мое најсигурно прибежиште.

На моите родители, Милка и Славчо, на кои воедно и им го посветувам овој докторски труд. Неизмерна благодарност за вашата подадена рака и вербата која ја имавте во мене. Овој успех го чувствувам и како Ваш.

На Вале, Рина, Данчо, Сребра, Јана, Калина, Наум. Вашата поддршка ми даде сила да продолжам и тогаш кога беше најтешко.

Овој труд не е резултат само на мојата работа и посветеност, туку и на поддршката на сите вас кои верувавте во мене и ме придружувавте на овој пат. Ви благодарам.

ИЗЈАВИ

„Изјавувам дека докторскиот труд го изработев самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање“

С.Р.

Јас, Гордана Петковска, изјавувам дека електронската верзија на мојот докторски труд со наслов „Ултрахипофракционирана наспроти хипофракционирана постоперативна радиотерапија кај пациенти со рак карцином на дојка“ е во целост идентична со печатената верзија на трудот доставена до Медицински факултет, Скопје.

С. Р.

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ	3
ABSTRACT	4
I. ВОВЕД.....	9
1.1 Радиотерапија кај карцином на дојка	10
1.2. Принципи и развој на фракционирањето во радиотерапија на карцином на дојка .	12
1.2.1 Хипофракционирана радиотерапија на дојка	13
1.2.2 Ултрахипофракционирана радиотерапија на дојка	15
1.3 Радиобиологијата зад фракционирањето кај карцином на дојка	17
1.4 Рани и доцни несакани ефекти од радиотерапија	20
1.5 Мотив	24
1.6 Очекуван научен придонес	24
II. ЦЕЛИ И МЕТОДИ	26
2.1. Хипотеза	26
2.2 Цели на истражувањето.....	26
2.2.1 Примарни цели.....	26
2.2.1.1 Акутни несакани реакции.....	26
2.2.1.2 Дозиметриска споредба на двата радиотераписки режими	27
2.2.1.2.1 Дози во целни волумени	27
2.2.1.2.2 Дози во органи од ризик	27
2.3 Материјали и методи.....	27
2.4 Критериуми за селекција на пациенти.....	28
2.4.1 Вклучувачки критериуми:.....	28
2.4.2 Исклучувачки критериуми:.....	28
2.5 Планирање на третманот	29
2.5.1 КТ симулација и позиционирање на пациентот	29
2.5.2 Делинеација на таргет волумени и органи од ризик	29

2.5.3 Планирање на радиотерапискиот третман	30
2.6 Спроведување на третманот	30
III. РЕЗУЛТАТИ	32
3.1 Карактеристики на пациентите и карактеристики на туморот на дојка при поставувањето на дијагнозата	32
3.2. Компаративна анализа на карактеристиките на пациентите и туморот кај пациентите лекувани со УХФ наспроти ХФ постоперативна радиотерапија	34
3.3 Компаративна анализа на дозиметриските параметри кај пациентите лекувани со ултрахипофракционирана (УХФ) наспроти хипофракционирана (ХФ) постоперативна радиотерапија	50
3.3.1 Компаративна анализа на дозиметриските параметри на целните волумени	50
3.3.2 Компаративна анализа на дозиметриските параметри на органите од ризик	55
3.4 Акутни несакани ефекти кај пациентите лекувани со ултрахипофракционирана (УХФ) наспроти хипофракционирана (ХФ) постоперативна радиотерапија	62
IV. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	65
V. ДИСКУСИЈА	66
5.1 Анализа и интерпретација на резултатите добиени од дозиметриската евалуација.	66
5.2. Анализа и интерпретација на резултатите добиени од анализата на акутните кожни несакани ефекти	69
5.3. Економска исплатливост (кост-бенефит) на ултрахипофракционираната радиотерапија	75
5.4 Предности и ограничувања на истражувањето	75
ЗАКЛУЧОЦИ	77
РЕФЕРЕНЦИИ	79

I. ВОВЕД

Карциномот на дојка претставува најчесто дијагностицирана малигна болест кај жените со инциденца од 11,7 % ако се земат предвид двата пола (околу 2,3 милиони нови случаи годишно). Кај жените, оваа болест опфаќа четвртина од сите малигни болести и се претпоставува дека 1 од 8 жени во текот на животот ќе биде дијагностицирана со карцином на дојка. Карциномот на дојка и понатаму се карактеризира со значителна смртност, која во 2022 година изнесувала 6,9 %, рангирајќи се на четвртото место меѓу причините за смрт од малигни заболувања. Се предвидува дека до 2040 година бројот на новодијагностицирани случаи ќе порасне за 40 %, а кај земјите во развој и до 50 %, со пораст на смртноста од 685.000 случаи на 1 милион (1, 2, 3).

Во Република Северна Македонија карциномот на дојка е водечка малигна неоплазма по бројот на новорегистрирани случаи кај жените во периодот од 2014 до 2023 година. Во 2017 година биле регистрирани 809 новозаболени жени од рак на дојка со стапка на инциденца 78.03/100000 жени, додека во 2019 година 778 со стапка на инциденца 75.13/100000 жени. Во 2023 година бројот на новодијагностицирани жени со рак на дојка бил 1.039, што укажува на растечки тренд на инциденцата на ова заболување (4).

Прогнозата на болеста зависи од повеќе клинички, патолошки и молекуларни фактори, вклучувајќи ги големината на примарниот тумор, зафатеноста на локорегионалните лимфни јазли, присуството на метастази, степенот на диференцираност на клетките, лимфоваскуларната инвазија, хистолошкиот тип, присуството на хормонски и HER рецептори, Ki67 (пролиферативен индекс), како и од генетскиот и молекуларниот профил на самиот тумор.

Карциномот на дојка претставува една од најсигнификантните грижи на здравствените системи низ светот. Воведувањето скрининг-програми имаше цел и успешно резултира со детекција на тумори во порани стадиуми, кои се карактеризираат со помали тумори и отсуство на метастатски лимфни јазли при првичната дијагноза. Овие фактори значително придонесуваат за подобрена прогноза и подолго преживување кај пациентите со рак на дојка. Истовремено, напредокот во третманските пристапи доведе до подобрување на преживувањето, но морбидитетот и морталитетот поврзан со самиот третман и понатаму претставуваат сигнификантен клинички предизвик.

Третманот на ракот на дојка е мултидисциплинарен и вклучува повеќе локални (операција и радиотерапија) и системски третмански пристапи (хемотерапија, хормонска терапија, таргет-терапија и имунотерапија). Сите горенаведени опции се комбинираат во зависност од стадиумот на болеста, имунохистохемскиот поттип и преференцијата на пациентот, со цел најдобра локална и системска контрола на болеста.

1.1 Радиотерапија кај карцином на дојка

Радиотерапијата претставува еден од клучните модалитети во мултидисциплинарниот третман на карцином на дојка и има централна улога во постигнувањето оптимална локорегионална контрола на болеста. Таа најчесто се применува како адјувантна терапија по хируршки третман (постоперативна), а во одредени случаи и како примерен (дефинитивна) или палијативен третман, во зависност од стадиумот на болеста.

Радиотерапијата како терапевтски модалитет во третманот на ракот на дојка започнува да се применува уште кон крајот на XIX век, по откривањето на радиоактивноста на радиумот во 1898 година од страна на Marie Curie (5). Во првите клинички искуства и раните почетоци на употребата радиотерапијата била примарно насочена кон ирадијација на торакалниот сид кај пациенти подложени на радикални хируршки интервенции.

Со унапредување на научното разбирање на карциномот на дојка и континуираната еволуција на третманот, паралелно се одвива и значителен напредок на радиотераписката технологија, како и начинот на кој таа се користи. Иако првичната постоперативна радиотерапија по тотална мастектомија и понатаму се користи кај селектирани пациенти, нејзината индикација долго време претставуваше предмет на клинички контроверзии, особено кај пациентки со ограничена локорегионална болест. Сепак, големата метаанализа на Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (6) со сигурност покажува дека радиотерапијата овозможува 17 % редукција на локалното повторување на болеста и 5 % редукција на морталитетот кај пациенти со инволвирани лимфни јазли.

Првите промени и зголемената клиничка афирмација на радиотерапијата следуваа по воведување на промените во хируршкиот пристап во третманот на ран рак на дојка. Постепеното напуштање на екстензивните и мутилирачки оперативни техники и воведувањето помалку радикални хируршки процедури, насочени кон зачувување на дојката и подобрување на квалитетот на живот, ја позиционираа радиотерапијата како суштинска компонента на современиот мултидисциплинарен третман.

Историски гледано, значајна пресвртница во хируршкиот третман на ран рак на дојка се случи во 70-тите години со спроведувањето на првата голема рандомизирана клиничка студија NSABP B04 (7). Оваа студија покажа дека модифицираната радикална мастектомија е еднакво ефикасна како и дотогашниот златен стандард – радикална мастектомија по Halsted, која вклучува мастектомија со комплетна аксиларна лимфаденектомија и отстранување дел од градниот кош. Овие резултати ја отворија можноста за развој и прифаќање помалку радикални и поштедливи хируршки пристапи во третманот на карциномот на дојка.

Како логично продолжение на овие наоди, во 1976 година беше иницирана студијата NSABP B-06 (8), во која 1.851 пациент со ран рак на дојка беа рандомизирани во една од трите

третмански групи: тотална мастектомија, лумпектомија и лумпектомија со ирадијација на дојката. Резултатите покажаа значително пониска кумулативна инциденца на локален рекурентен тумор во ипсилатералната дојка кај пациентките во групата на лумпектомија со ирадијација (14,3 %), во споредба со оние кај кои била спроведена само лумпектомија (39,2 %). Со тоа јасно беше демонстрирано дека презервирачката хирургија на дојка во комбинација со радиотерапија обезбедува локална контрола на болеста споредлива со тотална мастектомија, а радиотерапијата обезбедува впечатлива редукција на локалното повторување на болеста за повеќе од 20 %. Дополнително, не беше утврдена статистички значајна разлика меѓу трите групи на пациенти во однос на преживувањето без болест, преживувањето без далечно проширување на болеста или вкупното преживување. Во 2002 година беа објавени резултатите по 20-годишно следење на истата студија, кои повторно потврдија дека поштедителната операција на дојка во комбинација со адјувантна радиотерапија претставува соодветен и онколошки тераписки пристап кај жените со ран карцином на дојка (9).

Во истиот временски период, паралелно со северноамериканските студии, во Европа започнува една од клучните рандомизирани клинички студии за поштедителен хируршки третман на раниот карцином на дојка, спроведена во Милано под водство на Veronesi (10). Во оваа студија 567 жени со малигни тумори на дојка помали од 2,5 cm беа рандомизирани на квадрантектوميја со или без адјувантна ирадијација на преостанатото ткиво на дојката. Резултатите јасно укажаа на значајна улога на радиотерапијата во локалната контрола на болеста, при што инциденцата на локален рецидив изнесувала 8,8 % кај пациентите третирани само со хируршка интервенција, наспроти 0,3 % кај оние кај кои била спроведена и постоперативна радиотерапија. Овие податоци дополнително ја потврдија онколошката безбедност и супериорност на комбинацијата од поштедителна хирургија и радиотерапија во однос на самостојна хируршка интервенција кај селектирани пациенти со рана болест.

Во рамките на студијата беше спроведена и подгрупна анализа според возраста на пациентите, која отвори важни дискусии во однос на апсолутната корист од радиотерапијата кај повозрасната популација. Иако беше забележано дека релативната редукција на локалните рецидиви со примена на радиотерапија е присутна во сите возрасни групи, апсолутната корист кај жените над 65-годишна возраст беше помала. Со тоа се доведе во прашање неопходноста од рутинска примена на радиотерапија кај оваа подгрупа на пациенти. Овие наоди поставија основа за понатамошни истражувања и селективен пристап кон адјувантната радиотерапија кај повозрасни пациентки со ран карцином на дојка со низок ризик.

Концептот за деескалација на радиотерапијата кај повозрасната популација, инспириран од миланската студија, подоцна беше системски евалуиран во рандомизираниите клинички студии CALGB 9343 (11), кај пациенти ≥ 70 години и PRIME II (12) кај пациенти над 65-годишна возраст со естроген-рецептор позитивен, клинички ран карцином на дојка, третирани со поштедителна хирургија и адјувантна ендокрина терапија, со или без

радиотерапија. Резултатите во двете студии покажаа дека изоставувањето на радиотерапијата е поврзано со зголемена стапка на локален рецидив, но без статистички значајно влијание врз вкупното преживување, преживувањето без далечно метастатско ширење или потребата од последователна мастектомија. Овие резултати го зацврстија концептот на индивидуален пристап и внимателна селекција на пациентите, особено во повозрасната популација.

Меѓу другите значајни големи студии на кои ја евалуираат безбедноста и ефикасноста на поштедителната хирургија на дојка во комбинација со постоперативна радиотерапија особено се издвојуваат данската рандомизирана DBCG-TM студија (13) и клиничката студија спроведена во Институтот „Густав Руси“ (14). Во двете студии се споредуваат исходите кај пациентите со карцином на дојка третирани со мастектомија или поштедителни хируршки техники проследени со постоперативна радиотерапија. Резултатите од долгорочните анализи направени по 10 и 20 години следење не покажуваат значајна разлика во однос на преживувањето и локалната контрола на болеста помеѓу двете терапевтски стратегии. Дополнително, студијата на Институтот „Густав Руси“ вклучува подетална анализа на локалното повторување на болеста како во ипсилатералната така и во контралатералната дојка. Овие резултати укажуваат на зголемен ризик за локален рецидив кај пациенти помлади од 40-годишна возраст, што ја отвора дискусијата за евентуална потреба од примена на интензивирана локална терапија во оваа подгрупа. Во целина, наодите од двете студии силно го поддржуваат концептот дека поштедителната хирургија во комбинација со адекватна радиотерапија претставува валидна и безбедна алтернатива на мастектомијата, при што индивидуализацијата на третманот останува клучна, особено кај помладите пациентки со повисок ризик од повторување на болеста.

1.2. Принципи и развој на фракционирањето во радиотерапија на карцином на дојка

Фракционирањето претставува еден од основните принципи на радиотерапијата, заснован на радиобиолошките својства на туморското и нормалното ткиво и нивниот одговор на јонизирачкото зрачење. Конвенционалното фракционирање, дефинирано како апликација на дневни дози од приближно 1,8-2 Gy, пет пати неделно, било прифатено како стандард заснован на историските искуства, радиобиолошките принципи и технолошките ограничувања во раните фази на развојот на радиотерапијата (15).

Во раниот период на клиничка радиотерапија примената на големи поединечни дози беше поврзана со висока инциденца на тешки акутни и доцни компликации, особено на кожата, поткожното ткиво и сврзното ткиво. Постепеното намалување на дозата доведе до значително подобрување на толеранцијата, при што конвенционалната доза од 1,8-2 Gy се покажала како „безбедна зона“ (15). Радиобиолошките принципи, од друга страна, особено концептот на репарација на ДНК оштетувањата и различната чувствителност на туморското

и нормалното ткиво (линеарно-квадратен модел), дополнително го поддржаа овој избор (16).

Оваа конвенционална доза се покажала и доволно репродуцибилна и конзистентна во услови на тогашната технологија, со релативно големи варијации на позиционирањето и дозната дистрибуција (17). Режимот 50 Gy во 25 фракции е етаблиран најмногу во периодот на втората половина на XX век. Неговото прифаќање беше резултат на кумулираното искуство од рандомизирани клинички студии (8, 9, 10, 13, 14) кои покажаа задоволителна локална контрола и прифатлив профил на токсичност. Во овој период на дводимензионално планирање и ограничени можности за прецизна дистрибуција на дозата, пониските дози по фракција се сметаа неопходни да се намали ризикот од тешки доцни компликации.

Практичните и организациските фактори одиграле значајна улога исто така. Фракција од 2 Gy овозможила логично вклопување во петдневната работна недела, а вкупното времетраење од околу 5 недели било изводливо од аспект на капацитет и логистика (18).

Доминацијата на конвенционалното фракционирање беше заснована повеќе на емпириски и историски фактори отколку на прецизно дефинирани радиобиолошки докази. Ова, заедно со развојот на разбирањето на радиобиолошкиот ефект на x-зраците, како и со развојот на технологијата, создаде основа за понатамошни истражувања за оптималната доза по фракција и вкупната доза кај радиотерапијата на карцином на дојка. Со тоа започнува ерата на алтернативни начини на фракционирање.

1.2.1 Хипофракционирана радиотерапија на дојка

Хипофракционирање претставува администрација на радиотерапија со доза поголема од 2 Gy по фракција. Вообичаено се дели на умерено хипофракционирање (2-5 Gy по фракција) и екстремно (ултра) хипофракционирање (>5 Gy по фракција).

Meѓу најзначајните клинички студии насочени кон деескалација на вкупната радиотераписка доза и намалување на бројот на фракции централно место заземаат студиите START A и B (19). Во периодот од 1999 до 2002 година пациентки со хируршки третиран карцином на дојка (pT1-3a, pN0-1, M0) беа рандомизирани во 35 центри низ Велика Британија. Кај пациентите претходно била реализирана адјувантна хемотерапија и/или започната адјувантна хормонска терапија, во согласност со протоколите за системска терапија на рак на дојка во тој период.

Во рамките на START A студијата (20) конвенционалниот режим на зрачење од 50 Gy преку 25 фракции, во текот на пет недели, беше спореден со два хипофракционирани режими од 41,6 Gy и 39 Gy преку 13 фракции, исто така во времетраење од 5 недели. Вкупно 2.263 пациенти беа вклучени во студијата, со средно време на следење од 9,3 години, што овозможи сигурна процена на долгорочната ефикасност и безбедност на различните

фракциониращки режими. Во текот на периодот на следење беа регистрирани вкупно 139 локорегионални релапси. Анализата не покажа статистички значајна разлика помеѓу пациентите во групата со конвенционално фракционирање и хипофракционираната група со 41,6 Gy (6,3 %, 95 % CI 4,7–8,5 vs 7,4 %, 95 % CI 5,5–10,0; HR 0,91, 95 % CI 0,59–1,38; $p=0,65$), ниту пак помеѓу режимот со 50 Gy и режимот со 39 Gy (8,8 %, 95 % CI 6,7–11,4; HR 1,18, 95 % CI 0,79–1,76; $p=0,41$). Дополнително, анализата на доцните несакани ефекти покажа поволен профил на токсичност кај пациентите третирани со пониска вкупна доза. Несаканите ефекти, како индурација на дојката, телеангиектазии и едем на дојката, беа статистички поретко застапени во групата третирана со 39 Gy во споредба со групата која примала тотална доза од 50 Gy. Наодите добиени од START A студијата (20) првпат ја нагласуваат потенцијалната вредност на хипофракционираните режими на радиотерапија кај карцином на дојка во поглед на онколошка ефикасност и во однос на подобра долгорочна толеранција и квалитет на живот кај пациентите.

Надоврзувајќи се на наодите од претходната студија (20), клиничката студија START B (21) вовеле поамбициозен чекор во однос на хипофракционирањето, со дополнително скратување на времетраењето на постоперативната радиотерапија кај ран карцином на дојка. За разлика од START A, каде што хипофракционираните режими беа дизајнирани да се аплицираат во ист временски интервал како и групата третирана со стандардна радиотерапија, START B (21) ја тестираше хипотезата дека зголемената доза по фракција, комбинирана со значително пократко времетраење на третманот, може да обезбеди еквивалентна ефикасност, без зголемување на токсичноста.

Во START B (21) студијата, 2.215 пациентки со оперативно третиран карцином на дојка беа рандомизирани да ја примат радиотерапијата или во конвенционален режим од 50 Gy преку 25 фракции во текот на 5 недели или во хипофракциониран режим од 40 Gy преку 15 фракции во период од 3 недели. Со овој дизајн студијата директно ги анализираше и потенцијалните придобивки од значителното скратување на времетраењето на терапијата не само за удобноста на пациентите, туку и за здравствениот систем. По средно време на следење од 9,9 години меѓу пациентите рандомизирани во оваа студија беа регистрирани 95 локорегионални релапси. Анализата не покажа сигнификантно значајна разлика во стапките на локорегионално повторување на болеста помеѓу пациентите од групата со 40 Gy (4,3 %, 95 % CI 3,2–5,9) и групата пациенти третирани со 50 Gy (5,5 %, 95 % CI 4,2–7,2 HR 0,77, 95 % CI 0,51–1,16; $p=0,21$). Дополнително, стапките на доцна токсичност анализирани кај пациентите со презервирачки оперативен третман, како промени на изгледот и конзистенцијата на дојката и кожата, беа пониски во хипофракционираната група.

Врз основа на овие наоди, режимот од 40 Gy аплициран преку 15 фракции, во текот на 3 недели, се наметнува како клинички оправдана алтернатива на конвенционалното фракционирање и претставува силна поддршка за негово прифаќање како стандарден адјувантен радиотерапевтски режим кај жени со ран карцином на дојка.

Во Република Северна Македонија воведувањето на хипофракционираната радиотерапија во третманот на ран карцином на дојка започнува со спроведување клиничко испитување во кое директно се споредуваат хипофракционираниот и конвенционалниот режим на зрачење. Ова испитување е претставено преку докторската дисертација на Лазарова. Е., одбранета во 2021 година (22). Во студијата беа вклучени вкупно 90 пациенти со рак на дојка, кои биле лекувани со поштедителен хируршки зафат во периодот од 2010 до 2015 година. Пациентките беа распределени во две терапевтски групи: во првата група кај зрачниот третман беше применет хипофракциониран радиотераписки режим од 16 фракции до тотална доза од 40,2 Gy, спроведен во текот на 3 недели, додека втората група примаше конвенционално фракционирана радиотерапија со вкупна доза од 50 Gy преку 25 фракции. Резултатите од оваа студија ги потврдија очекувањата за безбедноста и ефикасноста на хипофракционираната радиотерапија кај пациенти со рак на дојка во согласност со резултатите од големите меѓународни студии. Истовремено, самата клиничка студија претставуваше значаен чекор во локалната имплементација на современите радиотераписки протоколи.

1.2.2 Ултрахипофракционирана радиотерапија на дојка

По првата генерација клинички студии кои покажаа дека хипофракционираната радиотерапија на дојка е неинфериорна во споредба со конвенционално фракционираната радиотерапија, следуваа нови клинички студии со уште поинтензивни режими на фракционирање. Една од првите вакви студии беше UK FAST клиничката студија (23), спроведена во периодот од 2004 до 2007 година, во која беа вклучени и рандомизирани 915 пациенти. Пациентите беа распределени во три третмански групи: конвенционален режим на фракционирање 50 Gy во 25 фракции, во текот на пет недели, како и два хипофракционирани режими од 30 Gy во 5 фракции, во текот на пет недели, и 28,5 Gy во пет фракции во текот на пет недели. Режимите со 5 фракции беа спроведувани со една фракција неделно со цел да се избегне влијанието на зависните и независните варијабли. Критериумите за вклучување опфаќаа пациентки со возраст над 50 години, со инвазивен карцином на дојка со pT1-2 (големина под 3 cm) и негативни лимфни јазли. Поголемиот дел од пациентите (88,4 %) примаа ендокрина терапија.

Примарната крајна цел на студијата беа фотографски промени на озрачената дојка, додека секундарна цел беше локалната контрола на болеста. Анализата на акутни кожни промени покажа највисока инциденца на токсичност градус 3 во групата со 50 Gy преку 25 фракции (10,9 %), во споредба со 2,7 % кај режимот од 30 Gy со 5 фракции и 1,9 % кај режимот со 28,5 Gy со 5 фракции.

При петгодишната евалуација испитувачите дополнително го анализираа и ефектот на радиотерапијата врз нормалните ткива. На оваа евалуација 79,5 % од пациентите не

покажале никакви промени на дојката. Сепак, групата третирана со режим од 30 Gy со 5 фракции беше асоцирана со статистички значајно поголема инциденца на умерени доцни промени на дојката и понеповолен ефект врз нормалните ткива ($p < 0,019$).

Иако студијата не беше примарно дизајнирана за процена на локалната контрола, десетгодишното следење (24) покажа ниска стапка на ипсилатерален туморски релапс (50 Gy: 3; 30 Gy: 4; 28.5 Gy: 4) од 1,2 %, што дополнително ја потврдува ефикасноста на испитуваните режими.

Сепак, најважната клиничка студија во областа на ултрахипофракционираните режими за радиотерапија кај ран карцином на дојка претставува FAST- Forward клиничката студија (25), следбеник на претходно споменатата студија UK FAST (23). Се работи за прагматична, фаза III, рандомизирана, неинфериорна клиничка студија, чија цел била да ги спореди ултрахипофракционираните режими со 5 фракции во текот на една недела со тогашниот стандарден хипофракциониран режим од 15 фракции во текот на 3 недели.

Во периодот од 2011 до 2014 година 4.110 пациенти биле рандомизирани во една од трите третмански групи: 40 Gy преку 15 фракции, 27 Gy преку 5 фракции и 26 Gy преку 5 фракции на целата дојка или на градниот кош. Сите пациенти претходно биле хируршки третирани со поштедителна операција на дојка или мастектомија и имале хируршка евалуација на аксилата. Иницијалната селекција на пациенти вклучувала пациенти постари од 18 години со тумори до 5 cm ($pT1-3$), без индикација за аксиларна радиотерапија ($pN0-1$) и без докази за присуство на далечни метастази. Конкурентна хормонска и таргет-терапија со трастазумаб била дозволена, но не и конкурентна хемотерапија.

Со цел да се зголеми вкупната стапка за примарен настан во 2013 година бил направен амандман со кој се исклучуваат пациентите со многу низок ризик за повторување на болеста, како возраст над 65 години и/или пациенти со тумори под 2 cm ($pT1$) со градус 1 и 2, кои се хормонски позитивни и HER негативни. Овој амандман бил донесен со цел клиничката студија да се фокусира кон оние пациенти кај кои со сигурност е потребна постоперативна радиотерапија, согласно со во тоа време актуелните студии за деескалација на радиотерапијата кај пациенти со многу низок ризик (12, 26, 27).

Примарна цел на студијата беше ипсилатерално повторување на болеста, со предвидување за 2 % 5-годишна инциденца кај хипофракционираната група, додека неинфериорноста на режимот со 5 фракции беше предефинирана како $\leq 1,6$ %. Секундарните цели ги вклучуваа ефектите на радиотерапискиот режим на нормалните ткива, пред сè, кожата и поткожното ткиво и нивна евалуација од страна на докторите, самите пациенти или преку фотографии.

По средно време на следење од 71,5 месеци, кумулативната инциденца на локален релапс на болеста во ипсилатералната дојка била 2,1 % во групата со 40 Gy преку 15 фракции, 2 % во групата со 27 Gy преку 5 фракции и 1,5 % во групата со 26 Gy преку 5 фракции. Со тоа

била потврдена неинфериорност на двата испитувани ултрахипофракционирани режими во однос на стандардниот хипофракциониран режим.

Во рамките на студијата е евалуирано и влијанието на дозата по фракција на акутната токсичност 4 недели по завршувањето на третманот и регистрирани се сите акутни токсичности градус 3 или поголеми. Притоа пациентите се поделени во две подгрупи во зависност од тоа дали е ординирана дополнителна радиотераписка доза (буст) или не. Во подгрупата каде што не е аплициран буст овие реакции биле значително поретки и изнесувале 0 % за групата 40 Gy/15fx, 2,4 % за групата 27 Gy/5fx и 0 % за група со 26 Gy/5fx. За разлика од тоа, во подгрупата во која кај пациентите е спроведен буст акутните реакции градус 3 или поголеми биле 13,6 %, 9, 8% и 15,8 % во соодветните групи.

Доцните ефекти на нормалните ткива биле проценети по 5-годишно следење и изнесувале 9,9 % во групата со 40 Gy преку 15 фракции, 15,4 % во групата со 27 Gy преку 5 фракции и 11,9 % во групата со 26 Gy преку 5 фракции. Статистички значајна разлика била утврдена помеѓу режимите од 40 Gy и 27 Gy, додека разликата помеѓу 40 Gy и 26 Gy не достигнала статистичка значајност.

Во контекст на резултатите од FAST- Forward (25), режимот од 26 Gy во 5 фракции за време од една недела се профилира како оптимален ултрахипофракциониран пристап, со споредлива локална контрола на болеста и прифатлив профил на доцна токсичност во однос на хипофракционираниот режим на радиотерапија кај ран рак на дојка. Десетгодишните податоци од оваа студија (28) објавени на годишната конференција на Европското здружение за радиотерапија и онкологија (ESTRO) 2025 покажаа стапки на ипсилатерален локален рецидив од 3,6 % кај пациентите од контролната група (40,5 Gy), 3,0 % во групата со 27 Gy и 2 % во групата со 26 Gy. Соодносот на ризик (hazard ratio HR) помеѓу 26 Gy и 40 Gy беше 0,62, што покажа неинфериорност, со тенденција кон супериорност на режимот со 26 Gy. Доцните ефекти врз нормалните ткива пријавени од докторите и од самите пациенти ги потврдија резултатите од 5-годишната анализа во која режимот од 26 Gy е компарабилен со режимот од 40 Gy, додека режимот со 27 Gy има повисоки стапки на доцни несакани ефекти, како што се стврднување, намалување и индурација на ирадираната дојка.

1.3 Радиобиологијата зад фракционирањето кај карцином на дојка

Фракционирањето, како што и претходно споменавме, претставува фундаментален принцип во радиотерапијата. Радиобиолошката оправданост на оваа поделба на вкупната туморска доза во поединечни дневни фракции се темели на концептот на „четири R“ во радиобиологијата: репарација - нормалните ткива имаат поголема способност за репарација од сублетални оштетувања помеѓу фракции, репулација - особено кај пролонгираните режими, реоксигенација - хипоксичните туморски клетки стануваат почувствителни помеѓу

фракции и редистрибуција - прераспределба на клетките во фазите од клеточниот циклус помеѓу фракции (29).

При озрачување на една клетка, таа претрпува оштетувања на ДНК преку раскинување на двете вериги (α или линеарна компонента) или на едната верига (β или квадратна компонента) (30). Линеарно-квадратниот модел (LQ модел) е основен концепт на радиобиологијата кој го опишува биолошкиот ефект на јонизирачкото зрачење. Овој концепт обезбедува математичка рамка која го предвидува преживувањето на клетката како функција од дозата. Претставен е преку равенката:

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

каде што: **SF** е преживеаната фракција, **D** е аплицираната доза, **α** претставува линеарната компонента, а **β** квадратната компонента на оштетувањето.

Односот α/β ја претставува дозата при која двете компоненти се еквивалентни во однос на постигнувањето на радиотераписки-индуцираната клеточна смрт. Со други зборови, овој однос покажува колку е сензитивна една клетка на големината на дозата по фракција. Ткивата со висок α/β однос (~ 10 Gy) се помалку чувствителни на промената на дозата по фракција (нормални ткива носители на акутен одговор и повеќето карциноми), додека ткивата со низок α/β ($\sim 1-4$ Gy) се поосетливи на поголеми дози по фракција (нормални ткива носители на доцен одговор).

Историски се сметало дека повеќето карциноми имаат $\alpha/\beta \approx 10$ Gy. Сепак, клиничките и радиобиолошките анализи кај карциномот на дојка покажаа дека има ниска α/β вредност за сензитивност при фракционирање и се смета дека таа изнесува приближно 3-4 Gy. Оваа вредност на α/β односот кај карциномот на дојка е приближна со вредноста на α/β односот на нормалните ткива носители на доцен одговор, што значи дека хипофракционирањето кај овој карцином, всушност, има и поголема вредност (31, 32).

Од радиобиолошка гледна точка, СТАРТ А клиничката студија ја генерира првата клинички директна вредност за α/β односот на некое туморско ткиво. Со контрола на временски поврзаните ефекти и со претпоставка дека постои комплетна репарација на сублеталните оштетувања помеѓу фракциите кај сите групи, можно е приближно предвидување на осетливоста на доза по фракција (α/β). Тоа се постигнува преку едноставна идентификација на тоталната доза од групата со 13 фракции кои соодветствуваат на стапката на локален релапс во ипсилатералната дојка (ЛРИД) во групата со 25 фракции, притоа се зема предвид и интерполацијата на тест-дозните нивоа. Во СТАРТ-А дневна доза од 3,2 Gy во групата со 13 фракции соодветствуваше на 349 локорегионални релапси кај 3.646 жени во групата со 25 фракции. Соодветно на тоа, пресметаниот α/β однос изнесува 3,5 Gy (95 % интервал на доверба 1,2-5,7) (20).

За споредба на различни фракционирани режими, се користи концептот на биолошки еквивалентна доза (BED), која е дефинирана преку формулата:

$$BED=nd \left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

каде што **n** претставува бројот на фракции, а **d** е дозата по фракција.

Направени се калкулации за трите хипофракционирани режими во студијата FAST Forward и споредени се со конвенционалното фракционирање (33). Тие се прикажани во табела 1 подолу. Притоа, користен е коефициент за корекција на репопулација на туморското ткиво. Оваа корекција мора да се земе предвид кај карциномите на дојка кои постоперативно се третираат со радиотерапија затоа што хируршката ресекција може да остави зад себе повеќе вијабилни клетки кои во тој момент се способни за брз раст поради добрата васкуларизираност. Притоа е користена математичката формула:

$$BED=nd \left(1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right)- K(T- Td)$$

каде што **d** е големина на фракција изразена во Gy, **n** е бројот на фракции, **T** вкупно време на третман, **Td** одложено време до започнување со акцелерирана репопулација (од литературата ефективно време на удвојување од 26 дена е доколку се започне веднаш по операција, а Td е 0), **K** (Gy/ден) е биолошката доза на ден потребна да се компензира за репопулацијата на клетки на туморот (пресметана од Trot (потенцијално време на удвојување кое изнесува 14 дена) и α (радиосензитивен коефициент = 0,08)).

Табела 1. Математичка споредба на различни режими на фракционирање при радиотерапија на дојка преку користење на LQ моделот.

Третмански режим		BED	
Број на фракции x дневна доза по фракција (Gy)	Контрола на тумор $\alpha/\beta= 4$ Gy	Доцни реакции (фиброза) $\alpha/\beta= 2,5$ Gy	Акутни реакции (еритем) $\alpha/\beta= 10$ Gy
Конвенционален 30x2	55,81	90	60
Ултрахипофракциониран 5x5,4	60,36	85,32	41,58
Ултрахипофракциониран 5x5,2	56,71	80,08	39,52
Хипофракциониран 15x2,66	54,84	82,35	50,51

Од прикажаните податоци во табела 1 евидентно е дека неделниот режим со 5,4 Gy по фракција има највисок клинички бенефит кон туморското ткиво, но исто така и највисока ефективна доза релевантна за фиброза. Режимот од 5,2 Gy се покажува како побезбеден во

однос на рани и доцни несакани ефекти. Овие радиобиолошки калкулации се потврдуваат и со резултатите изнесени во публикациите од самата студија (25).

Додека BED ја претставува вистинската биолошка доза, таа најчесто се користи кај радиобиолошките модели или за калкулирање на изоефективни дози. Со цел попрактично компарирање на дозата при различни фракционирани режими, со стандардната 2 Gy фракција во секојдневната клиничка употреба се користи концептот на еквивалентна доза на 2 Gy (EQD2Gy).

$$EQD2 = Dx \frac{2 + \alpha/\beta}{d + \alpha/\beta}$$

каде што **D** е тоталната доза, **d** е дневната доза.

Иако и BED и EQD2 претставуваат еднакво релевантни мерки изведени од линеарно-квадратниот модел, Интернационалната комисија за радијациони мерки и мерења (ICRU) препорачува да се користи EQD2 (34).

1.4 Рани и доцни несакани ефекти од радиотерапија

Радијационите несакани ефекти врз нормалните ткива вообичаено се делат во две категории, и тоа: рани или акутни и доцни реакции. Разликата меѓу нив е извонредно важна за клиничкото манифестирање на морбидитетот предизвикан од зрачењето (35).

Кај радиотерапија на дојка, ткиво носител на ран одговор претставува кожата. Радиобиолошки гледано, акутните реакции се, пред сè, поврзани со вкупната аплицирана доза и времетраењето на третманот, додека нивната зависност од дозата по фракција е помалку изразена во однос на доцните ефекти (32). Кај конвенционалното фракционирање, акутната токсичност постепено се акумулира со текот на третманот. Кај хипофракционираните режими, иако дозата по фракција е поголема, скратеното време на зрачење може да резултира со сличен или дури и понизок степен на кожна токсичност, што е потврдено со повеќе рандомизирани студии (21, 23, 24).

Нормалните ткива, т.е. клетки неизбежно подлежат на промени од радиотерапијата и покрај новите современи третмански техники на апликација на радиотерапијата. Тоа се должи на повеќе причини. Прво, микроскопски малигните клетки се инфилтрираат и во нормалните ткива, што резултира со поголеми клинички целни волумени наспроти волуменот на самиот тумор. Второ, нормалните клетки се вклучени и во самиот тумор и се ирадирани со тоталната туморска доза и трето, влезниот и излезниот радијационен зрак неизбежно ќе резултира со одредена доза врз нормалните ткива во тоа поле.

Се разликуваат различни патофизиолошки фази и компоненти во раниот одговор на нормалните ткива при радијација (36,37).

Најпрво се среќава хуморален одговор кој се должи на ослободените паракрини супстанции од страна на васкуларните ендотелијални клетки и макрофаги, а поретко од фибробластите. На површината на овие клетки доаѓа до зголемена експресија на протеини, како што се IL-1, IL-3, IL-5, TNF, COX-2, кои се проинфламаторни. Овие фактори генерираат локален инфламаторен одговор од еозинофили и неутрофили што предизвикуваат оштетување на функцијата на клетката и губење на заштитната бариера. Сите гореспоменати фактори поединечно се во фокус на различни клинички истражувања (38, 39).

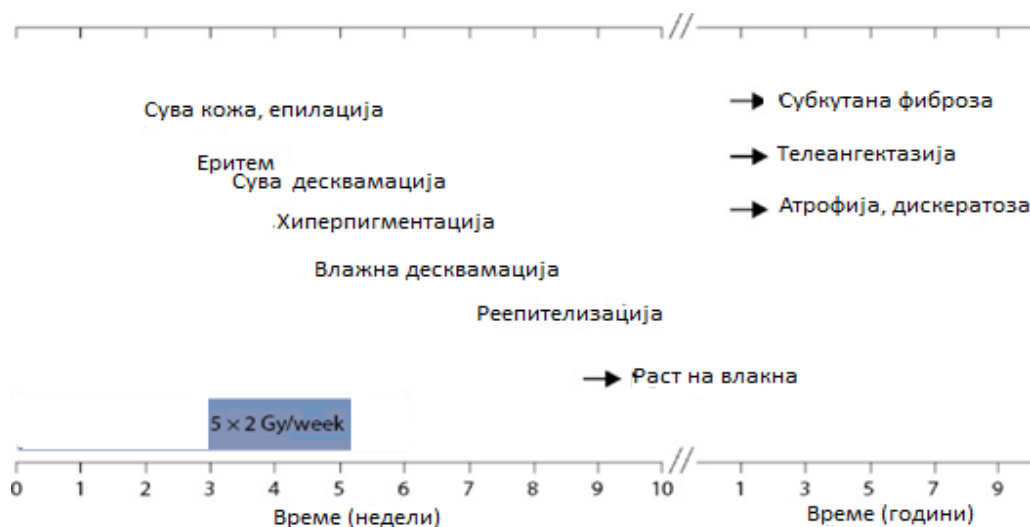
Оксидативниот стрес значително придонесува во оваа фаза на активација на раниот одговор на радијација преку оштетувања на митохондријалната и јадрената ДНК. Механизмот на оксидативно оштетување на афектираните клетки, ткива и органи е доста комплексен. Оштетувањето на клетките се должи на радиолиза на водата во клетките и создавање слободни кислородни и водородни радикали, кои потоа нагорно ги регулираат COX, NOS, LOX и NADPH оксидазите (40).

Следува фаза на редукција на функционалните клетки во пролиферативниот компартман хипоплазија или целуларна деплеција - која претставува клучна клиничка компонента на раниот радијациски одговор (36). Во ткивата со брз turnover постои динамичен еквilibrium помеѓу губитокот на диференцирани клетки и нивната замена од герминативниот (базален) слој преку асиметрична делба на стем клетките. Радијацијата го нарушува овој баланс намалувајќи го бројот на преживеани стем клетки и доведувајќи до прогресивна хипоплазија, која станува и клинички манифестна. Времето на појава на акутни несакани ефекти е определено од вкупното физиолошко време turnover време на конкретното ткиво и е релативно независно од дневната доза (41).

Во завршната фаза се активира процесот на заздравување преку пролиферација на преживеаните или мигрирачките стем клетки во ирадираниот волумен. Степенот на регенерација и времето потребно за репарација се директно зависни од вкупната аплицирана доза и бројот на преживеани клоногени клетки (40, 41).

Секвенцата на појава на промени кај кожата во текот на радиотерапија е дадена на слика 1. Акутниот радиодерматитис најпрво се манифестира како вцрвенување на кожата во зрачената регија и може да биде придружена од јадеж. Тоа обично се случува на крајот од првата и почетокот на втората недела од ирадијацијата. По 3-4 недели од третманот со зголемување на кумулативните дози можна е појава на сува десквамација на кожата или во потешки случаи појава на плускавци, болка или оток со влажна десквамација (42).

Слика. 1. Секвенционален приказ на радиотерапискиот ефект на кожата при конвенционално фракционирање



Врз појавата на акутниот радијационен дерматитис влијаат повеќе фактори. Главно се поделени во две големи групи: фактори поврзани со радиотерапискиот третман и фактори поврзани со пациентот.

Факторите што се поврзани со самиот радиотераписки третман се: тоталната доза за ирадијација, фракционирање, тип и квалитет на зрачниот сноп, како и големината на туморскиот волумен што се озрачува. Киловолтажните x-зраци што биле користени во минатото, за разлика од денешните мегаволтажни, најголемиот дел од својата енергија ја депонираат на површината на кожата. Тоа е причината за значително посилно изразените кожни реакции со овој тип на радиотерапија (43). Фракционирањето, од друга страна, влијае, како што е и погоре во текстот напишано, преку радиобиолошките ефекти врз нормалните ткива со вкупната доза на ирадијација и дневната доза (39, 42). Зрачните електронски снопови даваат поизразени стапки на радиодерматитис за разлика од фотонските поради нивните физички карактеристики.

Во фактори поврзани со пациентот можеме да ги вброиме BMI > 25 kg/m², волуменот на органот кој се озрачува (на пр., дојка > 1300 cm²), локализацијата каде што е лоциран волуменот кој се озрачува (на пр., прегибните регии како аксила или ингвинум), пушење, дијабетес и користење буст или болус (44, 45).

Дијабетесот и другите метаболни заболувања имаат значително влијание врз појавата и тежината на радиодерматитисот, преку неколку патофизиолошки механизми кои ја нарушуваат нормалната регенерација на кожата и одговорот на радијационото оштетување. Кај пациентите со дијабетес, хроничната хипергликемија доведува до микроваскуларни

промени (микроангиопатија), кои резултираат со намалена перфузија и оксигенација на ткивата. Ова ја ограничува способноста за репарација на ДНК оштетувањата и регенерација на епидермалните клетки по радиотерапија. Дополнително, дијабетесот е поврзан со нарушена функција на фибробластите и намалена синтеза на колаген, што го забавува процесот на заздравување на кожата. Инфламаторниот одговор кај овие пациенти, исто така, е променет. Хроничната нискостепена инфламација и зголеменото ниво на проинфламаторни цитокини (како TNF- α и IL-6) може да доведат до поинтензивен и пролонгиран радијационен одговор на кожата. Оксидативниот стрес, кој е зголемен кај дијабетичните пациенти, дополнително го потенцира оштетувањето на клетките индуцирано од радијацијата (44).

Слично, кај пациентите со дебелина (висок BMI) постојат механички и биолошки фактори кои ја зголемуваат подложноста на радиодерматитис. Поголемиот волумен на дојка доведува до нерамномерна дистрибуција на дозата, зголемено триење во кожните набори и локална влажност, што ја олеснува појавата на влажна десквација. Воедно, адипозното ткиво е метаболички активно и поврзано со хронична инфламација, што дополнително го влошува радијацискиот одговор (44).

Доцните несакани ефекти од радиотерапијата подоминантно се јавуваат во ткивата носители на доцниот одговор, односно во ткивата со ниска пролиферативна активност и бавен регенеративен капацитет. Овие ткива се карактеризираат со флексибилна, но функционално чувствителна организација, при што оштетувањето често резултира со трајни последици. Во случајот кај радиотерапија на дојки како критични органи на доцен одговор се идентификуваат белите дробови, срцето, сврзното ткиво и мускулатурата на дојка (46).

Клучна радиобиолошка карактеристика на овие ткива е нивниот низок α/β однос, што ги прави особено чувствителни на зголемувањето на дозата по фракција, а не од вкупната аплицирана доза (31). Оваа радиобиолошка основа има директни клинички импликации при изборот на режим на фракционирање. Примената на хипофракционирани режими теоретски носи ризик за зголемување на доцниот морбидитет кај нормалните ткива. Затоа, при дизајнирањето на пилотните студии, како за хипофракционираната така и за ултрахипофракционираната радиотерапија на дојка, најпрво е применета повисоката дневна доза во временски интервал ист како и компарираниот режим и поважно, дозните лимити за органите од ризик се порестриктивни.

Клиничката евалуација на доцните несакани ефекти опфаќа процена на намалување и фиброза на дојката со нарушување на нејзината форма, задебелување на кожата и телеангиектазии, ограничена подвижност и вкочанување на рамениот појас, појава на исхемична срцева болест, симптоматска пулмонална фиброза, фрактури на ребрата и костохондритис. За среќа, со модерните радиотераписки техники вонкожните доцни несакани ефекти се ретки. Доцните компликации се манифестираат по месеци и години од

завршувањето на зрачниот третман (слика 1) и бараат долгорочно клиничко следење и системска евалуација.

1.5 Мотив

Во Република Северна Македонија воведувањето на хипофракционираната радиотерапија во третманот на ран карцином на дојка започнува со спроведување клиничко испитување во кое директно се споредуваат хипофракционираниот и конвенционалниот режим на зрачење, претставено преку докторската дисертација на Лазарова. Е., (22), одбранета во 2021 година. Резултатите од оваа студија ги потврдија очекувањата за безбедноста и ефикасноста на хипофракционираната радиотерапија кај пациенти со рак на дојка во согласност со резултатите од големите меѓународни студии. Истовремено, самата клиничка студија претставуваше значаен чекор во локалната имплементација на современите радиотераписки протоколи.

Изборот на темата за ултрахипофракционирана радиотерапија кај пациентки со ран рак на дојка по реализиран поштедителен оперативен третман е логично продолжение на претходно спроведеното истражување на Лазарова Е. и е во согласност со современите трендови во радиотерапијата. Овие трендови се насочени кон оптимизација на третманот преку скратување на времетраењето, без компромис со ефикасноста и безбедноста. Истовремено, зголеменото оптоварување на радиотераписките центри и ограничените ресурси дополнително ја нагласуваат важноста за пократки третмански протоколи. Иако хипофракционираната радиотерапија веќе е етаблиран стандард, ултрахипофракционираните режими претставуваат релативно нов пристап, чија клиничка имплементација сè уште е ограничена, особено во регионот на Југоисточна Европа.

1.6 Очекуван научен придонес

Научниот придонес на трудот произлегува од неговата главна цел, а тоа е обезбедување реални клинички податоци од имплементацијата на ултрахипофракционираната радиотерапија кај пациентите со рак на дојка во Република Северна Македонија, во однос на процена на нејзината безбедност и применливост. Овој труд овозможува системска анализа на првичните искуства при воведувањето на ултрахипофракционираната радиотерапија во клиничката практика на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија во Скопје.

Значењето на обработката на оваа тема се согледува во потребата од евалуација на изводливоста, безбедноста и применливоста на ултрахипофракционираната радиотерапија во реални клинички услови, надвор од строго контролирани клинички студии. Притоа, како

особено значајна е означена процената на акутната токсичност и дозиметриските параметри во целните волумени и органите од ризик. Овие податоци ќе овозможат основа за клиничко носење одлуки и потенцијално проширување на индикациите за овој режим на фракционирање. Воедно, резултатите од ова истражување можат да послужат и како основа за промена и унапредување на националните и интернационалните протоколи за третман.

II. ЦЕЛИ И МЕТОДИ

2.1. Хипотеза

Постоперативната елективна ултрахипофракционирана радиотерапија на дојка (5 фракции во текот на една недела) е најмалку еднакво ефикасна и безбедна како хипофракционираната радиотерапија (15 фракции во текот на 3 недели) кај пациенти со ран канцер на дојка третирани со презервирачки оперативен зафат.

2.2 Цели на истражувањето

Целта на ова истражување е директна споредба на тродимензионална конформална радиотерапија на дојка преку два различни начини на фракционирање: хипофракциониран режим и ултрахипофракциониран режим и евалуација на безбедноста на третманот со анализа на акутните несакани ефекти и евалуација на дозиметриската распределба во целниот волумен и органите од ризик во двата радиотераписки режими.

2.2.1 Примарни цели

2.2.1.1 Акутни несакани реакции

Следењето на акутните несакани реакции се прави преку евалуација на кожата во зрачената регија, преку промени како што се појава на црвенило, сувост, оток, чешање, лупење, епилација, пигментација, секреција и сл., оценети според Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) за кожна токсичност, верзија 5.0 (табела 2):

Табела 2. CTCAE v.5.0 критериуми

	Степен на изразеност на кожните токсични ефекти
0	Без видливи промени
I	Блед тешко забележлив еритем, сува десквамација
II	Умерено изразен еритем или едем, местимична влажна десквамација задржана на регии каде што се преклопува кожата
III	Конфлуентна влажна десквамација (на регии каде што не се преклопува кожата), крвање предизвикано од мала траума
IV	Улцерација, хеморагија, некроза

Евалуацијата на кожата се спроведува на крајот од зрачниот третман, 4 и 12 недели по завршувањето на зрачниот третман од страна на примарниот истражувач.

2.2.1.2 Дозиметриска споредба на двата радиотераписки режими

Дозиметриска евалуација на зрачните параметри е спроведена преку анализа на дозно-волуменските хистограми (ДВХ) во двете групи за следните параметри:

2.2.1.2.1 Дози во целни волумени

- целен волумен што прима 95 % од препишаната доза изразен во проценти (PTV95 %)
- целен волумен што прима 105 % од препишаната доза изразен во проценти (V105 %)
- целен волумен што прима 107 % од препишаната доза изразен во проценти (V107 %)
- максимална доза во целниот волумен изразена преку проценти (Dmax%)
- минимална доза во целниот волумен изразена преку проценти (Dmin%).

2.2.1.2.2 Дози во органи од ризик

- волумен од срцето кој прима доза од 1,5 Gy изразен во проценти во испитуваната група и волумен од срцето кој прима доза од 20 Gy изразен во проценти во контролната група (HeartVlimit(%)).
- средна доза што ја прима срцето (Heart_meanGy)
- средна доза што ја прима срцето изразено преку радиобиолошки еквивалентна доза на 2 Gy (Heart-mean EQD2Gy)
- волумен од истостраниот бел дроб кој прима доза од 8 Gy изразен во проценти за испитуваната група и волумен од истостраниот бел дроб кој прима доза од 20 Gy изразен во проценти за контролната група (LungVlimit(%))
- средна доза што ја прима истостраниот бел дроб изразена во Gy (Lung_meanGy)
- средна доза што ја прима истостраниот бел дроб изразено преку радиобиолошки еквивалентна доза на 2 Gy (Lung meanEQD2Gy).

2.3 Материјали и методи

Оваа клиничка студија е реализирана како проспективно-ретроспективна, нерандомизирана клиничка студија, на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје кај 80 пациенти со ран канцер на дојка, претходно лекувани со поштедителна хируршка

интервенција. Пред започнувањето на клиничката студија, таа е презентирана и одобрена од Етичката комисија за истражување на луѓе, УКИМ, Медицински факултет, Скопје.

Испитуваната група која е проспективната гранка е насловена како ултрахипофракционирана група (УХФ) и е претставена со 40 пациенти кај кои адјувантната постоперативна радиотерапија се спроведе во периодот од февруари 2023 до септември 2025 на УКРО со 5 зрачни фракции во текот на една недела до тотална туморска доза од 26 Gy (дневна доза 5,2 Gy). Пациентите се регрутирани по претходно дефинирани вклучувачки и исклучувачки критериуми и потпишана писмена согласност за интервенцијата.

Контролната група која е ретроспективна гранка е насловена како хипофракционирана група (ХФ) и се состои од 40 пациенти кај кои во периодот помеѓу 2012 и 2022 година е спроведена постоперативната радиотерапија преку 15-16 фракции, во текот на 3 недели до тотална доза од 40,5-42,4 Gy (2,65-2,7 Gy дневна доза). Пациентите беа селектирани од институционалната дата-база според претходно дефинираните вклучувачки и исклучувачки критериуми. 50 % од пациентите во оваа група претходно беа вклучени во клиничка студија на Лазарова Е. (22), која ги споредуваše конвенционално и хипофракционираната радиотерапија на ран карцином на дојка, по претходен поштедителен оперативен третман.

2.4 Критериуми за селекција на пациенти

2.4.1 Вклучувачки критериуми:

- жени, постари од 50 години,
- поштедителна операција на дојка со дефиниран аксиларен нодален статус со една од трите технички процедури: аксиларна дисекција, сентинелна нодална биопсија или сентинелна нодална биопсија со последователна аксиларна дисекција
- инвазивен или *in situ* карцином на дојка,
- комплетна ресекција на туморот (R0),
- големина на тумор до 5 см, притоа не треба да биде инвадиран сидот на градниот кош или кожата (pT1-2),
- болест со 0-3 позитивни лимфни жлезди (pN0-1),
- дозволена е конкурентна хормонска терапија или таргет-терапија,
- потпишана информативна согласност.

2.4.2 Исклучувачки критериуми:

- пациентки со ипсилатерален инвазивен карцином на дојка,

- пациенти со контралатерален инвазивен или in situ карцином на дојка во последните 5 години,
- оперативен третман со реконструкција на града со вградени импланти,
- конкурентна хемотерапија,
- резидуална микроскопска болест (R1),
- карциноми со големина над 5 cm (T3),
- карциноми кои инвадираат во сидот на градниот кош или кожата или инфламаторен карцином на дојка (pT4),
- пациенти со 4 или повеќе позитивни жлезди (pN $\geq$ 2),
- пациенти со дијагностицирана и лекувана малигна болест во последните 5 години,
- метастатска болест.

2.5 Планирање на третманот

2.5.1 КТ симулација и позиционирање на пациентот

За потребите на планирањето на зрачниот третман, кај сите пациенти вклучени во студијата е спроведена симулација со користење компјутерска томографија без контраст. Компјутерската томографија е спроведена во позиција на супинација, на „breast board” (средство за имобилизација на пациентот), со вообичаена инклинација од 7,5°, со рацете кренати над главата и имобилизационо средство под колената. За бележење на контурата на дојката е употребена оловна жица.

Симулационата компјутеризирана томографија е реализирана со дебелина на пресеците од 5 mm. Референтните точки при КТ скенирањето се дефинирани со користење КТ симулациски софтвер.

2.5.2 Делинеација на таргет волумени и органи од ризик

За одбележување на целните волумени и органите од ризик е користен софтверот Varian SomaVision™.

Дефинирањето на планираниот целен волумен (PTV) е направено според атласот за планирање на радиотерапијата кај карцином на дојка што е консензус на RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). PTV кај пациентите кај кои е реализиран презервирачки

оперативен зафат ја вклучува дојката (жлездениот паренхим на дојката) и исклучува 5 mm од суперфицијалната кожна површина (PTV_eval).

Срцето е дефинирано како целокупен видлив миокард инфериорно од бифуркацијата на пулмоналните артерии до апексот на срцето, вклучувајќи ја и перикардната кеса. Големите крвни садови (асцендентна аорта, пулмонално стебло, горна и долна шуплива вена) се исклучени од волуменот. Ипсилатералниот бел дроб е дефиниран како ипсилатерален белодробен паренхим.

Делинеацијата, со исклучок на ипсилатералниот бел дроб, беше мануелна и е спроведена од еден истражувач во испитуваната група.

2.5.3 Планирање на радиотерапискиот третман

Планирањето на радиотерапискиот третман е тридимензионално конформално (3D-CRT) со користење на системот за третманско планирање Varian Eclipse™. Целниот волумен и препишувањето на дозата се дефинирани според препораките 50 и 62 на ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement). Според нив, таргет-волуменот на дојката (PTV_eval) треба да биде покриен со 95 % изодозна линија.

Оптимизација на таргетниот волумен е преку дозни рестрикции на органите од ризик. Согласно тоталната и дневната доза, кај двата режими на фракционирање тие се различни и се претходно дефинирани според институционални протоколи за хипофракционираните планови и FAST-Forward протоколите за ултрахипофракционираните планови:

-Срце - волумен од срцето кој прима доза од 1,5 Gy да биде помал од 30 % или волумен на срцето кој прима 7 Gy да биде помал од 5 % во испитуваната група и волумен од срцето кој прима доза од 20 Gy да биде помал од 30 % во контролната група.

- Бели дробови - волумен од истостраниот бел дроб кој прима доза од 8 Gy да биде помал од 15 % за испитуваната група и волумен од истостраниот бел дроб кој прима доза од 18 Gy да биде помал од 25 % за контролната група.

2.6 Спроведување на третманот

Третманот се спроведува на линеарен акцелератор со двојна фотонска енергија од 6 и 15 MV и повеќелисен колиматор со дебелина на оловните ливчиња на ниво на изоцентарот од 1 cm. Стандардната, хипофракционирана радиотерапија кај пациентки со лампектомија или квадрантектوميја се состои во одредување на две тангенцијални (фланкирани) полиња, медијално и латерално. Вкупната туморска доза е 40,5-42,4 Gy поделена во 15-16 фракции во текот на 3 недели. Планираната препишана вкупна доза кај пократкиот

(ултрахипофракциониран) режим на зрачење е 26 Gy со користење 5 фракции и дневна доза од 5,2 Gy. Дозата е препишувана во ICRU референтната точка што најчесто е изоцентарот лоциран приближно централно во планирачкиот целен волумен. Изодозниот распоред е нормализиран така што изодозниот распоред во планираниот целен волумен да биде хомоген и во граници -5 % и + 7 % од препишаната доза во планирачкиот целен волумен. Портал верификација кај контролната група е спроведуван еднаш неделно со дозволено отстапување од 0,5 mm, додека во испитуваната група тој се реализираше пред секоја зрачна фракција со дозволено отстапување од 0,3 mm.

III. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа вклучени 80 пациенти со ран канцер на дојка постоперативно лекувани на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија (УКРО) во Скопје, по претходно реализирана поштедителна хируршка интервенција.

Испитуваната група која е проспективната гранка е насловена како ултрахипофракционирана група (УХФ) и е претставена со 40 пациенти кај кои адјувантната постоперативна радиотерапија се спроведе во периодот од февруари 2023 до септември 2025 на УКРО со 5 зрачни фракции во текот на една недела до тотална туморска доза од 26 Gy (дневна доза 5,2 Gy).

Контролната група која е ретроспективна гранка е насловена како хипофракционирана група (ХФ) и се состои од 40 пациенти кај кои во периодот помеѓу 2012 и 2022 година е спроведена постоперативната радиотерапија преку 15-16 фракции, во текот на 3 недели до тотална доза од 40,5-42,4 Gy (2.65-2,7 Gy дневна доза).

3.1 Карактеристики на пациентите и карактеристики на туморот на дојка при поставувањето на дијагнозата

Карактеристиките на пациентите и карактеристиките на туморот на дојка при поставување на дијагнозата се прикажани во табела 3. Пациентите опфатени во студијата беа на возраст од 50 до 75 години, со просечна возраст од $61,1 \pm 6,6$ години. Најголем дел од нив припаѓаа на возрастните групи 50-60 и 60-70 години, по 36 (45 %) пациенти во секоја група.

Кај 38 (47,5 %) пациенти туморот беше лоциран во десната дојка, а кај 42 (52,5 %) во левата дојка.

Според хистопатолошката распределба, најчесто застапен беше инвазивен карцином на дојка од неспецифициран тип (NST), дијагностициран кај 56 (70 %) пациенти.

Во однос на морфолошките карактеристики на туморот, просечната големина на туморот изнесуваше $18,11 \pm 8,2$ mm (во опсег од 1 до 45 mm). Најчесто беше класифициран како T1c, кај 37 (46,25 %) пациенти. Метастази во регионалните лимфни јазли беа детектирани кај 5 (6,25 %) пациенти. Повеќе од половина од пациентите имаа тумор дијагностициран во прв клинички стадиум (I) – 47 (58,75 %). Поголемиот дел од туморите беа средно диференцирани (G2). Естроген рецептор позитивни беа 51 (63,75 %) пациенти, прогестерон-позитивни (>10 %) беа 50 (62,5 %) пациенти, а HER2-негативни беа 59 (73,75 %) пациенти. Лимфоваскуларна инвазија беше евидентирана кај 42 (52,5 %) пациенти.

Табела 3. Карактеристики на пациентите и на ракот на дојка при поставување дијагноза

варијабла	
возраст (години) (mean $\pm$ SD)(min – max)	(61,1 $\pm$ 6,6)(50 – 75)
Возрасни групи (години)	
50-60	36 (45 %)
60-70	36 (45 %)
>70	8 (10 %)
Страна	
десна	38 (47,5 %)
лева	42 (52,5 %)
Хистопатолошки тип	
инвазивен карцином (NST)	56 (70 %)
лобуларен	11 (13,75 %)
мешан	4 (5 %)
друго	7 (8,75 %)
Карцином на дојка in situ	2 (2,5 %)
pT	
1b	7 (8,75 %)
1c	37 (46,25 %)
1mi	3 (3,75 %)
2	31 (38,75 %)
нема податок	2 (2,5 %)
големина (mm) (mean $\pm$ SD)(min – max)	(18,11 $\pm$ 8,2)(1 – 45)
pN+	5 (6,25)
Стадиум	
I	47 (58,75 %)
II	31 (38,75 %)
нема податок	2 (2,5 %)
Диференцираност на клетки	
G1 добро диференциран	10 (12,5 %)
G2 средно диференциран	51 (63,75 %)
G3 лошо диференциран	16 (20 %)
нема податок	3 (3,75 %)
LV	
отсутна	42 (52,5 %)
присутна	29 (36,25 %)
нема податок	9 (11,25 %)
ER/HER2	
ER+ Her+ група 1	8 (10 %)
ER+ Her- група 2	59 (73,75 %)
ER- Her+ група 3	3 (3,75 %)
ER- Her- група 4	8 (10 %)
нема податок	2 (2,5 %)
PR	
<1 %	18 (22,5 %)
1 – 10 %	6 (7,5 %)
>10 %	50 (62,5 %)
нема податок	6 (7,5 %)
Хемотерапија	28 (35 %)

Хормонска терапија	70 (87.5 %)
Таргет-терапија	13 (16.25 %)

Список на скратеници: mean средна вредност, SD стандардна девијација, min минимум, max максимум, NST карцином на дојка од неспецифициран тип, pT патолошки стадиум на туморот, pN патолошки стадиум на лимфните јазли, G диференцираност на клетките, LV лимфоваскуларна инвазија, ER естроген рецептор, HER хуман епидермален рецептор за раст, PR прогестеронски рецептор.

3.2. Компаративна анализа на карактеристиките на пациентите и туморот кај пациентите лекувани со УХФ наспроти ХФ постоперативна радиотерапија

Во спроведеното истражување карактеристики на пациентите од интерес беа: возраст, возрасни групи, локализација на канцерот, големина на дојки, индекс на телесна тежина, коморбидитетот дијабетес мелитус, како и типот на ординираната адјувантна системска терапија.

Клиничките и биолошките варијации помеѓу пациентите можат значајно да влијаат врз толеранцијата на третманот, појавата на несакани ефекти и конечните онколошки исходи. Особено факторите како возраста, индексот на телесна маса, коморбидитетите и волуменот на дојка можат да влијаат врз кожната реакција, здравувањето на ткивата и распределбата на дозата.

Пациентките во двете групи беа хомогени во однос на возраста. Пациентите од УХФ група беа на возраст од 50 до 75 години, додека возраста на пациентите од ХФ групата се движеше помеѓу 50 и 74 години. Разликата во просечната возраст кај пациентките третирани со УХФ и ХФ постоперативна радиотерапија беше статистички несигнификантна ($60,8 \pm 7,1$ vs $61,35 \pm 6,2$ години, $p=0,712$) прикажано во табела 4.

Табела 4. Возраст на пациентите – УХФ/ХФ

група	Возраст (години)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
УХФ	40	$60,8 \pm 7,1$	50 – 75	t=0,37 p=0,712
ХФ	40	$61,35 \pm 6,2$	50 – 74	

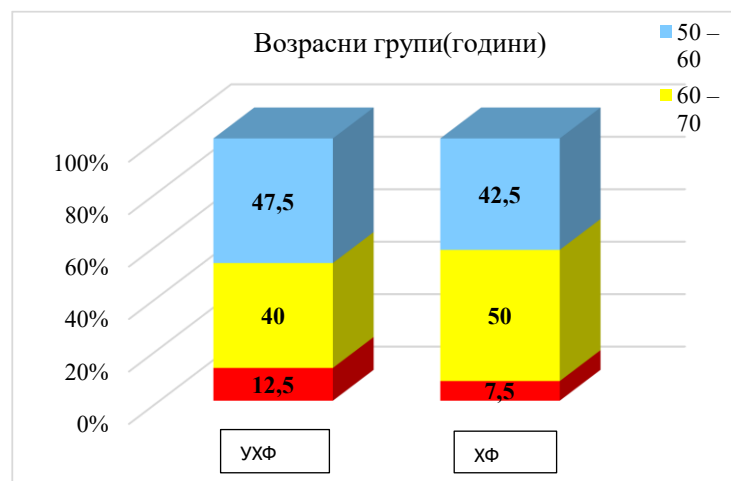
Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група) t (Student t-test), n вкупен број, mean средна вредност, SD стандардна девијација, min минимум, max максимум

Согласно возрасните групи, пациентите од УХФ најчесто беа на возраст од 50 до 60 години – 19 (47,5 %), следено со 16 (40 %) пациенти на возраст од 60 до 70 години. Пациентите од ХФ најчесто припаѓаа на возрасната група од 60 до 70 години – 20 (50 %), следено со возрасната група од 50 до 60 години – 17 (42,5 %). Најретко беа застапени пациенти на возраст поголема од 70 години, и тоа 5 (12,5 %) пациенти од испитуваната и 3 (7,5 %) пациенти од контролната група (табела 5, слика 2). Тестираната разлика во дистрибуцијата на возрасните групи меѓу пациентите третирани со УХФ и ХФ постоперативна радиотерапија беше несигнификантна ($p=0,61$) прикажано во табела 5.

Табела 5. Возрасни групи на пациентите – УХФ/ ХФ

Возрасни групи години	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
50 – 60	36	19 (47,5)	17 (42,5)	Fisher-Freeman- Halton tests p=0,61
60 – 70	36	16 (40)	20 (50)	
>70	8	5 (12,5)	3 (7,5)	
вкупно	80	40	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), n вкупен број



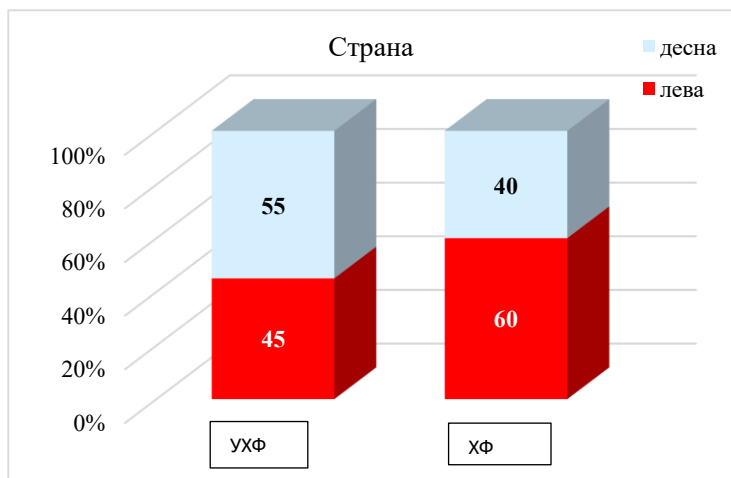
Слика 2. Графички приказ на возрасна дистрибуција на пациентите – УХФ/ ХФ

При анализа на локацијата на канцерот (анг. laterality), увидено е дека канцер на десната дојка беше почесто застапен кај пациентите од УХФ – 22 (55 %) наспроти 16 (40 %) пациенти од ХФ; додека канцер на левата дојка почесто имаа пациентите од ХФ 24 (60 %) наспроти 18 (45 %) пациенти од УХФ (табела 6, слика 3). И покрај тоа, оваа разлика во однос на локализацијата на туморот не беше статистички сигнификантна како што е покажано во табелата 4 подолу.

Табела 6. Дистрибуција на пациентите во однос на локализација на канцерот – УХФ/ ХФ

Страна	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
десна	38	22 (55)	16 (40)	X ² =1,8 p=0,18
лева	42	18 (45)	24 (60)	
вкупно	80	40	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), X² (Pearson Chi-square), n вкупен број



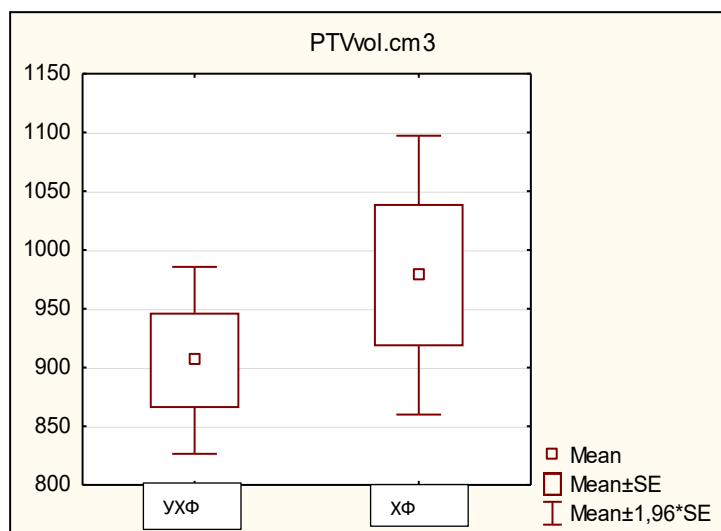
Слика 3. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на локализација на канцерот– УХФ/ХФ

Големината на дојка беше дефинирана преку планирачкиот таргет-волумен изразен во кубни центиметри (PTV vol.cm³). Вредноста на овој параметар беше добиена од софтверот за обележување (контурирање) на целните органи и органите од ризик VarianSomaVision™. Дојки помали од <1.300 cm³ беа класифицирани како мали дојки, а дојките ≥1.300 cm³ како големи дојки. PTV vol.cm³ просечно изнесуваше 906,05 ± 256,7 cm³ во УХФ. Тој беше поголем во ХФ група со просечна вредност од 978,59 ± 382,7 cm³, но оваа разлика беше без потврдена статистичка сигнификантност (p=0,323) прикажано во табела 7 и на слика 4).

Табела 7. Вредности на PTV vol. – УХФ/ ХФ

група	PTV vol. (cm ³)			p-level
	n	mean ± SD	min - max	
УХФ	40	906,05 ± 256,7	404,5 – 1380,03	t=0,995 p=0,323
ХФ	40	978,59 ± 382,7	446,12 – 2018,4	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), t(Student t-test), PTV vol. (cm³) планирачки таргет-волумен изразен во cm³, n вкупен број, mean средна вредност, SD стандардна девијација, min минимум, max максимум



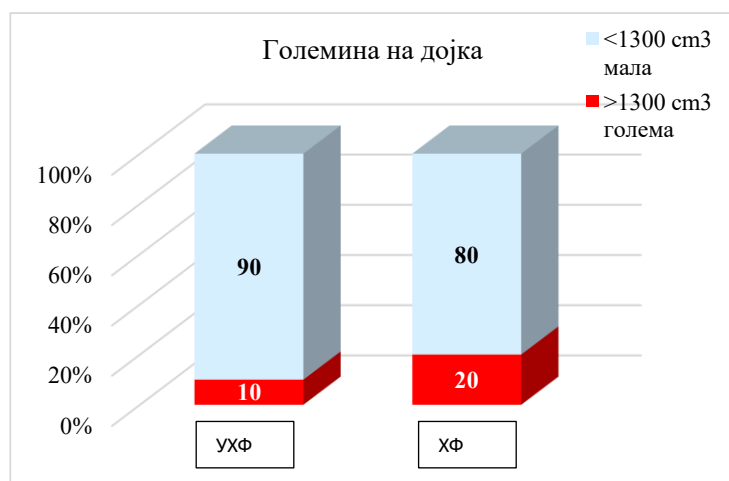
Слика 4. Графички приказ на просечни вредности на PTV vol. – УХФ/ ХФ

Пациентите во двете групи беа хомогени и по однос на големината на дојките. Мали дојки имаа повеќето пациенти од испитуваната и контролна група – 36 (90 %) и 32 (80 %), соодветно (табела 8, слика 16). Не беше најдена статистичка сигнификантност во дистрибуцијата на мали и големи дојки меѓу групите пациенти третирани со УХФ и ХФ постоперативна радиотерапија ($p=0,21$) прикажано во табела 8).

Табела 8. Големина на дојка – УХФ/ ХФ

Големина на дојка	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
<1.300 cm ³ мала	68	36 (90)	32 (80)	$X^2=1,57$ $p=0,21$
>.300 cm ³ голема	12	4 (10)	8 (20)	
вкупно	80	40	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), X^2 (Pearson Chi-square)



Слика 5. Графички приказ на просечна големина на дојка – УХФ/ ХФ

Пациентите во двете групи беа хомогени по индексот на телесна маса (BMI). Тој просечно изнесуваше $27,9 \pm 3,7 \text{ cm}^3$ во УХФ и $26,4 \pm 3,3$ во ХФ група. Оваа разлика беше без потврдена статистичка сигнификантност ($p=0,13$) прикажано во табела 9.

Табела 9. Индекс на телесна маса (BMI)-УХФ/ ХФ

	BMI				p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	26	$27,9 \pm 3,7$	20,2 – 35	27,5 (25-28,4)	t=1,52 p=0,13
ХФ	26	$26,4 \pm 3,3$	20,5-33,7	26,1 (24,1-28,4)	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), t (Student t-test)

Кај вкупно 7 пациенти (10,9 %) беше нотирани коморбидитет дијабетес мелитус, од кои 4 пациенти (12,9 %) од УХФ група и 3 пациенти (9,1 %) од групата со ХФ радиотерапија. Дистрибуцијата на коморбидитетот дијабетес мелитус беше слична помеѓу двете групи, без статистички значајна разлика (табела 10).

Табела 10. Пациенти со коморбидитет дијабетес мелитус- УХФ/ ХФ

Дијабетес мелитус	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
да	7	4 (12,9)	3 (9,1)	$X^2=0,24$ p=0,625
не	57	27 (87,1)	30 (90,9)	
вкупно	64	31	33	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), X^2 (Pearson Chi-square)

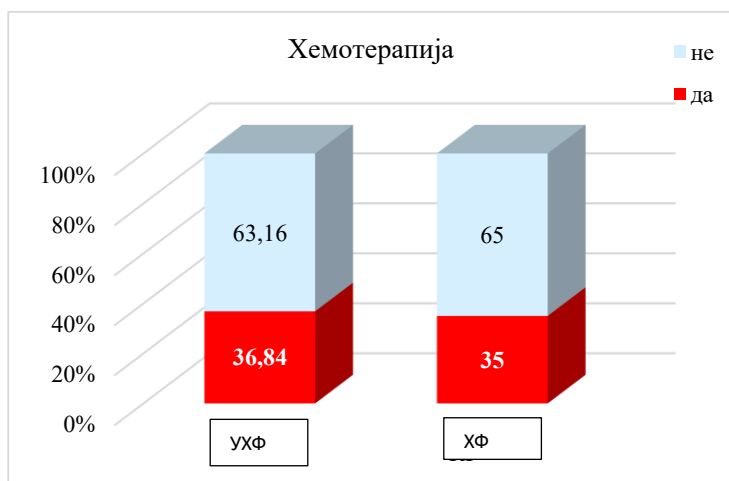
Адјувантната системска терапија која беше ординирана пред, во текот или по завршувањето на постоперативната радиотерапија е поделена во три големи групи: хемотерапија, хормонска терапија и таргет (анти HER2) терапија. Вкупниот број анализирани пациенти по однос на системска терапија во УХФ е 78 бидејќи двете пациентки со *in situ* карцином на дојка во оваа група не подлежат на адјувантен системски третман.

Табела 11. Дистрибуција на пациентите што примаат/не примаат хемотерапија – УХФ/ ХФ

Хемотерапија	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
не	50	24 (63,16)	26 (65)	$X^2=0,029$ p=0,865
да	28	14 (36,84)	14 (35)	
вкупно	78	38	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), X^2 (Pearson Chi-square), n вкупен број

Во однос на адјувантната системска терапија која беше администрирана кај пациентите, најпрво беше анализирана хемотерапијата. Се увиде дека таа беше ординирана кај 14 (36,84 %) пациенти од УХФ и кај 14 (35 %) пациенти од ХФ, без статистичка сигнификантна разлика измеѓу овие две групи ($p=0,865$, табела 11, слика 6).



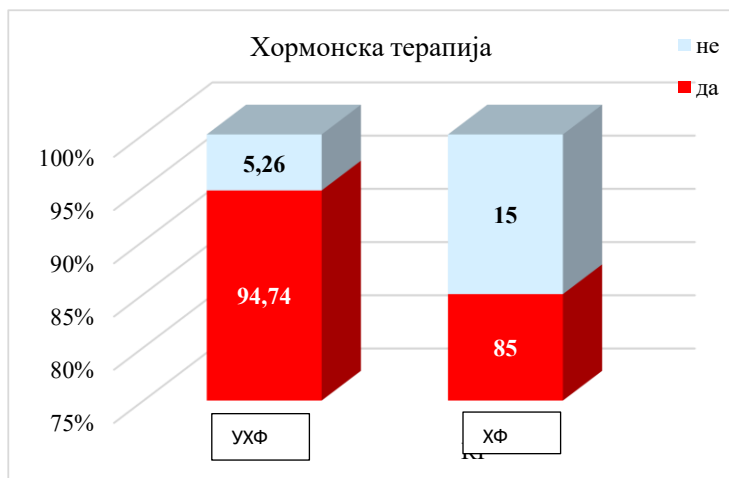
Слика 6. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на прима/не прима хемотерапија – УХФ/ ХФ

Адјувантна хормонска терапија примаа повеќето пациенти од двете групи – 36 (94,74 %) и 34 (85 %) пациенти, соодветно од испитуваната и контролната група. Дистрибуцијата на пациенти што примале или не примале хормонска терапија меѓу УХФ и ХФ група не беше сигнификантно различна ($p=0,297$, табела 12, слика 7).

Табела 12. Дистрибуција на пациентите што примаат/не примаат хормонска терапија – УХФ/ ХФ

Хормонска терапија	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
не	8	2 (5,26)	6 (15)	$X^2=1,09$ $p=0,297$
да	70	36 (94,74)	34 (85)	
вкупно	78	38	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФГ (хипофракционирана група), X^2 (Yates Chi-square), n вкупен број



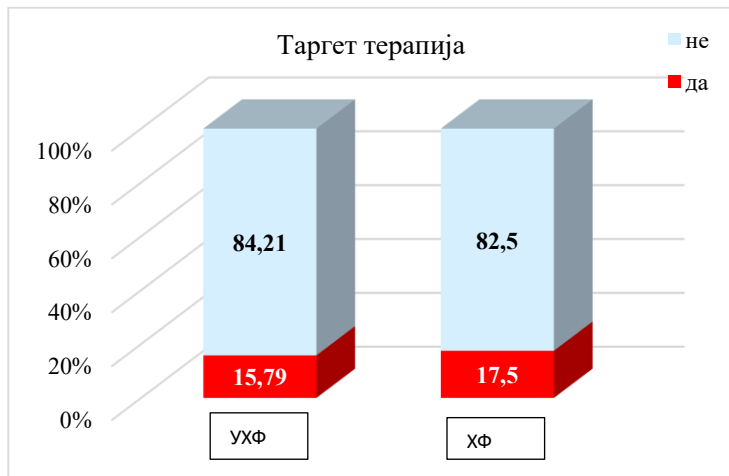
Слика 7. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на прима/не прима хормонска терапија – УХФ/ ХФ

Целна (анти HER2) терапија беше индицирана и администрирана кај 6 (15,79 %) пациенти од УХФ и 7 (17,5 %) пациенти од ХФ групата. Застапеноста на пациенти што примаа целна терапија не беше сигнификантно различна меѓу двете групи ($p=0,839$, табела 13, слика 8).

Табела 13. Дистрибуција на пациентите што примаат/не примаат целна терапија – УХФ/ХФ

Таргет терапија	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
не	65	32 (84,21)	33 (82,5)	$X^2=0,041$ $p=0,839$
да	13	6 (15,79)	7 (17,5)	
вкупно	78	38	40	

УХФ (ултрахиофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), X^2 (Pearson Chi-square), n вкупен број



Слика 8. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на прима/не прима целна терапија – УХФ/ ХФ

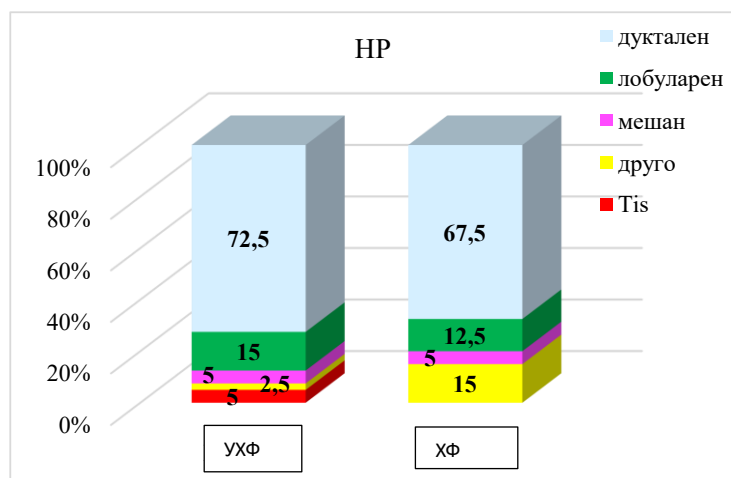
Карактеристиките на туморот, како што се: хистопатолошкиот тип, големината на карциномот, патолошкиот стадиум на туморот (pT) и лимфните јазли (pN), вкупниот стадиум на болеста, лимфоваскуларната инвазија (LV), диференцираноста на клетките (G), како и присуството на естрогенски (ER), прогестеронски (PR) и рецептори за хуман епидермален фактор за раст 2 (HER2), беа одредени од постоперативниот патохистолошки извештај.

Според хистопатолошкиот поттип на туморот, пациентите беа соодветно распределени во една од следните групи: инвазивен карцином (NST), лобуларен карцином, мешан тип, други поттипови (ретки типови канцер на дојка кои не припаѓаат во една од претходно наведените групи) и карцином *in situ*. Пациентите третирани со УХФ и ХФ постоперативна радиотерапија не се разликуваа сигнификантно во однос на хистопатолошкиот тип на канцерот ($p=0,23$). Во двете групи доминираше инвазивен карцином (NST) – 29 (72,5 %) пациенти во УХФ, 27 (67,5 %) пациенти во ХФ. Лобуларен тип на карцином имаа 6 (15 %) пациенти од УХФ и 5 (12,5 %) од ХФ, мешан тип на карцином имаа 2 (5 %) пациенти поединечно во двете групи, карцином *in situ* имаа 2 (5 %) пациенти од УХФ група. Друг хистопатолошки тип на карцином беше застапен кај 1 (2,5 %) пациенти од УХФ и 6 (15 %) од ХФ (табела 14, слика 9).

Табела 14. Дистрибуција на пациентите во однос на хистопатолошки тип на туморот – УХФ/ХФ

НР	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
инвазивен карцином (NST)	56	29 (72,5)	27 (67,5)	Fisher-Freeman-Halton tests $p=0,23$
лобуларен	11	6 (15)	5 (12,5)	
мешан	4	2 (5)	2 (5)	
друго	7	1 (2,5)	6 (15)	
карцином <i>in situ</i>	2	2 (5)	0	
вкупно	80	40	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), χ^2 (Pearson Chi-square), НР хистопатолошки поттип, n вкупен број, NST карцином на дојка од неспецифициран тип.



Слика 9. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на хистопатолошки тип на туморот – УХФ/ ХФ

По последната, осма pTNM класификација на Американскиот здружен комитет за канцер (AJCC), а согласно инклузионите критериуми за оваа клиничка студија, патохистолошкиот стадиум на туморот (pT) беше поделен во една од следните групи: pTmi- тумори помали од 1 mm, pT1a- тумори помали од 5 mm, pT1b-тумори од 5 до 10 mm, pT1c- тумори од 10 до 20 mm и pT2- тумори со големина помеѓу 20 и 50 mm. Двајца пациенти од УХФ немаат одреден pT стадиум (n= 78) бидејќи кај патохистолошкиот тип карцином in situ не се одредува.

При анализа на големината на туморот, изразена во милиметри (mm), добиен е податок дека пациентите од УХФ група имаа карцином со димензии во опсег од 7 до 45 mm, просечна големина од $20,3 \pm 8,2$ mm, додека половина пациенти од оваа група имаа карцином поголем од 19 mm - median 19 (15-22). Од друга страна, пациентите од ХФ групата имаа карцином со димензии од 1 до 35 mm, со просечна големина од $16,3 \pm 7,9$ mm, а половина од нив имаа карцином поголем од 15 mm - median 15 (11,5-23) прикажано во табела 13 и на слика 10.

Пациентите од групата третирани со УХФ постоперативна радиотерапија имаа карцином на дојка значително поголем од пациентите третирани со ХФ постоперативна радиотерапија (табела 15), односно разликата во просечната големина на карциномот меѓу двете групи од 4 mm статистички се потврди како сигнификантна ($p=0,037$);

Табела 15. Големина на канцерот – УХФ/ ХФ

група	Големина (mm)				p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	38	$20,3 \pm 8,2$	7 – 45	19 (15 – 22)	t=2,13 *p=0,037
ХФ	40	$16,3 \pm 7,9$	1 – 35	15 (11.5 – 23)	

Список на скратеници: УХФ (ултрахиофракционирана група), ХФ (хиофракционирана група), t(Student t-test), IQR- меѓуквартилен распон, n вкупен број



Слика 10. Графички приказ на просечна големина на канцерот – УХФ/ ХФ

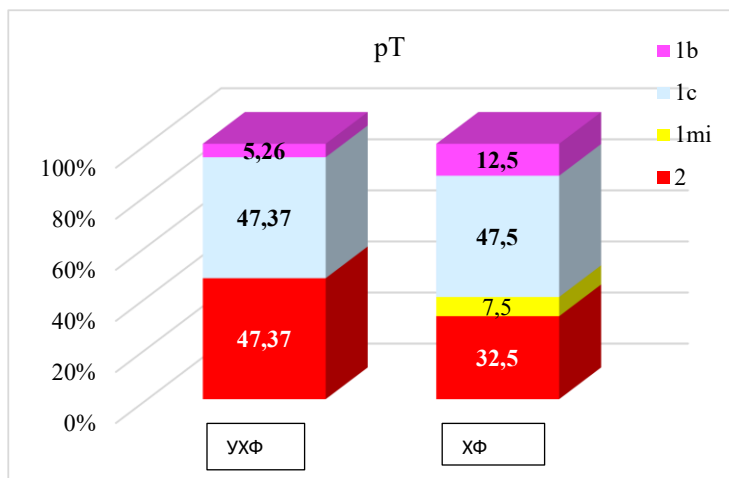
Согласно патолошкиот стадиум на туморот (pT), пациентите од УХФ поретко од пациентите од ХФ имаа карцином во 1b стадиум – 2 (5,26 %) vs 5 (12,5 %), почесто имаа карцином во 2 стадиум – 18 (47,37 %) vs 13 (32,5 %), додека застапеноста на пациенти во испитуваната и контролната група со карцином во 1c стадиум беше речиси идентична – 18 (47,37 %) vs 19 (47,5 %). pT1mi карцином имаа само 3 (7,5 %) пациенти од ХФ (табела 14, слика 11).

Статистичката анализа не ја потврди разликата во pT стадиумот меѓу пациентите од УХФ и ХФ група како сигнификантна ($p=0,185$), (табела 16).

Табела 16. Дистрибуција на пациентите во однос на pT стадиум на канцерот – УХФ/ ХФ

pT	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
1mi	3	0	3 (7,5)	Fisher-Freeman-Halton tests $p=0,185$
1b	7	2 (5,26)	5 (12,5)	
1c	37	18 (47,37)	19 (47,5)	
2	31	18 (47,37)	13 (32,5)	
вкупно	78	38	40	

ИГ(ултрахипофракционирана група), КГ(хипофракционирана група), χ^2 (Pearson Chi-square), n вкупен број



Слика 11. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на pT стадиум на канцерот – УХФ/ ХФ

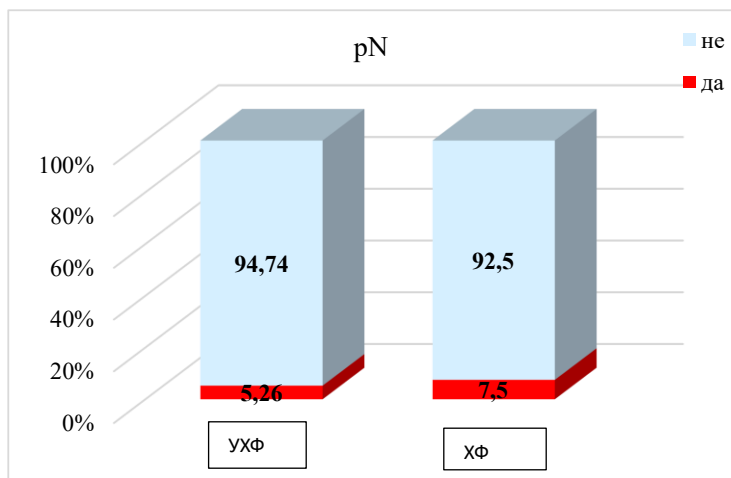
Аксиларниот нодален статус кај пациентите требаше да биде дефиниран со една од трите технички процедури: аксиларна дисекција, сентинелна нодална биопсија или сентинелна нодална биопсија со последователна аксиларна дисекција. Според присуството или отсуството на позитивни (метастатски променети) лимфни јазли во патохистолошкиот извештај, беа дефинирани две групи: pN0 во која пациентите имаа негативни лимфни јазли и pN1 во која беа вклучени пациентите со 1-3 позитивни лимфни јазли.

Пациентите од испитуваната и контролната група не се разликуваа сигнификантно во однос на патолошкиот стадиум на лимфните јазли (pN) со $p=0,953$ прикажано во табела 8). Позитивни лимфни јазли, односно метастази во регионалните лимфни јазли беа детектирани кај 2 (5,26 %) пациенти од групата третирани со УХФ постоперативна радиотерапија и кај 3 (7,5 %) пациенти од групата третирани со ХФ постоперативна радиотерапија (табела 17, слика 12).

Табела 17. Дистрибуција на пациентите во однос на pN стадиум на канцерот – УХФ/ХФ

pN	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
pN0	73	36 (94,74)	37 (92,5)	$X^2=0,0035$ $p=0,953$
pN1	5	2 (5,26)	3 (7,5)	
вкупно	78	38	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), pN патохистолошки стадиум на лимфните јазли, X^2 (Yates Chi-square), n вкупен број



Слика 12. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на pN стадиум на канцерот – УХФ/ ХФ

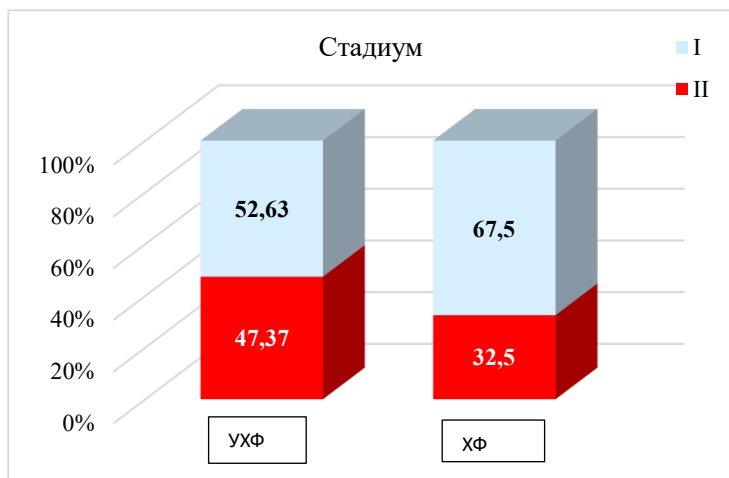
Земајќи ги предвид податоците за патохистолошкиот стадиум на туморот и лимфните јазли, како и отсуството на далечни метастази, претходно дефиниран во инклузионите критериуми на клиничката студија, кај пациентите беше дефиниран pTNM стадиум согласно осмата AJCC класификација. Пациентите со pT1/pN0 беа во прв (I) стадиум на болест, додека пациентите со pT1/ pN1 или pT2/ pN0 беа во втор (II) стадиум на болеста. Кај пациентите со карцином in situ не се назначува стадиум.

Стадиумот во кој беше дијагностициран карциномот не беше сигнификантно различен меѓу двете групи ($p=0,18$); пациентите од двете групи најчесто имаа карцином во прв стадиум според pTNM класификацијата – 20 (52,63 %) и 27 (67,5 %) пациенти, соодветно од УХФ и ХФ групата. Останатите 18 (47,37 %) пациенти од УХФ групата и 13 (32,5 %) пациенти од ХФ групата имаа карцином во втор стадиум (табела 18, слика 13).

Табела 18. Дистрибуција на пациентите во однос на TNM стадиум на канцерот – УХФ/ ХФ

Стадиум	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
I	47	20 (52,63)	27 (67,5)	$\chi^2=1,8$ $p=0,18$
II	31	18 (47,37)	13 (32,5)	
вкупно	78	38	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), χ^2 (Pearson Chi-square), n вкупен број



Слика 13. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на TNM стадиум на канцерот – UXF/ XF

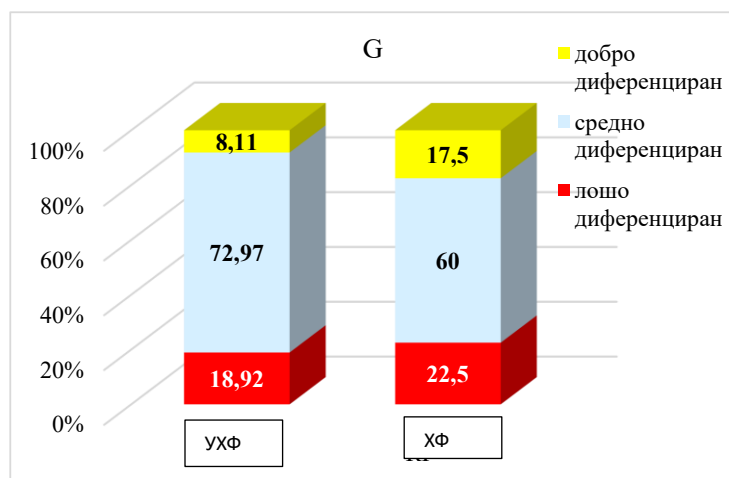
Микроскопските карактеристики на канцерските клетки, како тубуларни формации, нуклеарен градус и митотската стапка, го дефинираат степенот на диференцираност на клетката. Според тоа, разликуваме добро (G1), умерено (G2) и лошо диференцирани (G3) тумори. При анализата на карциномите на пациентите вклучени во оваа клиничка студија се увиде дека средно диференцирани карциноми беа најчесто застапени во двете групи – 27 (72,97 %) пациенти од UXF и 24 (60 %) пациенти од XF групата. Лошо диференцирани карциноми имаа 7 (18,92 %) пациенти од UXF и 9 (22,5 %) пациенти од XF групата. Добро диференцирани карциноми беа најретко застапени меѓу пациентите, и тоа кај 3 (8,11 %) пациенти од UXF и 7 (17,5 %) пациенти од XF групата (табела 17, слика 14). За три пациенти од UXF групата недостигааше податок во однос на диференцираноста на клетките.

Согласно резултатите од статистичката анализа, пациентите третирани со UXF постоперативна радиотерапија и пациентите третирани со XF постоперативна радиотерапија не се разликуваа сигнификантно во однос на степенот на диференцијација на карциномот ($p=0,384$ прикажано во табела 19).

Табела 19. Дистрибуција на пациентите во однос на степенот на диференцираност на клетките (G) на канцерот – UXF/ XF

G	група			p-level
	n	UXF n (%)	XF n (%)	
G1	10	3 (8,11)	7 (17,5)	$X^2=1,91$ $p=0,384$
G2	51	27 (72,97)	24 (60)	
G3	16	7 (18,92)	9 (22,5)	
вкупно	77	37	40	

Список на скратеници: UXF (ултрахипофракционирана група), XF (хипофракционирана група), X^2 (Pearson Chi-square), n вкупен број, G степен на диференцираност на клетките на туморот



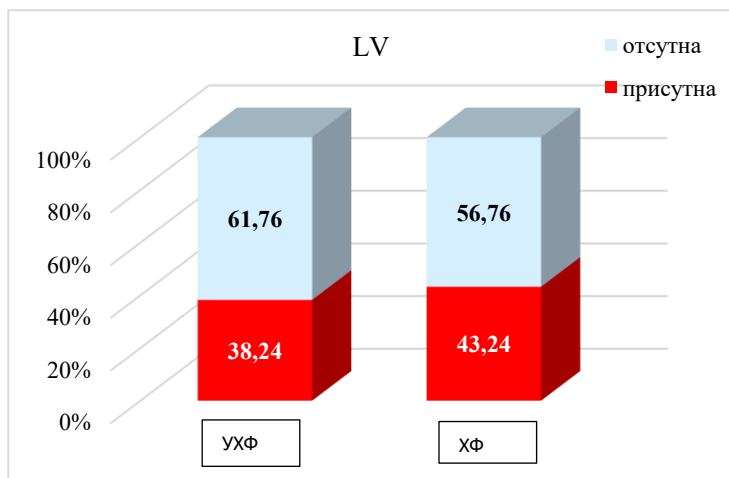
Слика 14. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на G класификацијата на канцерот – УХФ/ ХФ

Следна иследувана карактеристика на туморот е лимфната и васкуларна инвазија. Таа се дефинира преку присуство или отсуство на туморски клетки во малите лимфатици и крвни садови. Претставува важен прогностички фактор при евалуација на карциномот на дојка. За потребите на оваа клиничка студија, оваа карактеристика беше евалуирана заедно и беше означена како лимфоваскуларна инвазија (LV). Присуство на туморски клетки во малите лимфатици или во малите крвни садови беше означено како позитивно (LV1), додека отсуството на туморските клетки и во двете беше означено како негативно. Отсуството на податок за LV е карактеристика на извештаите од одредени патолошки лаборатории и затоа вкупниот број на анализирани пациенти е 71. Лимфоваскуларна инвазија (LV) беше детектирана кај 13 (38,24 %) пациенти од УХФ групата и кај 16 (43,24 %) пациенти од ХФ групата, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0,668$) прикажано во табела 20 и на слика 15.

Табела 20. Дистрибуција на пациентите во однос на лимфоваскуларна (LV) инвазија на канцерот – УХФ/ ХФ

LV	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
LV0	42	21 (61,76)	21 (56,76)	$X^2=0,18$ $p=0,668$
LV1	29	13 (38,24)	16 (43,24)	
вкупно	71	34	37	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), X^2 (Pearson Chi-square), n вкупен број, LV лимфоваскуларна инвазија.



Слика 15. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на застапеност на лимфоваскуларна инвазија – УХФ/ ХФ

Главни прогностички и предиктивни фактори, покрај стадиумот на болеста, кај карциномот на дојка се: присуството на хормонски рецептори (пред се естроген ER) и хуман епидермален фактор за раст 2 (HER2). Податоците за нив беа добиени при имунохистохемиска анализа на туморот. Во зависност од рецепторите, пациентите беа поделени во 4 групи: група 1 хормонски зависни тумори (HR+/HER2-), група 2 тројно позитивни тумори (HR+/HER2+), група 3 хормонски независни, HER2 позитивни тумори (HR-/HER2+) и група 4 тројно негативни тумори (HR-/HER2-).

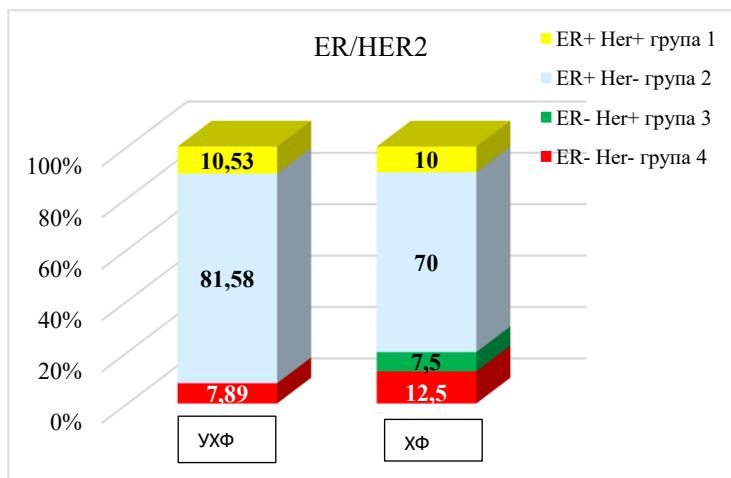
Најчесто застапен тип кај двете групи беше HR+/HER2- карцином на дојка кај 31 (81,58 %) пациент од УХФ и 28 (70 %) пациенти од ХФ групата. Тројно позитивни тумори беа слично застапени во испитуваната и контролната група – 4 (10,53 %) и 4 (10 %), соодветно, додека HR-/HER2+ тумори беа застапени само во ХФ – 3 (7,5 %) пациенти. Тројно негативни тумори имаше кај 3 (7,89 %) пациенти од УХФ и 5 (12,5 %) од ХФ групата (табела 19, слика 16.)

Опишаните разлики во ER/HER2 рецепторниот статус меѓу ултрахипофракционираната и хипофракционираната група статистички беа несигнификантни ($p=0,344$) прикажано во табела 21.

Табела 21. Дистрибуција на пациентите во однос на HR/HER2 статусот на канцерот – УХФ/ ХФ

ER/HER2	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
HR+ Her- група 1	59	31 (81,58)	28 (70)	Fisher-Freeman-Halton tests $p=0,344$
HR+ Her+ група 2	8	4 (10,53)	4 (10)	
HR- Her+ група 3	3	0	3 (7,5)	
HR- Her- група 4	8	3 (7,89)	5 (12,5)	
вкупно	78	38	40	

УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), χ^2 (Pearson Chi-square), ER естроген рецептор, HER2 хуман епидермален фактор за раст 2 рецептор, n вкупен број на пациенти.



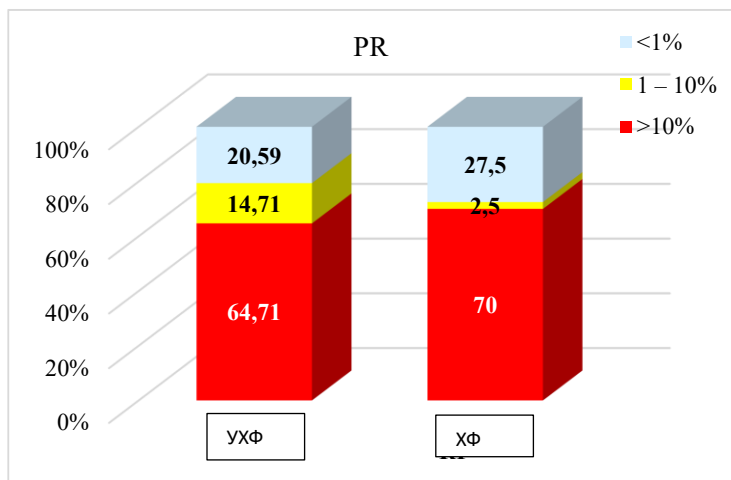
Слика 16. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на ER/HER2 статусот на канцерот – УХФ/ ХФ

Одвоено беше направена анализа на прогестеронскиот рецептор (PR) и пациентите беа поделени во 3 групи во зависност од неговата процентуална изразеност (1. PR<1 %, 2. PR 1-10 % и 3. PR>10 %). Не беше најдена сигнификантна разлика меѓу испитуваната и контролната група во однос на статусот на прогестеронскиот рецептор (PR) (p=0,185 табела 22, слика 17).

Табела 22. Дистрибуција на пациентите во однос на PR статусот на канцерот – УХФ/ ХФ

PR	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
<1 %	18	7 (20,59)	11 (27,5)	Fisher-Freeman-Halton tests p=0,185
1 – 10 %	6	5 (14,71)	1 (2,5)	
>10 %	50	22 (64,71)	28 (70)	
вкупно	74	34	40	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), χ^2 (Pearson Chi-square), PR прогестеронски рецептор, n вкупен број на пациенти.



Слика 17. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на PR статусот на канцерот – УХФ/ ХФ

3.3 Компаративна анализа на дозиметриските параметри кај пациентите лекувани со ултрахипофракционирана (УХФ) наспроти хипофракционирана (ХФ) постоперативна радиотерапија

При планирањето на радиотерапискиот третман користени се дозиметриски критериуми за оптимизација согласно институционалните протоколи за хипофракционирана терапија и протоколите по Fast Forward клиничката студија (47) за ултрахипофракционирана радиотерапија. Во табела 23 се наведени дозиметриски критериуми, а тие се детално опишани во делот за Материјали и методи.

Табела 23. Дозиметриски критериуми користени при оптимизација на планирањето кај двата режими на фракционирање.

Рестриктивни дозиметриски критериуми	Хипофракционирана радиотерапија (40,5-42,4 Gy/15-16fx)	Ултрахипофракционирана радиотерапија (26 Gy/ 5fx)
Таргет волумени		
PTV95%	$\geq 95 \%$	$\geq 95 \%$
PTV105%	$< 5 \%$	5-7 %
PTV107%	$< 2 \%$	$< 2 \%$
Dmax	$< 110 \%$	$< 110 \%$
Органи од ризик		
Срце	V20 < 30 %	V1,5 < 30 %
Ипсилатерален бел дроб	V18 < 25 %	V8 < 15 %
Нерестриктивни дозиметриски критериуми		
Dmin	Препорачано >90 %	Препорачано >90 %
Heart mean	<1,5 Gy (идеално <1 Gy)	<6 Gy (идеално <2-3 Gy)
Lung mean	<4 Gy	8-10 Gy

3.3.1 Компаративна анализа на дозиметриските параметри на целните волумени

Целниот волумен и препишувањето на дозата се дефинирани според 50 и 62 препораките на ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement). Според нив, најмалку 95 % од целниот волуменот на дојката треба да биде покриен со 95 % изодозна линија, односно да прима најмалку 95 % од препишаната доза (PTV95 % > 95 %). Во УХФ групата, каде што тоталната препишана доза е 26 Gy, евалуиран е процентот на целен волумен на дојката кој прима доза од 24,7 Gy. Во ХФ групата, пак, евалуиран е процентот на целен волумен на дојка кој прима 38,47 Gy и 40,28 Gy, соодветно за тотална доза од 40,5 и 42,4 Gy.

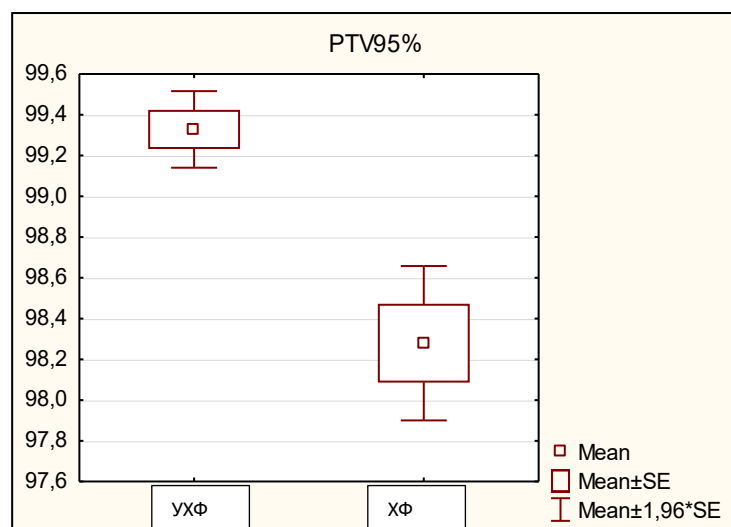
Во двете групи целниот волумен што прима 95 % од пропишаната доза (PTV95 %) беше поголем од 95 %, соодветно со етаблираните дозиметриски критериуми за споменатиот параметар. Во групата третирана со УХФ постоперативна радиотерапија беше регистриран

статистички значајно поголем PTV95 % споредено со групата третирана со ХФ постоперативна радиотерапија. Просечната вредност на овој параметар изнесуваше $99,33 \pm 0,6$ % во УХФ, $98,28 \pm 1,2$ % во ХФ групата со разлика од просечни 1,05 %, и $p=0,000006$ (табела 24, слика 18). Клиничката сигнификантност на оваа статистичка разлика е ирелевантна.

Табела 24. Вредности на PTV95 % - УХФ/ ХФ

група	n	PTV95%		p-level
		mean $\pm$ SD	min - max	
УХФ	40	$99,33 \pm 0,6$	97,4 – 100	t=4,86 ***p=0,000006
ХФ	40	$98,28 \pm 1,2$	95,2 – 99,9	

Список на скратеници: УХФ (ултрахиофракционирана група), ХФ (хиофракционирана група), t(Student t-test); PTV95 % целен волумен кој прима 95 % од пропишаната доза изразен во проценти; ***sig $p<0,0001$



Слика 18. Графички приказ на просечни вредности на PTV95% – УХФ/ ХФ

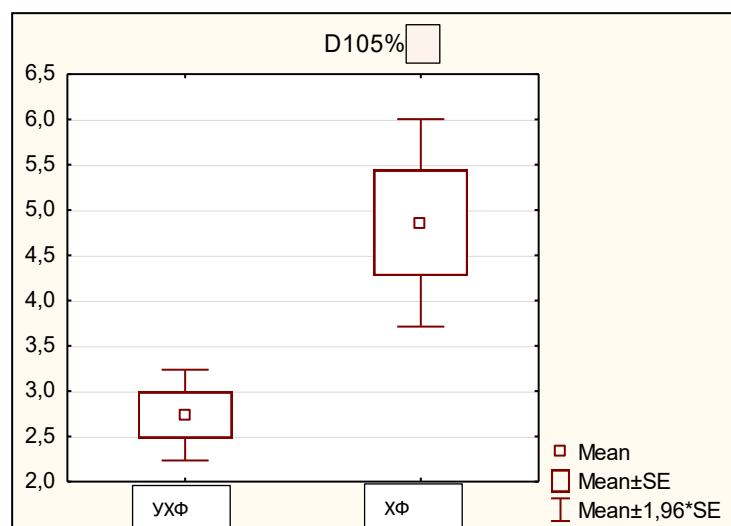
Дозиметрискиот параметар насловен целен волумен кој прима 105 % од препишаната доза изразен во проценти (V105 %) се користи како рестриктивен критериум при планирањето со цел да се ограничи создавањето умерени високодозни региони (жешки точки), кои подоцна можат негативно да влијаат врз козметичкиот исход. Дојката претставува релативно голем таргетен волумен, со ирегуларна форма која се наоѓа во непосредна близина на кожата и поткожното ткиво, што ја прави особено сензитивна на појава на високи локализирани дози. Нехомогена дистрибуција на дозата е честа, особено при користење тангенцијални полиња. Со имплементацијата на хиофракционираните и ултрахиофракционираните радиотераписки режими параметрите за ограничување на овие високодозни региони добиваат уште поголемо значење, имајќи предвид дека биолошкиот ефект на ваквите „жешки точки“ е поизразен со поголеми дневни фракции, при што дури и минимални отстапувања можат да резултираат со значајни разлики во EQD2Gy.

Просечните вредности на V105 % изнесуваа $2,74 \pm 1,6$ % (медијана од 4,1 %) во УХФ и $4,86 \pm 3,7$ % (медијана 4,1 %) во ХФ група. Рестриктивните дози за V105 % за УХФ се <5 %, а за ХВ 5-7 %, со што се задоволени критериумите и во двете групи. V105 % беше сигнификантно помал во ултрахипофракционираната група споредено со хипофракционираната група ($p=0,0196$, табела 25, слика 19). Статистичката сигнификантност е ирелевантна.

Табела 25. Вредности на V105 %- УХФ/ ХФ

група	V105%				p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	40	$2,74 \pm 1,6$	0,3 – 7,95	2,61 (1,4 – 4,005)	Z=2,33
ХФ	40	$4,86 \pm 3,7$	0,03 – 12,98	4,1 (1,77 – 7,4)	*p=0,0196

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), Z (Mann-Whitney U Test); V105 % целен волумен кој прима 105 % од пропишаната доза изразен во проценти; *sig $p<0,05$



Слика 19. Графички приказ на просечни вредности на D105 % УХФ/ ХФ

Параметарот V107 %, кој го претставува процентот од целниот волумен што прима 107 % од препишаната доза, се користи како рестриктивен критериум при планирањето со цел превенција на појава на изразени високодозни региони („жешки точки“). Присуството на вакви региони може да доведе до зголемен ризик за доцни несакани кожни реакции, како фиброза, па дури и некроза во подоцнежниот период.

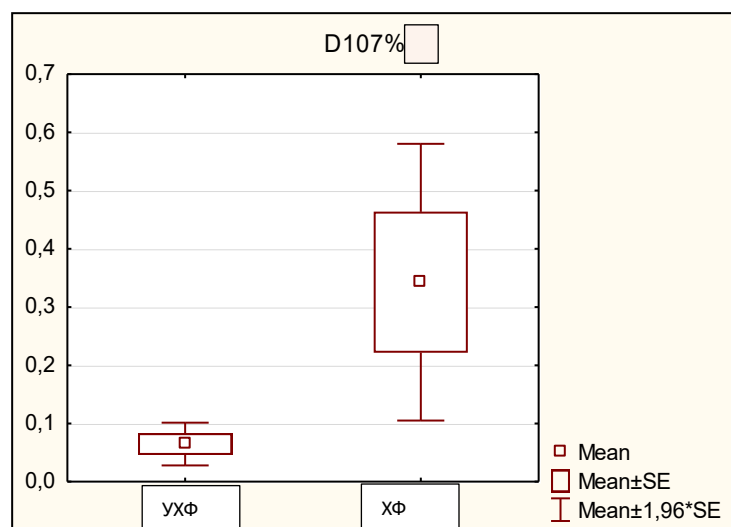
Просечната вредност на V107% во ултрахипофракционираната (УХФ) група изнесуваше $0,065 \pm 0,09$ % (медијана 0,037 %), додека во хипофракционираната (ХФ) група беше $0,343 \pm 0,62$ % (медијана 0,11 %), како што е прикажано во табела 26 и слика 20. Статистички сигнификантна разлика во V107% параметарот помеѓу двете групи беше потврдена ($p =$

0,00545). Сепак, со оглед на тоа што во двете групи беше исполнет критериумот $V107\% < 2\%$, утврдената статистичка разлика е ирелевантна.

Табела 26. Вредности на $V107\%$ - УХФ/ ХФ

група	V107%				p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	25	0,065 $\pm$ 0,09	0 – 0,4	0,037 (0,01 – 0,07)	Z=2,78 **p=0,00545
ХФ	26	0,343 $\pm$ 0,62	0,002 – 2,9	0,11 (0,05 – 0,27)	

УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), Z (Mann-Whitney U Test); $V107\%$ целен волумен кој прима 105 % од пропишаната доза изразен во проценти; **sig $p < 0,01$



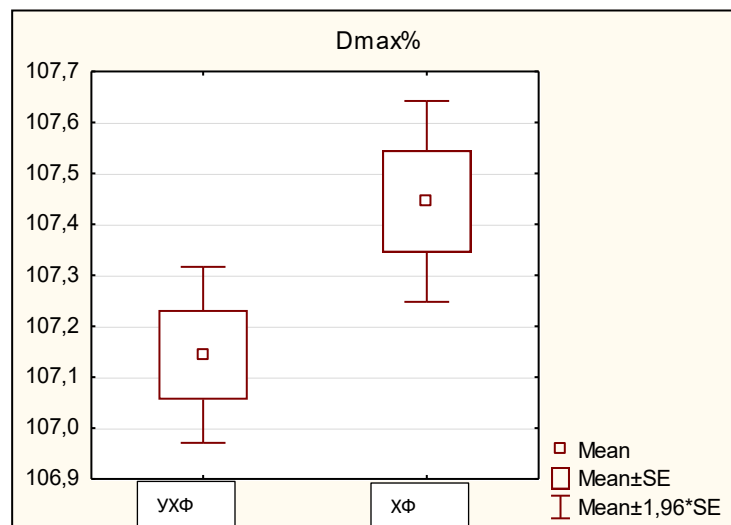
Слика 20. Графички приказ на просечни вредности на $D107\%$ – УХФ/ ХФ

Максималната доза во целниот волумен изразена преку проценти ($D_{max}\%$) претставува рестриктивен параметар кој ја означува највисоката доза испорачана во третманскиот волумен. Ограничувањата на оваа доза се со цел да се избегнат високи локализирани дози во кожата и поткожното ткиво, што подоцна би довело до создавање доцни несакани ефекти како: фиброза, некроза, индурација или лош козметички исход. За разлика од претходно споменатите параметри $V105\%$ и $V107\%$, параметарот $D_{max}\%$ овозможува побрза и полесна идентификација на овие региони, како и препознавање на планирачки артефакти (места каде што се спојуваат третманските полиња или се преклопуваат полињата со поставен повеќелистен колиimator). Во двете групи $D_{max}\%$ треба да биде помал од 110 % од пропишаната доза. Во групата третирана со УХФ постоперативна радиотерапија беше регистрирана значајно помала вредност за параметарот $D_{max}\%$ со просечна вредност $107,14 \pm 0,56\%$ наспроти $107,44 \pm 0,64\%$ во ХФ група. Разликата од просечни 0,3 % беше статистички сигнификантна, за $p=0,027$ (табела 27, слика 21). Бидејќи и во двете групи е задоволен рестриктивниот параметар ($<110\%$) слично како и кај погоре наведените анализирани дозиметриски параметри, оваа статистичка сигнификантност е ирелевантна.

Табела 27. Вредности на $D_{max}\%$ - УХФ/ ХФ

група	$D_{max}\%$			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
УХФ	40	107,14 $\pm$ 0,56	106,2 – 108	t=2,25
ХФ	40	107,44 $\pm$ 0,64	105,4 – 108,8	*p=0,027

Список на скратеници: УХФ (ултрахиофракционирана група), ХФ (хиофракционирана група), t (Student t-test); *sig p<0,05



Слика 21. Графички приказ на просечни вредности на $D_{max}\%$ – УХФ/ ХФ

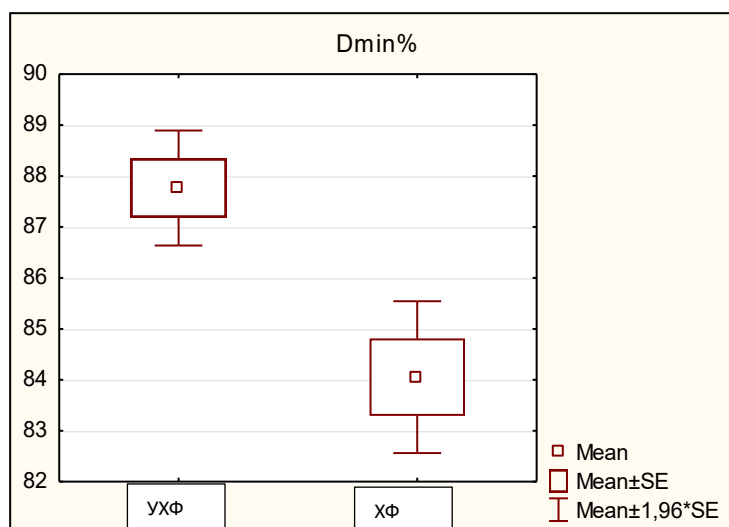
Анализираниот параметар минимална доза во целниот волумен изразена преку проценти од препишаната доза ($D_{min}\%$) ја претставува најниската доза испорачана во таргетниот волумен. Преку овој параметар се откриваат таканаречените „ладни точки“, односно региони кои се субдозирани во однос на препишаната доза. Во ова испитување параметарот $D_{min}\%$ не беше земен како рестриктивен фактор. Во институционалните протоколи е наведено дека тој треба да биде поголем од 90 %, но отстапки се прават индивидуализирано за секој план посебно во случаи на асиметрија на таргетниот волумен кој резултира со артефициелен понизок минимум во многу мал регион (точки), најчесто локализиран на самата периферија на таргетниот волумен.

Сигнификантно поголема просечна минимална доза во целниот волумен изразена преку проценти од препишаната доза ($D_{min}\%$) беше добиена во групата со УХФ постоперативна радиотерапија споредено со групата со ХФ постоперативна радиотерапија (87,76 $\pm$ 3,6 % vs 84,05 $\pm$ 4,8 %), просечна разлика од 3,71 %, p=0,00021 прикажано во табела 28 и на слика 22.

Табела 28. Вредности на $D_{min}\%$ - УХФ/ ХФ

група	$D_{min}\%$			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
УХФ	40	87,76 $\pm$ 3,6	80,5 – 96,2	t=3,89
ХФ	40	84,05 $\pm$ 4,8	70,8 – 92,4	***p=0,00021

Список на скратеници: УХФ (ултрахиофракционирана група), ХФ (хиофракционирана група) t (Student t-test); ***sig p<0,0001



Слика 22. Графички приказ на просечни вредности на $D_{min}\%$ – УХФ/ХФ

3.3.2 Компаративна анализа на дозиметриските параметри на органите од ризик

Различните начини на фракционирање, тотални туморски дози и доза по фракција при постоперативна радиотерапија на дојка, диктираат и различни критериуми и ограничувања на дозите кај органите од ризик. Хипофракционираната и ултрахипофракционираната радиотерапија се дизајнирани да имаат слична биолошка ефикасност (EQD2) за туморот. Ултрахипофракционираните режими користат многу поголема доза по фракција која резултира со повисок биолошки ефект по фракција (повисок EQD2), поголема сензитивност на органите кои се носители на доцните несакани ефекти (срце и бели дробови) и имаат помала толеранција кон нехомогеност на дозата. Поради тоа, ограничувачките критериуми на органите од ризик се построги кај УХФ радиотерапија наспроти оние кај ХФ радиотерапија.

Дозните рестрикции се особено важни бидејќи ја диктираат оптимизацијата на планирање за таргетниот волумен. Дозните рестрикции кај хипофракционираниот режим се доста хетерогени помеѓу различни клинички студии и институции, за разлика од УХФ режими каде што најчесто се користат препораките од FAST-Forward клиничката студија (47). Во нашата клиничка студија во ХФ група користени се институционални протоколи, претходно користени во клиничката студија на Лазарова Е. (22) според кои: волумен од срцето кој прима доза од 20 Gy треба да биде помал од 30 % и волумен од истостраниот бел дроб кој прима доза од 18 Gy треба да биде помал од 25 %. Во УХФ група користени се дозните рестрикции според протоколите на FAST-Forward клиничката студија дефинирани како волумен од срцето кој прима доза од 1,5 Gy треба да биде помал од 30 % и волумен од истостраниот бел дроб кој прима доза од 8 Gy треба да биде помал од 15 % (Табела 22).

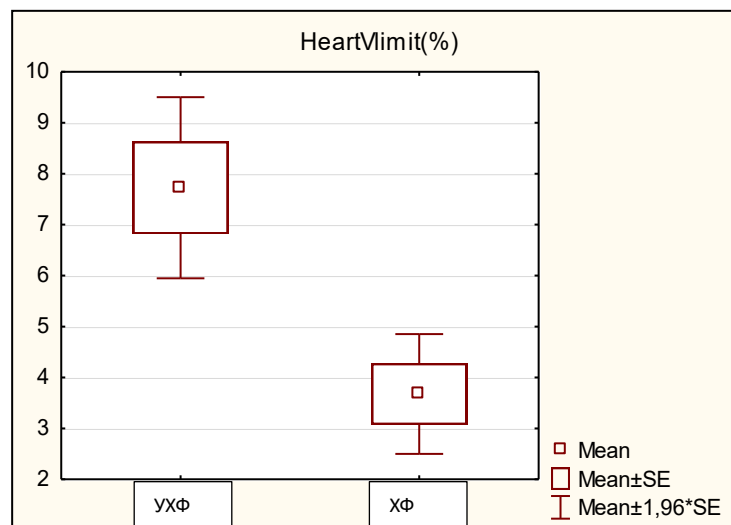
Може да се увиди дека дозните рестрикции помеѓу двете групи не се биолошки еквивалентни, но нивното процентуално претставување ни овозможува директна споредба. Во нашата клиничка студија овие параметри се означени како Vlimit(%) за срцето и белите дробови.

Најпрво беше анализиран процентот на волумен од срцето кој прима доза од 1,5 Gy кај УХФ и 20 Gy кај ХФ групата (HeartVlimit(%) и тој беше сигнификантно поголем во УХФ споредено со ХФ ($p=0,0011$). Просечните вредности на HeartVlimit% изнесуваа $7,72 \pm 4,0$ % (медијана 7,5 %) во УХФ групата, а во ХФ групата изнесуваа $3,68 \pm 2,9$ % (3,1 %), (табела 29, слика 23). Очекувано процентуалната вредност на лимитирачкиот параметар HeartVlimit(%) е поголема во групата со УХФ радиотерапија, со оглед на значително помалата вредност на рестриција (1,5 Gy наспроти 20 Gy). Кај пациентите од двете групи беше задоволен критериумот HeartVlimit(%) да биде ≤ 30 %, со што оваа статистички сигнификантна разлика е ирелевантна.

Табела 29. Вредности на HeartVlimit(%) - УХФ/ ХФ

група	HeartVlimit(%)				p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	19	$7,72 \pm 4,0$	0 – 16,3	7,5 (5,7 – 9,5)	Z=3,26 **p=0,0011
ХФ	24	$3,68 \pm 2,9$	0,03 – 10,0	3,1 (1,4 – 5,0)	

Список на скратеници: УХФ (ултрахилофракционирана група), ХФ (хилофракционирана група), Z (Mann-Whitney U Test); **sig $p<0,01$



Слика 23. Графички приказ на просечни вредности на HeartVlimit(%) – УХФ/ ХФ

Следен анализиран параметар беше средната доза која ја прима срцето и го дефинираше дозиметрискиот параметар Heart-mean. Тој претставува најсилен предиктор за појава на доцни радијациони кардиолошки несакани ефекти. Според Darby (48), секое зголемување

на средната доза на срцето за 1 Gy го зголемува ризикот за голем коронарен настан за 7,4 %, при што овој ризик почнува да се манифестира неколку години по ирадијацијата. Карактеристично е што овој ризик расте линеарно и нема утврдено праг на безбедно ниво. Поради тоа, техниките за намалување на средната доза на срцето, како што е радиотерапија со длабока инспираторна задршка на здив (DIBH), имаат клучна улога во почитувањето на принципот „колку што е можно пониско“ (ALARA). Овие принципи се од особено значење кај УХФ радиотерапевтски режими, имајќи ги предвид високата дневна доза и изразената осетливоста на ткивата со доцен биолошки одговор.

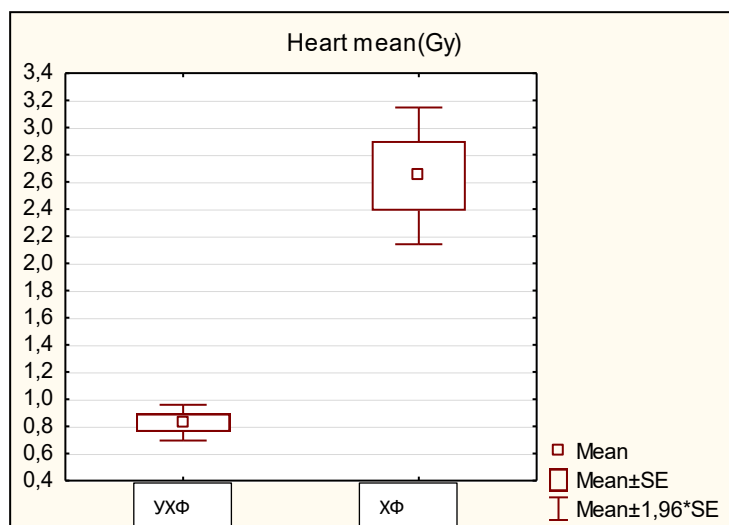
Вредноста Heart-mean не претставуваше дозиметриска рестрикција при оптимизација на плановите. Дури и во самиот протокол на Fast forward клиничката студија не се дефинирани точните вредности за овој параметар. По добиените резултати од “real world” студиите за УХФ радиотерапија на дојка, прифатена вредност за Heart-mean е <1,5 Gy (идеално под 1 Gy). Кај хипофракционираната радиотерапија овој параметар има појасно дефинирани вредности. Според институционалните протоколи во случај на радиотерапија на лева дојка во слободно дишење, средната доза на срцето треба да биде под 6 Gy (идеално <2-3 Gy).

Најпрво ја анализиравме апсолутната вредност на овој параметар, не земајќи ги предвид дневната доза и тоталната доза, добиена од дозно-волуменските хистограми која е претставена во табела 28. Во групата третирана со УХФ постоперативна радиотерапија беа регистрирани сигнификантно пониски вредности на Heart-mean споредено со групата третирана со ХФ постоперативна радиотерапија ($p < 0,0001$). Средна доза што ја прима срцето изразена во Gy (Heart-mean) имаше просечна вредност од $0,83 \pm 0,3$ Gy (медијана 0,73 Gy) во УХФ и просечна вредност од $2,64 \pm 1,3$ Gy (медијана 2,45 Gy) во ХФ (табела 30, слика 24). И во двете групи беа запазени препорачаните вредности за рестрикција за параметарот Heart-mean.

Табела 30. Вредности на Heart-mean (Gy) - УХФ/ ХФ

група	Heart-mean (Gy)				p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	19	$0,83 \pm 0,3$	0,48 – 1,54	0,73 (0,61 – 1,01)	Z=5,22
ХФ	25	$2,64 \pm 1,3$	0,95 – 5,37	2,45 (1,8 – 3,42)	p<0,0001

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), Z (Mann-Whitney U Test)



Слика 24. Графички приказ на просечни вредности на Heart mean (Gy) – ИГ/КГ

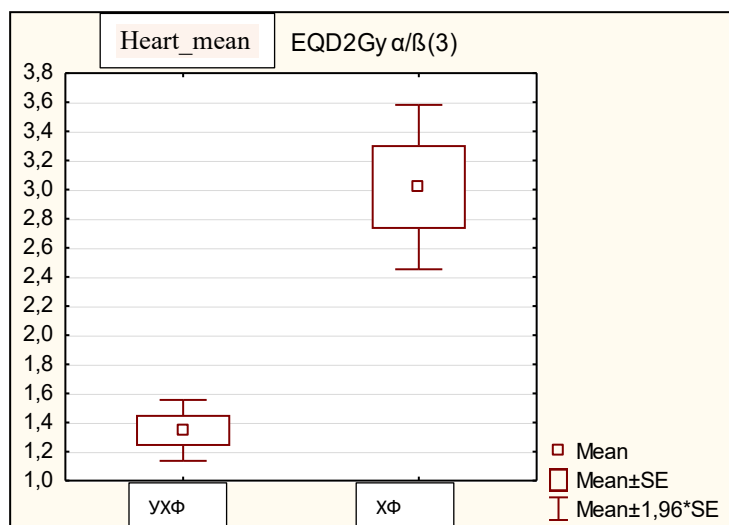
Со цел најадекватно компарирање и интерпретирање на вредноста на Heart-mean по однос на различните режими на фракционирање (различни дневни дози и различни тотални туморски дози), таа е претставена како радиобиолошки еквивалентна доза за 2 Gy, преку формулата: $EQD2 = Dx \frac{2+\alpha/\beta}{d+\alpha/\beta}$ каде што D е тоталната доза, d е дневната доза, а α/β за срце е 3. На овој начин, освен физичката доза, земен е предвид и радиобиолошкиот ефект. Овој параметар е означен како Heart-mean EQD2Gy. Тој имаше просечна вредност од $1,34 \pm 0,5$ Gy во УХФ и $3,02 \pm 1,4$ Gy во ХФ. Разликата од просечни 1,68 Gy беше статистички сигнификантна, за $p=0,000017$ (табела 31, слика 25).

Статистички помалите вредности за средната доза на срцето што ги добиваме во групата со УХФ радиотерапија во моментот немаат јасна клиничка импликација. Како што и претходно напоменавме, срцето е орган кој манифестира доцни несакани радијациони ефекти и потребно е да поминат барем повеќе од 5 години за понатамошна евалуација. Најголемата студија изработена за УХФ радиотерапија на дојка (FAST forward), иако веќе има пресек од следењето на 10 години (референција), согласно својот дизајн, нема објавени податоци за овој параметар.

Табела 31. Вредности на Heart-mean EQD2Gy $\alpha/\beta(3)$ - УХФ/ ХФ

група	Heart-mean EQD2Gy $\alpha/\beta(3)$			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
УХФ	19	$1,34 \pm 0,5$	0,79 – 2,46	t=4,86 ***p=0,000017
ХФ	25	$3,02 \pm 1,4$	1,08 – 6,07	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група), t (Student t-test); ***sig $p<0,0001$



Слика 25. Графички приказ на просечни вредности на *Heart-mean EQD2Gy α/β(3) – УХФ/ ХФ*

Евалуацијата на истостраниот бел дроб како орган од ризик, исто како и кај параметрите поврзани со срцето, беше направена преку: процентот од лимитирачкиот волумен, средната доза во апсолутна вредност и средната доза изразена како радиобиолошки еквивалент на 2 Gy.

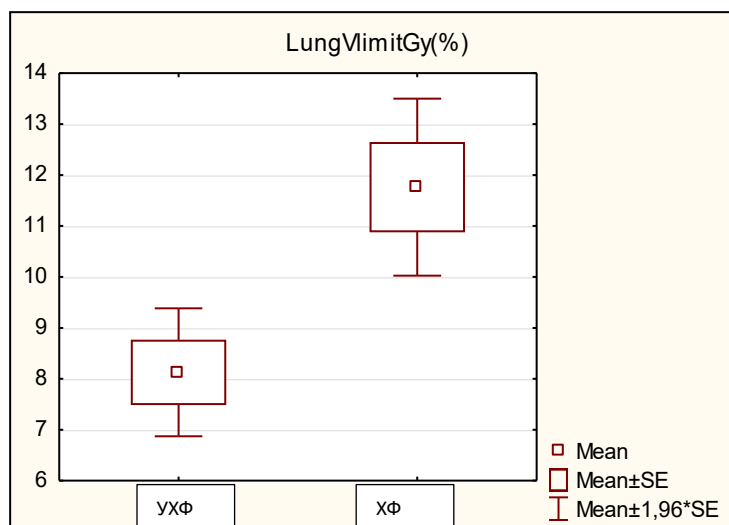
Процентот на волуменот на истостраниот бел дроб кој прима доза од 8 Gy во УХФ и 18 Gy во ХФ го дефинираше параметарот *LungVlimitGy(%)*. Белите дробови, исто така, претставуваат органи кои се носители на доцен одговор, но кај нив можна е појава и на акутни несакани ефекти, како што е радијациониот пневмонит. Белите дробови се парен орган и иако апсолутниот ризик за појава на несакани ефекти (особено при користење тангенцијални полиња) е многу мал, не смее да биде запоставен. Ова особено се однесува при користење ултрахипофракционирани радиотераписки режими, за кои веќе споменавме дека биолошкиот ефект на високите дневни дози кај ткивата со доцен одговор е поизразен.

LungVlimitGy(%) имаше просечна вредност од $8,13 \pm 4,1$ % (медијана 7,95) во УХФ и просечна вредност од $11,76 \pm 5,6$ % (медијана 10,25 %) во ХФ групата (табела 30, слика 26). Во групата третирана со УХФ постоперативна радиотерапија беа регистрирани сигнификантно пониски вредности на параметарот *LungVlimitGy(%)* во споредба со групата третирана со ХФ постоперативна радиотерапија (табела 32). И во двете групи беа задоволени рестриктивните критериуми за овој параметар. За $p=0,0096$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во параметарот *LungVlimitGy* меѓу двете групи, со непозната клиничка сигнификантност.

Табела 32. Вредности на *LungVlimitGy(%)* - УХФ/ ХФ

група	<i>LungVlimitGy(%)</i>				p-level
	n	mean ± SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	40	$8,13 \pm 4,1$	0,2 – 15,5	7,95 (5,55 – 11,05)	Z=2,59 **p=0,0096
ХФ	40	$11,76 \pm 5,6$	1,6 – 24,51	10,25 (7,55 – 16,22)	

Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група)
Z (Mann-Whitney U Test); **sig $p<0,01$



Слика 26. Графички приказ на просечни вредности на *LungVlimitGy(%)* – УХФ/ ХФ

Средната доза што ја прима истостраниот бел дроб изразена во Gy (Lung-mean) претставува просечната доза што ја прима делинеарниот волумен на бел дроб. Овој параметар го одразува вкупното радијационо оптоварување на белодробниот паренхим, особено при користење тангенцијални полиња. Белите дробови се паралелен орган во кој секоја единица функционира независно една од друга и оштетувањата се акумулираат со зафатениот волумен. Следствено, Lung mean се смета за најдобар индикатор за ризик од белодробна токсичност бидејќи подобро ја рефлектира вкупната изложеност на белодробниот паренхим отколку максималната доза во белите дробови или изолирани високодозни региони.

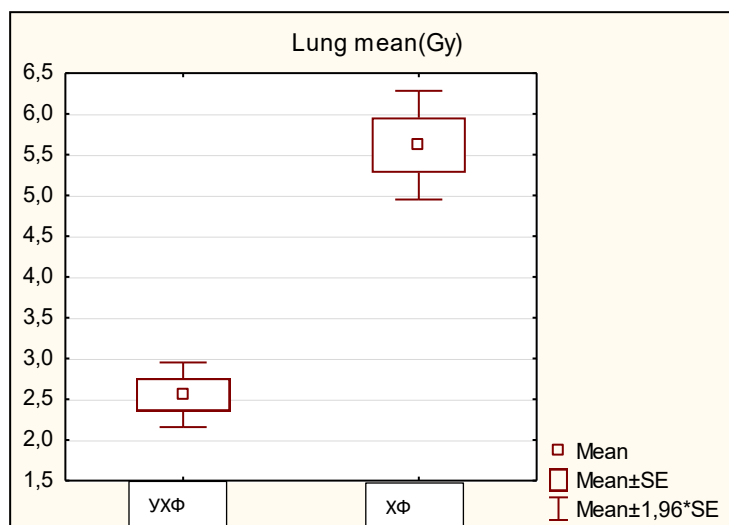
Lung mean не претставуваше рестриктивен параметар при изработка на радиотераписките планови. Препорачаните вредности за овој параметар кај ХФ режими на радиотерапија на дојка се помеѓу 8 и 10 Gy. Вредностите за овој параметар кај УХФ радиотерапија на дојка сè уште не се точно дефинирани, но според радиобиолошки еквивалентните дози кај повеќето публикувани студии, изнесуваат <4 Gy.

Просечните вредности на параметарот Lung mean изнесуваат $2,55 \pm 1,3$ Gy во УХФ и $5,62 \pm 2,1$ Gy во ХФ групата (табела 31, слика 27). Lung-mean беше сигнификантно помала во УХФ споредено со ХФ ($p < 0,0001$) прикажано во табела 28. Иако параметарот Lung mean не беше рестриктивен фактор, просечните вредности добиени во нашата клиничка студија се во согласност со препорачаните дозни лимити.

Табела 33. Вредности на *Lung mean(Gy)* - УХФ/ ХФ

група	Lung mean(Gy)				p-level
	n	mean ± SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	40	$2,55 \pm 1,3$	0,82 – 8,5	2,4 (1,825 – 3,06)	Z=6,51 $p < 0,0001$
ХФ	40	$5,62 \pm 2,1$	1,85 – 10,16	5,135 (3,985 – 7,325)	

УХФ (ултрахиофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група)
Z (Mann-Whitney U Test)



Слика 27. Графички приказ на просечни вредности на *Lung_mean(Gy)* – УХФ/ ХФ

Со цел унифицирање на дозата помеѓу два режими на фракционирање (како и по однос на физичката доза така и по однос на радиобиолошкиот ефект), и кај Lung-mean се користеше параметарот средна доза која ја прима истостраниот бел дроб изразено преку радиобиолошки еквивалентна доза на 2 Gy (Lung meanEQD2Gy) при α/β однос за бел дроб од 4. Во УХФ просечната вредност изнесуваше $3,94 \pm 2,1$ Gy, со медијана од 3,64 Gy, додека во ХФ просечната вредност беше $6,24 \pm 2,4$ Gy, со медијана од 5,715 Gy (табела 34, слика 28).

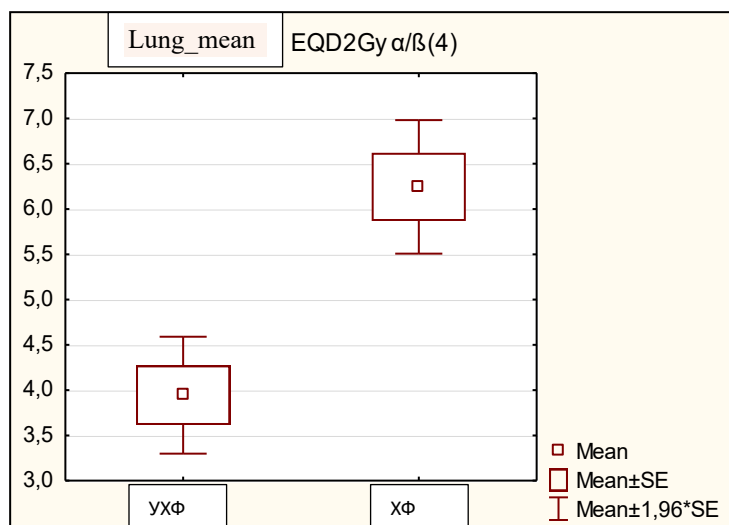
Разликата во вредностите на Lung_meanEQD2Gy $\alpha/\beta(4)$ меѓу двете групи беше статистички сигнификантна ($p=0,000002$), односно значајно пониски вредности беа регистрирани во УХФ споредено со ХФ (табела 32).

Табела 34. Вредности на Lung mean EQD2Gy $\alpha/\beta(4)$ - УХФ/ ХФ

група	Lung mean EQD2Gy $\alpha/\beta(4)$				p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	median (IQR)	
УХФ	40	$3,94 \pm 2,1$	1,23 – 13,94	3,64 (2,795 – 4,785)	Z=4,76 ***p=0,000002
ХФ	40	$6,24 \pm 2,4$	2,07 – 11,26	5,715 (4,435 – 8,145)	

УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група)

Z (Mann-Whitney U Test); ***sig $p < 0,0001$



Слика 28. Графички приказ на просечни вредности на $Lung\ meanEQD2Gy\ \alpha/\beta(4) - УХФ/ХФ$

Дозиметриските разлики што се опсервираат помеѓу ХФ и УХФ радиотераписки режими за ран рак на дојка во нашата студија најверојатно се одраз на варијациите во дневната доза и рестрикциите на таргетните волумени и органите од ризик. Поголемата доза по фракција е асоцирана со поголем биолошки ефект, кој побарува строга контрола на хомогеноста на дозата и рестриктивните критериуми на таргетните волумени и органите од ризик кај ултрахипофракционираната група. Тоа понатаму ќе резултира со различна поставеност и модулација на зрачните снопови за разлика од групата со ХФ радиотерапија. Во некои студии УХФ режими почесто користат напреднати планирачки техники како IMRT, VMAT или DIBN со цел постигнување на модифицираните дозни констрикции, но овој фактор не е апликативен во нашата студија со оглед на тоа дека сите пациенти се лекувани со 3Д конформална радиотерапија. Ваквата интерпретација на резултатите е поддржана и со фактот за статистички повисока вредност на PTV95 % во УХФ група. Друго објаснување е проспективниот дизајн на УХФ група, како и пионерското воведување ваков тип на фракционирање на УК за радиотерапија и онкологија, Скопје, кое кај планерите предизвикува поголемо внимание.

3.4 Акутни несакани ефекти кај пациентите лекувани со ултрахипофракционирана (УХФ) наспроти хипофракционирана (ХФ) постоперативна радиотерапија

Процената на акутните несакани реакции, односно на радиодерматитот, беше основна цел на оваа клиничка студија. Процената беше направена според СТСАЕ 5.0 критериумите на крајот и по 12 недели од завршувањето на зрачниот третман (табела 2). Групата пациенти со УХФ беа детално евалуирани и по 4 недели од завршувањето на зрачниот третман.

Радидерматитис беше регистриран кај 36 (90 %) пациенти од ултрахипофракционираната група и кај 38 (95 %) пациенти од хипофракционираната група при евалуацијата на кожата

по завршувањето на третманот. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на пациенти со/без радиодерматитис меѓу двете групи, иако незначајно почесто кожни промени во зрачената регија беа детектирани кај пациентите од ХФ ($p=0,396$) прикажано на табела 30 и слика 28.

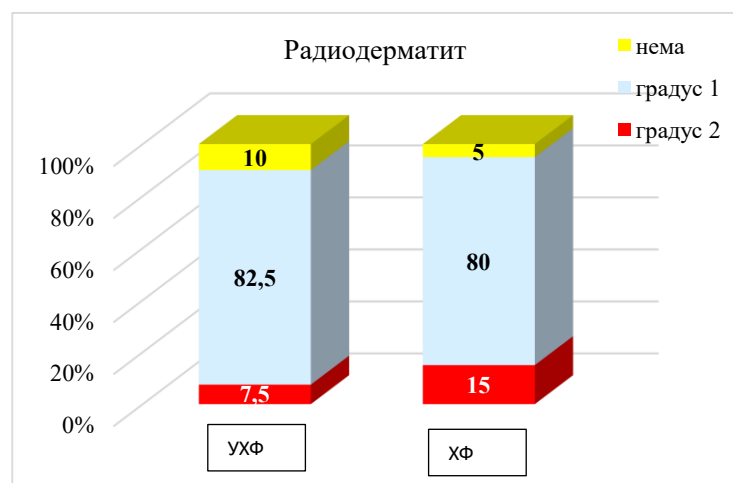
Меѓу испитуваната и контролна група не беше најдена статистичка сигнификантна разлика и во степенот на изразеност на радиодерматитот ($p=0,53$). Кај пациентите од двете групи слична беше зачестеноста на кожни промени со градус 1 – 33 (82,5 %) vs 32 (80 %), соодветно во УХФ и ХФ група. Радиодерматитис градус 2 незначајно поретко презентираа пациентите од УХФ групата и тоа 3 (7,5 %) наспроти 6 (15 %) во ХФ групата (табела 35, слика 29).

Во ниту една од групите не се нотирани сериозни акутни несакани кожни реакции (градус 3 според СТСАЕ 5.0) или сериозни несакани ефекти поврзани со кожната токсичност. На контролниот преглед по 4 недели од завршувањето на зрачниот третман кај УХФ групата и по 12 недели кај двете групи не беше нотиран радиодерматит.

Табела 35. Радиодерматитис – УХФ/ ХФ

Радиодерматитис	група			p-level
	n	УХФ n (%)	ХФ n (%)	
нема	6	4 (10)	2 (5)	нема/има $X^2=0,72$ $p=0,396$
градус 1	65	33 (82,5)	32 (80)	
градус 2	9	3 (7,5)	6 (15)	градус 1 vs 2 Yates $X^2=0,4$ $p=0,53$
вкупно	80	40	40	

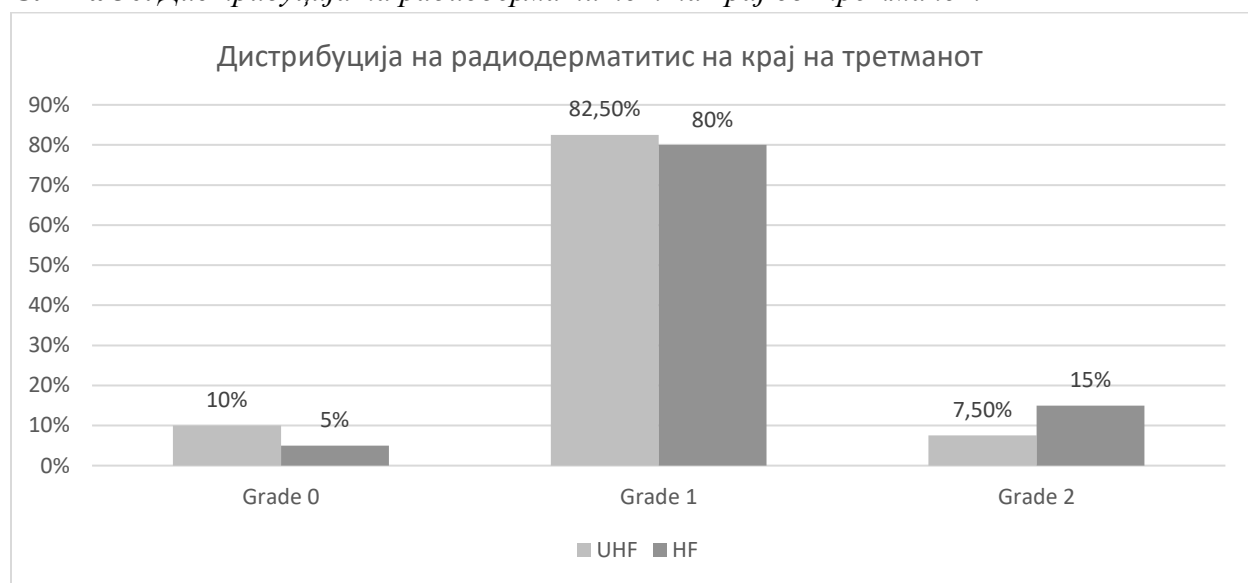
Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група) X^2 (Pearson Chi-square)



Слика 29. Графички приказ на зачестеност на радиодерматитис – УХФ/ ХФ

Во делот Дискусија е направена детална анализа на публикуваните клинички студии за радиодерматитис при ултрахипофракционирана радиотерапија (табела 34). Во споредба со другите студии, нашите резултати покажуваат повисока инциденца на радиодерматитис градус 1 (82,5 %). Стапките на градус 2 и отсуството на градус 3 дерматитис соодветствуваат со оние публикувани во другите студии. Интензитетот на дерматитисот, како што претходно споменавме, се евалуира преку стандардизирани системи за градација, како што е СТСАЕ (табела 2). И покрај стандардизацијата на критериумите, бодирањето може да варира во зависност од субјективната интерпретација на термини како што се „блед еритем“ или „умерена десквамација“. Во нашата студија податоците од двете испитувани групи покажуваат дека имаме тенденција почесто да назначуваме G1 радиодерматитис отколку G0.

Слика 30. Дистрибуција на радиодерматитот на крај од третманот



Список на скратеници: УХФ (ултрахипофракционирана група), ХФ (хипофракционирана група)

Резултатите од оваа студија ги потврдуваат податоците за акутна кожна токсичност кај пациенти со ран рак на дојка третирани со ултрахипофракционирана постоперативна радиотерапија по презервирачки оперативен третман. Сличната појава на акутен дерматитис кај двете групи (УХФ наспроти ХФ) укажува дека пократкиот режим на постоперативна радиотерапија е изводлива терапевтска опција и треба да се разгледа како стандардно лекување кај селектирани пациенти.

IV. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката обработка на добиените податоци од истражувањето беше направена во статистичката програма Statistical Package for the Social Sciences programme (SPSS Inc, Chicago, Illinois) верзија 25.0. За тестирање на дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro Wilk's W test.

Квалитативните варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативните варијабли се прикажани со просек, минимални и максимални вредности, стандардна варијација, медијана и интерквartilен ранг.

За споредување на испитуваната и контролната група во однос на квалитативните податоци, беа користени Chi-square test и Fisher-Freeman-Halton tests. Квантитативните варијабли меѓу двете групи, во зависност од дистрибуцијата на податоците, беа споредувани со Student t-test или Mann-Whitney U test.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

V. ДИСКУСИЈА

5.1 Анализа и интерпретација на резултатите добиени од дозиметриската евалуација

Примарна цел на оваа клиничка студија беше директна споредба на тродимензионалната конформална радиотерапија кај ран рак на дојка преку два начини на фракционирање: хипофракционирање и ултрахипофракционирање и евалуација на безбедноста на третманот. Со цел да го направиме тоа, најпрво ја евалуиравме дозиметриската распределба во целните волумени и органите од ризик. Статистичката анализа покажа дека пациентите во ултрахипофракционираната група примиле статистички сигнификантно помали дози во срцето и во ипсилатералниот бел дроб, во целните волумени V105%, V107% и Dmax%, а поголеми дози во евалуираните целни волумени PTV95% и Dmin%, компарирано со групата со хипофракциониран режим. Притоа, вредностите на дозите и во органите од ризик и во целните волумени и во двете групи беа во опсегот на референтните вредности согласно институционалните протоколи.

Објаснувањето на клиничката вредност на оваа дозиметриска предност во овој момент не е едноставно да се направи и докаже. За анализа на морбидитетот и морталитетот поврзани со поголемите дози во органите од ризик носители на доцен одговор, како што се срцето и белите дробови, се потребни и повеќе од 20 години. Особено кога се работи за дози кои иако покажуваат статистички сигнификантна разлика, не се со големи отстапувања во однос на испитуваниот режим и се во рангот на веќе етаблираните рестрикции.

Повеќето од публикуваните студии поврзани со ултрахипофракционирана радиотерапија кај рак на дојка најчесто ја анализираат акутната токсичност и/или локалната контрола на болеста. Дури и кај пионерот на овој режим, клиничката студија FAST Forward (25), дозиметриската евалуација кај органите од ризик или целните органи не е објавена. Објавени се податоци за појава на втор примарен рак на дојка на контралатералната дојка и смрт од други причини (секундарни малигнитети, смрт поврзана со кардиолошко затајување), но овие податоци не можат да се корелираат директно.

Во 2022 година Ivanov и соработниците (49) во Онколошкиот институт во Војводина спроведуваат клиничка студија со која го воведуваат и споредуваат ултрахипофракционираните режим од 5 фракции во текот на една недела наспроти стандардниот тринеделен хипофракциониран режим на радиотерапија кај ран рак на дојка. Објавените резултати по однос на дозиметриската евалуација во органите од ризик, слично како и во нашата студија, покажуваат значително помали дози кај пациентите лекувани со ултрахипофракционирана радиотерапија. Статистички сигнификантна разлика била нотирана кај средната доза на ипсилатералниот бел дроб (2,9 Gy vs 4,8 Gy, $p < 0,01$), процентот на волуменот на ипсилатералниот бел дроб кој прима доза од 20 Gy (4,8 % vs 8,7 %, $p < 0,01$) и процентот на волуменот на ипсилатералниот бел дроб кој прима доза од 8 Gy

(10,6 % vs 14,5 %, $p < 0,01$) помеѓу групата со 5 фракции и групата со 15 фракции, соодветно. Кај пациентите со рак на дојка на левата дојка, средната вредност на средната доза што ја прима срцето била сигнификантно пониска кај групата со 5 фракции споредено со групата со 15 (0,9 Gy vs 2,1 Gy, $p < 0,01$). Понатаму групата со 5 фракции демонстрирала пониски дози во процент на волуменот на срцето што прима доза од 8 Gy (0,7 % vs 4,1 %, $p = 0,02$), пониски средни дози на лева антериорна десцендентна артерија (2,3 Gy vs 10,1 Gy, $p < 0,01$) и пониски максимални дози во лева антериорна десцендентна артерија (10 Gy vs 35,3 Gy, $p < 0,01$).

Ratosa и соработниците (50) во нивната студија ги споредуваат дозиметриските податоци од пациентите третирани со ултрахипофракционирана радиотерапија на дојка со две различни техники: тридимензионална конформална (3D CRT) и волуметриски модулирана лачна радиотерапија (VMAT). Во оваа студија биле вклучени 276 пациенти со ран рак на дојка, меѓу кои се вклучени и пациенти кај кои е спроведена и локорегионална радиотерапија на лимфните јазли и кај кои симултано е додадена и интегрирана дополнителна доза на туморското лежиште (58,3 %). Дозиметриската евалуација на органите од ризик покажала вредности на средна доза на ипсилатералниот бел дроб од 5,9 Gy (опсег, 2,2-7,7), процент на волумен на ипсилатералниот бел дроб кој прима доза од 12 Gy од 16,1 % и средна доза на срцето од 1,3 Gy (опсег, 0,2-5,6). Вредностите добиени во оваа клиничка студија се повисоки од вредностите во нашата клиничка студија, а тоа најмногу се должи на ирадијацијата на локорегионалниот лимфен базен, особено интрамамарните лимфни јазли. Кај оваа група на пациенти радиотерапијата била спроведена со VMAT техника. Во дополнителна евалуација само на групата која е ирадирана со 3D-CRT техника увидено е дека средната доза што ја прима срцето била 0,7 Gy, слично како и пациентите во нашата студија.

Публикацијата на Onsi^{gi} и соработниците (51) прикажува дозиметриска споредба на органите од ризик кај пациенти со ран рак на дојка третирани со ултрахипофракциониран режим преку интензитет модулирана протонска (IMPT) или VMAT радиотерапија. IMPT плановите во оваа студија покажале редукција во средната доза што ја прима срцето 1,2 Gy на релативна биолошка ефективност (RBE) и средната доза што ја прима ипсилатералниот бел дроб 7,8-8,0 Gy RBE, споредено со VMAT. Овие резултати понатаму би можеле да покажат редукција на доцната токсичност при користење протонска радиотерапија во споредба со фотонска.

Двете претходно реферирани клинички студии (50, 51), пред сè, компарираат две различни радијациони техники и/или модалитети, а не фракционирани режими. Во отсуство на публикации за дозиметриска споредба на режимите за фракционирање, ги искористивме дозиметриските податоци од органите од ризик добиени во овие студии за да ги споредиме со добиените податоци од ултрахипофракционираната група во нашата студија.

Важноста на редуцирањето на дозите во органите од ризик беше потенцирана во симулациската студија на Kiesel и соработниците (52), кои евалуирале различни начини на фракционирање и нивното влијание врз 30-годишниот ризик од појава на секундарни малигнитети по реализирана постоперативна радиотерапија. Притоа селектирале 20 пациенти кај кои се креирани 3DCRT или VMAT планови за 3 различни начини на фракционирање: конвенционален 50,4 Gy/28 фракции, хипофракциониран 40,05 Gy/15 фракции и ултрахипофракциониран 26 Gy/5,2 Gy дневна фракција. Ризикот од секундарни малигни болести бил калкулиран со користење механички модел развиен од Schneider и соработниците (53). Базирано на модулацијата на ризик, ултрахипофракционираната радиотерапија доведе со сигнификантно помали дози во органите од ризик, што се одразува со помал број дополнителни случаи на заболување на 10.000 пациенти. Понатаму тоа укажа на можно намалување на дополнителниот апсолутен ризик (EARs) за појава на карциномот на бели дробови од 42,8 % и 31,2 %, контралатералниот рак на дојка 39,4 % и 25,7 % и мекоткивните саркоми 58,1 % и 20,3 % ($p < 0,001$) споредено со конвенционалната и хипофракционирана постоперативна радиотерапија кај рак на дојка, соодветно. Со оглед на тоа што проспективните и ретроспективните клинички студии бараат долг период на следење, пристапите базирани на симулација и модулирање, како оние користени во ова истражување, претставуваат практичен начин за испитување хипотези кои инаку би биле исклучително тешко да се оценат во разумен временски рок.

Дозиметриските наоди од нашата студија се во согласност со оние што се пријавени од De Rose и соработниците (54). Прегледот кој го изработиле ја нагласува важноста за строго придржување до дозните лимити на органите од ризик со цел избегнување долгорочни компликации, вклучувајќи ги кардијалниот морталитет, пулмоналната токсичност и секундарните радијационо индуцирани малигнитети. Оваа рамка обезбедува важна содржина при интерпретација на најновите докази добиени од ултрахипофракционираната радиотерапија кај пациенти со ран рак на дојка. Иако ултрахипофракционирањето користи поголеми дози по фракција, кумулативната изложеност на околните органи од ризик, како што се срцето и белите дробови, е помала споредено со конвенционалното фракционирање. Овие податоци сугерираат дека ултрахипофракционираниот режим е изводлив од дозиметриска гледна точка бидејќи е возможно усогласување со предложените построги дозни рестрикции.

Дозиметриските разлики опсервирани помеѓу хипофракционираниот и ултрахипофракционираниот режим на фракционирање во нашето истражување, како и во другите студии споменати во дискусијата (49, 50, 51, 52), се одраз на разликите во вкупната администрирана тотална радијациона доза и дозните рестрикции на органите од ризик при планирање. Повисоката доза по фракција е асоцирана со повисок биолошки ефект, кој побарува построга контрола на хомогеноста на дозата и дозните лимити на органите од ризик кај ултрахипофракционираниот режим. Тоа понатаму ќе резултира со различна поставеност и модулација на зрачните снопови за разлика од групата со ХФ радиотерапија.

Во некои од студиите УХФ режимите почесто користат напреднати планирачки техники како IMRT, VMAT или радиотерапија изведена со техника на задршка на здив (DIBH) со цел постигнување на модифицираните дозни констрикции, но овој фактор не е апликативен во нашата студија со оглед на тоа што сите пациенти се лекувани со 3Д конформална радиотерапија. Ваквата интерпретација на резултатите е поддржана и со фактот за статистички повисока вредност на PTV95% во УХФ група. Друго објаснување е проспективниот дизајн на УХФ групата, како и пионерското воведување на ваков тип фракционирање на УК за радиотерапија и онкологија, Скопје, кое кај планерите предизвикува поголемо внимание. Вкупно земено, овие радиобиолошки и планирачки разлики објаснуваат зошто различни режими на фракционирање водат до мерливи дозиметриски разлики дури и кога се зема предвид ист анатомски регион.

Секундарните срцеви и белодробни компликации од радиотерапија не се вообичаени кај пациенти со рак на дојка. Поради нивната ниска инциденца и долгиот период на латенција, влијанието на помали дози во органите од ризик во моментов останува нејасно. Нашата клиничка студија е меѓу првите што обезбедуваат дозиметриски податоци од органите од ризик при споредба на УХФ и ХФ режими на радиотерапија. Податоците од вакви студии во иднина би можеле да се искористат како доказ дека ултрахипофракционираната радиотерапија не е само ефикасна и ефективна, туку и потенцијално побезбедна третманска опција.

5.2. Анализа и интерпретација на резултатите добиени од анализата на акутните кожни несакани ефекти

Во оваа клиничка студија примарната цел, безбедноста на ултрахипофракционираната радиотерапија, беше анализирана и преку анализа на акутните кожни несакани ефекти од двата режими на фракционирана радиотерапија. Резултатите не покажаа сигнификантна статистичка разлика во стапката на појава на радиодерматитис по завршувањето на третманот, како и на евалуацијата направена 3 месеци подоцна, помеѓу групата со ултрахипофракционирана и групата со хипофракционирана постоперативна радиотерапија.

FAST Forward клиничката студија (25) своите првични 5-годишни резултати ги објави во 2020 година и овие податоци ја позиционираа ултрахипофракционираната радиотерапија во текот на една недела како можна опција за третманот на селектирани пациенти. Секако, во тој момент голем број клиничари ретерираа од примената на овој режим на фракционирање, сметајќи дека резултатите се сè уште незрели и дека е потребен подолг период на следење. Пандемијата на ковид-19 неочекувано го акцелерира глобалното искуство со скратените режими од 5 фракции, во текот на една недела. Соочен со предизвиците на самата пандемија и потребата за сè пократки посети на болниците, тимот кој работеше на Fast Forward ги

остави отворени и достапни публикациите за оваа студија, со сите дополнителни документи поврзани со планирање, дозиметрија и спроведување на третманот (55). Паралелно организира повеќе вебинари и предавања со цел олеснување на имплементацијата на ултрахипофракционираната радиотерапија. И покрај тоа што во тоа време беа достапни единствено резултатите од 5-годишното следење, следејќи го примерот на START и FAST клиничките студии каде што резултатите по 10 години ги потврдија претходните резултати, се претпоставуваше дека и ултрахипофракционираната радиотерапија во FAST Forward исто така ќе ја потврди својата неинфериорност и на 10-годишниот пресек. Ултрахипофракционираниот режим на радиотерапија кај ран рак на дојка во тоа време доби и поддршка во повеќето големи клинички протоколи. Најпрво во 2019 година референтите од англиските Royal College of Radiologists воведоа: „понудете 26 Gy во 5 фракции во текот на една недела по презервирачки хируршки зафати на дојка, додека режимот од 28,5 Gy/5 фракции (еднаш неделно) да биде резервиран само за пациенти со сериозни коморбидитети“ (57). Во 2021 г. Националната сеопфатна мрежа за рак (NCCN) воведува: „За пациенти кај кои е потребен помал број на болнички посети, може да се земе предвид ултрахипофракционирана радиотерапија 28,5 Gy/5 фракции (еднаш неделно) и тоа кај пациенти постари од 50 години (56), по презервирачки хируршки третман на дојка, со ран стадиум на болест pTis/ T1/ T2/ N0.“ Потоа следуваат и препораките за користење ултрахипофракционираните режими кај селектирани пациенти со рак на дојка од страна на Европското здружение за радиотерапија и онкологија (ESTRO) во 2022 (58), како и од страна на Европското здружение за медицинска онкологија (ESMO) во 2023 година (59).

Денес, а особено по објавувањето на неинфериорните резултати за ултрахипофракционирана радиотерапија од 10-годишното следење на FAST Forward клиничката студија во 2025 година (26), сè повеќе центри го прифаќаат овој начин на фракционирање. Соодветно на тоа, достапни се податоци од сè помногубројни “real world” студии кои ја испитуваат УХФ. Табела 36 прикажува краток преглед на најрелевантните публикации што ја испитуваат акутната токсичност при ултрахипофракционирана радиотерапија, која користи 26 Gy, преку 5 фракции кај пациенти со ран рак на дојка.

Во клиничката студија FAST Forward акутната токсичност била проценета преку селекција и следење на пациенти распределени во посебни супгрупи. Вкупно 352 пациенти биле регрутирани за оваа цел. Во почетната фаза, која опфатила 160 пациенти (супгрупа 1), евалуацијата била спроведена според RTOG критериумите (67). По април 2013 година, во согласност со надзорните комисии, бил усвоен консензус за премин кон CTCAE 4.03 критериумите, при што дополнително биле регрутирани 162 пациенти (супгрупа 2). Резултатите, изразени како процентуална застапеност на степенот на кожна токсичност за групата со УХФ (26 Gy/5 фракции) во однос на ХФ режим на радиотерапија, биле: градус 0-6/6 и 0/0, градус 1- 62/58 и 32/49, градус 2- 27/36 и 55/51 и градус 3- 6/0 и 14/0 соодветно за двете супгрупи. Дополнително, кај 11-17 % од испитаниците во првата регрутирана супгрупа бил користен и супсеквентен буст, додека во втората група не бил користен (68).

Табела 36. Клинички истражувања кои ја анализираат акутната кожна токсичност кај пациенти со ран рак на дојка третирани со ултрахипофракционирана радиотерапија

Клиничка студија	n	Градус 0		Градус 1		Градус 2		Градус 3		Скала	Буст
		UHF	HF	UHF	HF	UHF	HF	UHF	HF		
Petkovska (оваа студија)	80	10	5	82,5	80	7,5	15	0	0	CTCAE 5,0	не
FAST Forward ¹ (68)	352	6/ 6	0/ 0	62/58	32/49	27/36	55/51	6/ 0	14/0	RTOG/CTCAE 4,03	11-17 %/ no
YO-HAI5 ² (60)	200			40,7-44	54,5-57,4	13-16,2	20,2-23,2	0	0	CTCAE 4,03	90,50 %
Ratosa (69)	276	45,9		45,2		7,4		1,5		CTCAE 5,0	58,30 %
HYPOR ³ (61)	271					2,96	11	1,1		CTCAE 5,0	38,70 %
Dzhugashvili (62)	242	56,1		43,1		0,8		0			60,70 %
Tudela (63)	160	21,3		73,1		5		0,6		CTCAE 4,0	16,30 %
Laughlin (64)	107					3,7	7,4	0	0	HCS	20,80 %
Magdi (65)	92	84,6	30	15,4	64	0	6	0	0	RTOG	да
Ivanov (49)	60	45,5	61,5	63	45,5	18,5	3	0	0	CTCAE 5,0	не
Sigaudi (66)	59	79,9		18,6		1,7		0		CTCAE 5,0	не

Список на скратеници: n, вкупен број учесници, UHF, ултрахипофракционирана група; HF, хипофракционирана група; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; RTOG, Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group; HCS, Harvard Cosmesis Scale.

¹. FAST Forward (Brunt et. al 2020); ². YO-HAI5 (Hulle et al 2020); ³. HYPOR (Chakraborty et al 2022)

YO-HAI5 (60) претставува клиничка студија предводена од Hulle која го споредува ултрахипофракционираниот режим на радиотерапија со хипофракционираниот кај пациенти со ран рак на дојка кај кои е поставена индикација за дополнителна радиотераписка доза (буст) на самото туморско лежиште, испорачано симултано и интегрирано (SIB). Регрутирани биле 400 пациенти, од кои 200 биле вклучени во супгрупата за евалуација на кожна токсичност. Радиодерматитис градус 1 бил нотирен кај 40,7-44 % и 54,5-57,4 %, додека градус 2 кај 13-16,2 % и 20,2-23,2 % соодветно за групата со УХФ и ХФ

радиотерапија ($p=0,001$). Радиодерматитис градус 3 не е нотиран во ни една од групите. Во ова истражување, освен радиодерматитот, групата со УХФ режим на радиотерапија покажала статистички сигнификантни пониски вредности и за други несакани ефекти, како што се присуство на болка во дојката ($p=0,002$), премаленост ($p<0,0001$) и оток на дојката ($p=0,001$).

Ratosa и соработниците (69) во својата анализа на 276 пациенти со ран рак на дојка кои биле третирани со УХФ радиотерапија направиле проценка на појавата на акутни несакани ефекти. Во ова истражување биле вклучени и пациенти кај кои била спроведена и локорегионална радиотерапија (41,7 %) и SIB (58,3 %), а пациентите биле лекувани со две различни техники 3D- CRT и VMAT. Во групата третирана со 3D- CRT кај 45,9 % од пациентите не бил евидентиран радиодерматитис, кај 45,2 % од пациентите е регистриран радиодерматитис градус 1, а кај 7,4 % радиодерматитис градус 2. Кај 1,5 % од пациентите бил нотиран радиодерматитис градус 3 според CTCAE v5.0 критериумите. Освен акутна кожна токсичност, евидентирани биле и појавата на оток на дојката кај 10 пациенти, болка во дојката која се појавила кај 15,9 % од пациентите и оток на ипсилатералната рака кај 1.8 % од пациентите.

Во примарната анализа на студијата HYPORT Adjuvant, Chakraborty и соработниците (61) прикажуваат дека ултрахипофракционираната адјувантна радиотерапија е поврзана со многу низок степен на тешка акутна кожна токсичност (граду ≥ 3), споредено со хипофракционираниот режим на ирадијација. Кај испитаниците во оваа анализа била спроведена и локорегионална ирадијација, согласно индикацијата, а кај 38,7 % симултано и интегрирано била испорачана и дополнителна радијациона доза на туморското лежиште (SIB). Од податоците се гледа дека кај 2,9 % и 11 % од испитаниците е регистриран радиодерматитис градус 2, соодветно за групата со УХФ и ХФ радиотерапија, додека кај 3 пациенти (1,1 %) од групата со УХФ радиотерапија е нотиран радиодерматитис градус 3. Ниту еден од пациентите со радиодерматитис градус 3 не добил буст. Во ова истражување дополнително била направена и евалуација на усогласеноста со претходно дефинираните дозиметриски критериуми. Нотиран е само еден случај во кој не се постигнати рестрикционите критериуми по однос на контралатералната дојка, поради оптимално покривање на планирачкиот волумен за внатрешните мамарни лимфни јазли.

Шпанската студија, водена од Dzhugashvil (62), анализираше 242 пациенти со постоперативна ултрахипофракционирана радиотерапија, по претходно реализиран презервирачки оперативен третман на дојката. Кај 60,7 % од пациентите симултано бил администриран и радиотераписки буст до 29 Gy. Користена е VMAT техника кај 66,1 % од испитаниците, IMRT кај 30,6 %, комбинирана IMRT и 3D CRT кај 2,9 % додека 3D CRT е употребена кај 1 пациент. По добиени податоци за радиодерматитис градус 0-56,1 %/97 %, градус 1- 43,1 %/3 % и градус 2- 0,8 %/0 %, соодветно веднаш по завршувањето на третманот и 6 месеци подоцна, нивното истражување води до заклучок дека УХФ радиотерапијата е безбедна и не води до прекумерни акутни несакани ефекти.

Tudela и соработниците (63), во периодот од јули 2020 до декември 2021, кај сите пациенти по презервирачки оперативен зафат кај ран рак на дојка помал од 2 cm или *in situ*, ординирале ултрахипофракционирана радиотерапија. Интересно е што во оваа студија е вклучен и пациент со билатерален рак на дојка. Ретроспективната анализа на податоците од овие пациенти демонстрирала минимална рана кожна токсичност. Радиодерматитис градус 1 бил нотиран кај 73,1 % од пациентите, градус 2 кај 5 % од пациентите, градус 3 кај 0,6 % од пациентите, додека кај 21,3 % не е регистрирана појава на радиодерматитис. По средно време на следење од 15 месеци, локален релапс на болеста е регистриран кај еден пациент.

Американската проспективна клиничка студија предводена од Laughlin (64) рандомизирала 107 пациенти со локализиран рак на дојка, по извршен презервирачки оперативен третман за ултрахипофракционирана или хипофракционирана постоперативна радиотерапија. Во ова истражување биле анализирани акутните токсичности на кожата, козметичкиот ефект и квалитетот на живот од страна на доктор и од самите пациенти. По средно време на следење од 42,8 месеци, радиодерматитис градус 2 бил пријавен кај 3,7 % и 4,7 % од пациентите лекувани во УХФ и ХФ група соодветно. Деторијација на козметичкиот ефект била пријавена кај 6,7 % од пациентите во УХФ група и кај 1,9 % од пациентите во ХФ група на крајот од третманот, додека на процената 3 месеци по завршувањето на третманот е видена само кај 1 пациент од групата со ХФ радиотерапија. На крајот од третманот 94 % и 91 % од пациентите пријавиле одлични или добри козметички ефекти, а 3 месеци по завршувањето на третманот 91 % и 100 % соодветно во групата со УХФ и ХФ режим. На евалуацијата 1, 2 и 3 години подоцна немало разлика по однос на козметичките ефекти пријавени од пациентите помеѓу двете групи.

Уште една проспективна клиничка студија публикувана во 2025 година од страна на Magdi и соработниците (65) не потврдува статистичка разлика во степенот на изразеност на радиодерматитис кај пациентите рандомизирани помеѓу ултрахипофракционираниот (27 Gy/5 fx) и хипофракционираниот режим на радиотерапија. Болката во ирадираната дојка била статистички пониска во групата со УХФ радиотерапија на крајот од третманот, додека на евалуацијата по 1 месец оваа статистичка разлика не била задржана.

Во регионот, како што е и претходно споменато, достапни се публикации единствено од Институтот за онкологија во Војводина, Сремска Каменица (49), кои во периодот на пандемијата на ковид-19, од март до јули 2020 година, рандомизирале 60 пациенти за хипофракционирана радиотерапија 40,5 Gy/ 15 фракции или ултрахипофракциониран режим со 26 Gy преку 5 фракции. Акутна кожна токсичност градус 1 без статистички сигнификантна разлика била нотирана на 45,5 % и 45,5 % ($p=0,18$) од пациентите, додека градус 2 радиодерматитис бил почесто присутен во групата со УХФ радиотерапија 18,5 % наспроти 3 % во групата со ХФ радиотерапија ($p=0,04$). Во ова истражување дополнително биле пријавувани и доцните кожни несакани ефекти. Преваленцата на нивното појавување, иако била почеста во групата со УХФ радиотерапија (33,3 % наспроти 18,2 %), не се покажала статистички значајна ($p=0,18$). Во моментот овој институт го користи

ултрахипофракционираниот режим како стандарден кај пациентки по презервирачки оперативен третман, со карцином на дојка, над 50 години, кај кој не е потребен понатамошен радиотераписки буст.

Споредено со другите клинички студии наведени во табела 36, а подетално објаснети во текстот погоре, податоците од нашата студија покажуваат повисока инциденца на радиодерматитис градус 1 (82,5 %). Стапките на појава на радиодерматитис градус 2 и отсуството на кожна токсичност градус 3 или повисока се во согласност со податоците од преостанатите студии. Иако оценувањето на кожната токсичност е во согласност со стандардизираните системи за оценување, се смета дека субјективната процена сепак создава одредени разлики. Ова особено се однесува на термините „блед еритем“ или „умерена десквамација“. Во нашата студија, според податоците од двете групи, се забележува тенденција за почесто назначување на градус 1 радиодерматитис отколку градус 0 или нема радиодерматит.

Како што е покажано на табела 36, различни клинички студии користат различни системи за процена на кожната токсичност. Дури и во анализата на FAST Forward, едната подгрупа ги користи RTOG, додека втората CTCAE критериумите. Ваквата неконзистентност ја комплицира споредбата помеѓу студиите и ја намалува рационалноста за директна евалуација помеѓу нив. Во 2024 година интернационален мултидисциплинарен консензус поддржан од ESTRO (70) ги потенцира есенцијалните услови за публикување податоци поврзани со радиотераписки клинички истражувања. Според тоа, препорачано е користењето на петтата верзија на CTCAE системот.

Податоци од Институтот Curie (72) од 255 пациенти лекувани според FAST forward протоколот беа објавени на крајот од 2025 година. Во оваа публикација авторите истакнуваат многу важен феномен на одложена акутна токсичност која се среќава кај пациентите лекувани со УХФ радиотерапија и која вообичаено се манифестира 4-8 недели по завршениот третман. Со тоа се истакнува важноста за рутински контролен преглед еден месец по завршената радиотерапија. Во нашата клиничка студија беше направена контрола кај 39 пациенти од испитуваната група за одложени акутни кожни несакани реакции 4 недели по завршениот третман и кај ниеден од нив не беа нотирани промени. Важно е да се напомене дека контролната група е следена по завршувањето на третманот и 3 месеци подоцна, а испитуваната - по завршувањето на третманот, 4 недели и 3 месеци по завршувањето на третманот. Поради тоа, се јавува асиметричното следење на пациентите помеѓу двете групи и податоците добиени од УХФ групата на евалуацијата од 4 недели немаат компаратор.

5.3. Економска исплатливост (кост-бенефит) на ултрахипофракционираната радиотерапија

Ултрахипофракционираните режими на ирадијација добиваат сè поголемо внимание и важност во денешницата. Сè помногубројните студии го потврдуваат зголемениот интерес за присвојување на овој начин на фракционирање при постоперативна радиотерапија кај ран рак на дојка, вклучително и во услови кога е потребна ирадијација на лимфните јазли и/или користење дополнителна радиотераписка доза на туморското лежиште. Резултатите од овие студии, вклучително и од нашата, не само што ја потврдуваат клиничката ефикасност и безбедност на ултрахипофракционираната радиотерапија, туку отвораат и значајни прашања поврзани со нејзината економска исплатливост. Намалувањето на бројот на фракции директно се одразува врз редукцијата на трошоците поврзани со користење на радиотераписката опрема, ангажман на медицинскиот персонал и оперативни капацитети. Дополнително, тоа и индиректно се одразува преку придобивките за пациентите, како што се намалени болнички денови или трошоци за транспорт, помало отсуство од работа и поголем комфор. Busschaert и соработниците (71), со примена на модели на time-driven activity-based costing (TD-ABC), односно директна симулација, ги споредиле ултрахипофракционираниот, хипофракционираниот и конвенционално фракционираниот режим на радиотерапија. Резултатите од оваа студија покажале дека ХФ/УХФ радиотерапија овозможува зголемен проток на пациенти и скратување на листите на чекање. Намалување на ресурсната оптовареност и трошоците, според оваа студија, сепак се бележи само кај радиотераписки центри со намален капацитет и во услови кога рефундирањето се врши по целосен третман, а не по број на фракции. Имплементацијата на УХФ радиотерапија бара внимателно планирање и строго почитување на дозиметриските ограничувања на органите од ризик, со цел да се обезбеди долгорочна безбедност и да се избегнат потенцијалните трошоци поврзани со третман на доцни компликации.

5.4 Предности и ограничувања на истражувањето

Главните предности на нашето клиничко истражување произлегуваат од имплементацијата на ултрахипофракционираната радиотерапија кај пациенти со карцином на дојка во Р. Северна Македонија. Преку него се добиени “real-world” податоци за регионов кои се особено значајни во периоди на промена на протоколите за работа. Ограничените податоци од Југоисточна Европа за УХФ радиотерапија дополнително ја потенцираат вредноста на актуелната клиничка студија. Особено се важни податоците добиени од дозиметриската евалуација поради ограничена достапна литература на оваа тема. Проспективниот дизајн на

испитуваната група овозможува високо ниво на конзистентност на евидентирање на несаканите ефекти, особено имајќи предвид дека следењето беше спроведено од страна на еден истражувач.

Сепак, при интерпретацијата на резултатите неопходно е да се земат предвид и одредени ограничувања во ова истражување. Во нив можеме да ги вклучиме уницентричниот дизајн на студијата, умерено големиот примерок на испитаници, евалуацијата на препишаната доза во услови на слободно дишење и отсуството на иницијална дерматолошка процена пред започнување на радиотерапијата. Ретроспективниот дизајн на контролната група е уште еден недостаток со кој се соочува нашето истражување, со тоа што е вредно да се спомене дека 50 % од пациентите во оваа група претходно беа вклучени како испитувана група во истражувањето на Лазарова Е. (22). Овие фактори потенцијално можат да влијаат врз унифицирањето и интерпретацијата на добиените резултати.

ЗАКЛУЧОЦИ

Хипофракционираната постоперативна радиотерапија на дојка е веќе докажана стандардна терапија кај пациенти со ран карцином на дојка. Студиите што го испитувале овој начин на фракционирање значајно придонесоа за продлабочување на разбирањето на радиобиолошкиот ефект на радиотерапијата кај карциномот на дојка и создадоа цврста подлога за понатамошна ескалација на дневната доза и намалување на бројот на фракции. Резултатите од големата клиничка студија FAST Forward која ја испитуваше ултрахипофракционираната радиотерапија (5 фракции во текот на една недела) го поддржаа воведувањето на овој режим на фракционирање во третманот на ран карцином на дојка.

Во нашата држава техниката на хипофракционирано зрачење беше анализирана уште во 2021 година во рамките на докторската дисертација на Лазарева Е. (22), по што во согласност со современите светски трендови, таа е прифатена за стандард во секојдневната клиничка практика. Спроведувањето на клиничката студија со ултрахипофракциониран режим кај селектирани пациенти со ран рак на дојка претставува логично продолжение и понатамошно унапредување на претходното истражување на Лазарева (22), како и на самата терапевтска техника.

Во ова клиничко истражување беше поставена хипотеза дека постоперативната елективна ултрахипофракционирана радиотерапија на дојка (5 фракции во текот на една недела) не е инфериорна во однос на ефикасност и безбедност како и хипофракционираната радиотерапија (15 фракции во текот на 3 недели) кај пациенти со ран карцином на дојка третирани со презервирачки оперативен зафат. Со таа цел беа вклучени 80 пациенти со ран канцер на дојка постоперативно лекувани на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија (УКРО) во Скопје по претходно реализирана поштедителна хируршка интервенција. Селектираните пациенти, по претходно дефинирани вклучувачки и исклучувачки критериуми, беа поделени во две групи: испитувана група (проспективна), кај кои адјувантната постоперативна радиотерапија се спроведе ултрахипофракционирано (5 фракции/една недела/тотална туморска доза 26 Gy) и контролната група (ретроспективна) која се состои од пациенти кај кои била спроведена постоперативната хипофракционирана радиотерапија (15-16 фракции/3 недели/ тотална доза од 40,5-42,4 Gy).

Резултатите од статистичката анализа и споредба на карактеристиките на пациентите, карактеристиките на туморот, дозиметриските податоци од целните волумени и органите од ризик, како и од евалуацијата на акутната кожна токсичност покажаа дека:

- Пациентите во двете групи се хомогени и меѓусебно компарабилни. Статистичка разлика по однос на возраст, локализација на канцерот, големина на дојка, ВМІ и коморбидитетот дијабетес мелитус, како и во однос на дополнителната

администрирана системска терапија (хемотерапија, хормонска терапија или таргет-терапија) не е најдена.

- Не се утврдија статистички значајни разлики ниту по однос на туморските карактеристики, вклучувајќи ги хистопатолошкиот тип, pN стадиумот, степенот на диференцираност на клетките, присуството на лимфоваскуларната инвазија и статусот на естрогенски, прогестеронски или HER2 рецептори. Исклучок претставуваше големината на туморот, која беше статистички сигнификантно поголема во УХФ група, без притоа да се одрази врз pT стадиумот на болеста, каде што не се утврди значајна разлика.
- Компаративната анализа на дозиметриските параметри од целните волумени покажа статистички повисоки дози на PTV95% и Dmin%, а пониски дози за V105%, V107% и Dmax% во УХФ група, согласно поригорозните критериуми за препишаните параметри во оваа група.
- Компаративната анализа на дозиметриските параметри на срцето како орган од ризик покажа статистички повисока вредност на HeartVlimit%, а пониски вредности на Heart_mean(Gy) и Heart_mean(EQD2Gy) во УХФ група. Дозиметриските параметри на белите дробови: LungVlimitGy(%), Lung_mean(Gy) и Lung_mean(EQD2Gy) беа значајно пониски во испитуваната (УХФ) група.
- Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во степенот на изразеност акутни кожни несакани реакции помеѓу двете групи и во ниту една од групите не беа нотирани сериозни акутни несакани кожни реакции (градус 3).

Согласно добиените резултати, истражувањето ја потврди поставената работна хипотеза и ја потврди безбедноста на ултрахипофракционираната радиотерапија, како по однос на акутната токсичност така и по однос на изводливоста во услови на зголемени дозиметриски рестрикции, кај селектирани пациенти со ран рак на дојка. Притоа скратувањето на времето на лекување се очекува дека ќе овозможи поголем комфор кај пациентите споредено со стандардниот (хипофракционирана радиотерапија) начин на третман. Воведувањето на ултрахипофракционирана радиотерапија на дојка се очекува дополнително да резултира и со заштеда на ресурси и финансии.

РЕФЕРЕНЦИИ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020 Aug;8(8):e1027-e1037. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30215-1. PMID: 32710860.
3. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Gralow JR, Cardoso F, Siesling S, Soerjomataram I. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022 Dec;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36084384; PMCID: PMC9465273.
4. Institute of Public Health of the Republic of North Macedonia. (2024). *Извештај за Националниот регистар за рак во Република Северна Македонија, 2014–2023*.
5. Alain Fourquet, Kim Cao, Pierre Loap, Youlia Kirova. History and innovation: radiation therapy and breast cancer. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*. 2025;11(1):62-67. doi:10.1684/ito.2025.491
6. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848. PMID: 24656685; PMCID: PMC5015598.
7. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, Hanson WF, Wong A. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer*. 1980 Jul 1;46(1):1-13. doi: 10.1002/1097-0142(19800701)46:1<1::aid-cnrc2820460102>3.0.co;2-3. PMID: 6992972.
8. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 May 27;13(6):960. doi: 10.3390/genes13060960. PMID: 35741721; PMCID: PMC9222657.
9. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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 Oct 17;347(16):1233-41. doi: 10.1056/NEJMoa022152. PMID: 12393820.
10. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227-32. doi: 10.1056/NEJMoa020989. PMID: 12393819.
11. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2615. Epub 2013 May 20. PMID: 23690420; PMCID: PMC3691356.
12. Kunkler, Ian H. and Williams, Linda J. and Jack, Wilma J.L. and Cameron, David A. and Dixon, J. Michael. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 388;7: 585-59. 2023 Feb. doi:10.1056/NEJMoa2207586

13. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, Mouridsen HT. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol.* 2008;47(4):672-81. doi: 10.1080/02841860801971439. PMID: 18465335.
14. Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, Benhamou E, Bretel JJ, Pellae-Cosset B, Marin JL, Petit JY, Contesso G, Sarrazin D. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982). IGR Breast Cancer Group. *Cancer.* 1995 Dec 1;76(11):2260-5. doi: 10.1002/1097-0142(19951201)76:11<2260::aid-cnrcr2820761113>3.0.co;2-d. PMID: 8635030.
15. Yarnold J. Changes in radiotherapy fractionation-breast cancer. *Br J Radiol.* 2019 Jan;92(1093):20170849. doi: 10.1259/bjr.20170849. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29345152; PMCID: PMC6330077.
16. Withers HR, Thames HD Jr, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol.* 1983 Nov;1(2):187-91. doi: 10.1016/s0167-8140(83)80021-8. PMID: 6680223.
17. Boyages J, Baker L. Evolution of radiotherapy techniques in breast conservation treatment. *Gland Surg.* 2018 Dec;7(6):576-595. doi: 10.21037/gs.2018.11.10. PMID: 30687630; PMCID: PMC6323255.
18. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989 Aug;62(740):679-94. doi: 10.1259/0007-1285-62-740-679. PMID: 2670032.
19. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086-1094. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055415
20. START Trialists' Group; Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008 Apr;9(4):331-41. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70077-9. Epub 2008 Mar 19. PMID: 18356109; PMCID: PMC2323709
21. START Trialists' Group; Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar 29;371(9618):1098-107. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7. Epub 2008 Mar 19. PMID: 18355913; PMCID: PMC2277488.
22. Докторска дисертација. Лазарева. Е. Хипофракционирана наспроти конвенционално фракционирана радиотерапија кај пациенти со рак на дојка и презервирачки оперативен зафат. 2021 Јули
23. FAST Trialists group; Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, Bloomfield D, Bowen J, Brunt AM, Donovan E, Emson M, Goodman A, Harnett A, Haviland JS, Kaggwa R, Morden JP, Robinson A, Simmons S, Stewart A, Sydenham MA, Syndikus I, Tremlett J, Tsang Y, Wheatley D, Venables K, Yarnold JR. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):93-100. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.026. PMID: 21752481.
24. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, Barrett-Lee P, Bliss P, Bloomfield D, Bowen J, Donovan E, Goodman A, Harnett A, Hogg M, Kumar S, Passant H, Quigley M, Sherwin L, Stewart A,

- Syndikus I, Tremlett J, Tsang Y, Venables K, Wheatley D, Bliss JM, Yarnold JR. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3261-3272. doi: 10.1200/JCO.19.02750. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663119; PMCID: PMC7526720.
25. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, Chan C, Churn M, Cleator S, Coles CE, Goodman A, Harnett A, Hopwood P, Kirby AM, Kirwan CC, Morris C, Nabi Z, Sawyer E, Somaiah N, Stones L, Syndikus I, Bliss JM, Yarnold JR; FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1613-1626. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32580883; PMCID: PMC7262592.
26. Whelan TJ, Smith S, Parpia S, Fyles AW, Bane A, Liu FF, Rakovitch E, Chang L, Stevens C, Bowen J, Provencher S, Théberge V, Mulligan AM, Kos Z, Akra MA, Voduc KD, Hijal T, Dayes IS, Pond G, Wright JR, Nielsen TO, Levine MN; LUMINA Study Investigators. Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 17;389(7):612-619. doi: 10.1056/NEJMoa2302344. PMID: 37585627.
27. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2207586. PMID: 36791159.
28. Brunt AM, Cafferty FH, Kirby AM, Patel J, Sydenham MA, Haviland JS, Griffin S, Chivardi C, Fleming H, Coles CE, Bloomfield DJ, Chan C, Cleator S, Goodman A, Griffin CL, Kirwan CC, Nabi Z, Sawyer E, Somaiah N, Syndikus I, Venables K, Wheatley DA, Yarnold JR, Bliss JM. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 10-year efficacy and late normal tissue effects from a multicentre, open-label, non-inferiority, phase 3, randomised controlled trial and 5-year efficacy results from a randomised axillary substudy. *Lancet Oncol*. 2026 Jun;27(6):686-698. doi: 10.1016/S1470-2045(26)00076-8. Epub 2026 May 14. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2026 Sep;27(9):e404. doi: 10.1016/S1470-2045(26)00403-1. PMID: 42134381.29. Tutt A, Yarnold J. Radiobiology of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Apr;18(3):166-78. doi: 10.1016/j.clon.2005.11.011. PMID: 16605047.
30. 13. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):282-8. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.010. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21367477.
31. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, Kok HP. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*. 2018 May 16;13(1):96. doi: 10.1186/s13014-018-1040-z. PMID: 29769103; PMCID: PMC5956964.
32. Brand DH, Kirby AM, Yarnold JR, Somaiah N. How Low Can You Go? The Radiobiology of Hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022 May;34(5):280-287. doi: 10.1016/j.clon.2022.02.009. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35260319.
33. Kouloulas, V. E., & Zygogianni, A. G. (2016). Hypofractionated radiotherapy for breast cancer: too fast or too much? *Translational Cancer Research*, 5(S4), S688–S693. <https://doi.org/10.21037/tcr.2016.10.13>
34. Bentzen SM, Dörr W, Gahbauer R, Howell RW, Joiner MC, Jones B, Jones DT, van der Kogel AJ, Wambersie A, Whitmore G. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology--terminology, quantities and units. *Radiother Oncol*. 2012 Nov;105(2):266-8. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.006. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23157980.
35. Kurtz JM. The clinical radiobiology of breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005 Apr;75(1):6-8. doi: 10.1016/j.radonc.2005.03.017. Epub 2005 Apr 18. PMID: 15878094.
36. Joiner, M.C., & van der Kogel, A.J. (Eds.). (2018). *Basic Clinical Radiobiology* (5th ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429490606>

37. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004 Jan-Feb;2(1):21-32; discussion 35-6. PMID: 15330370
38. Wei J, Meng L, Hou X, Qu C, Wang B, Xin Y, Jiang X. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018 Dec 21;11:167-177. doi: 10.2147/CMAR.S188655. PMID: 30613164; PMCID: PMC6306060.
39. Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2011 Mar;11(3):213-20. doi: 10.1038/nri2936. PMID: 21350580.
40. Rube, C.E.; Freyter, B.M.; Tewary, G.; Roemer, K.; Hecht, M.; Rube, C. Radiation Dermatitis: Radiation-Induced Effects on the Structural and Immunological Barrier Function of the Epidermis. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 3320. <https://doi.org/10.3390/ijms25063320>
41. Stewart FA, Dörr W. Milestones in normal tissue radiation biology over the past 50 years: from clonogenic cell survival to cytokine networks and back to stem cell recovery. *Int J Radiat Biol.* 2009 Jul;85(7):574-86. doi: 10.1080/09553000902985136. PMID: 19557600.
42. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017 May 5;9:313-323. doi: 10.2147/BCTT.S109763. PMID: 28503074; PMCID: PMC5426474.
43. Susan M North, Tania A Banks, CHAPTER 7 - Principles of radiation oncology, Editor(s): Susan M North, Tania A Banks, *Small Animal Oncology*, W.B. Saunders, 2009, Pages 45-53, ISBN 9780702028007, <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-2800-7.00011-X>
44. Ratosa I, Jenko A, Oblak I. Breast size impact on adjuvant radiotherapy adverse effects and dose parameters in treatment planning. *Radiol Oncol.* 2018 Aug 2;52(3):233-244. doi: 10.2478/raon-2018-0026. PMID: 30210048; PMCID: PMC6137355.
45. Xie Y, Wang Q, Hu T, Chen R, Wang J, Chang H, Cheng J. Risk Factors Related to Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients After Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Nov 29;11:738851. doi: 10.3389/fonc.2021.738851. PMID:34912704; PMCID: PMC8667470
46. Holch P, Henry AM, Davidson S, Gilbert A, Routledge J, Shearsmith L, Franks K, Ingleson E, Albutt A, Velikova G. Acute and Late Adverse Events Associated With Radical Radiation Therapy Prostate Cancer Treatment: A Systematic Review of Clinician and Patient Toxicity Reporting in Randomized Controlled Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Mar 1;97(3):495-510. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.008. Epub 2016 Nov 18. PMID: 28126299.
47. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2023 Nov. (Health Technology Assessment, No. 27.25.) Chapter 2, Methods. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597557/>
48. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825. PMID: 23484825.
49. Ivanov O, Milovančev A, Petrović B, Prvulović Bunović N, Ličina J, Bojović M, Koprivica I, Rakin M, Marjanović M, Ivanov D, Lalić N. Ultra-Hypofractionated vs. Moderate Fractionated Whole Breast Three Dimensional Conformal

Radiotherapy during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 30;58(6):745. doi: 10.3390/medicina58060745. PMID: 35744008; PMCID: PMC9231223.

50. I. Ratosa, A. Montero, R. Ciervide, B. Alvarez, M. Garcia Aranda, J. Valero Albarrán, X. Chen, M. Lopez, D. Zucca, O. Hernando, E. Sanchez, M.A. de la Casa, R. Alonso, P. Fernandez Leton, C. Rubio, Ultra-Hypofractionated One-Week Locoregional Radiation for Early Breast Cancer: Dose Distribution to Target Volumes and Organs-at-Risk, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, Volume 120, Issue 2, Supplement, 2024, Pages e329-e330, ISSN 0360-3016, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.07.726>.

51. Oonsiri P, Nantavithya C, Lertbutsayanukul C, Sarsithithum T, Vimolnoch M, Tawonwong T, Saksornchai K. Dosimetric evaluation of photons versus protons in postmastectomy planning for ultrahypofractionated breast radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2022 Jan 29;17(1):20. doi: 10.1186/s13014-022-01992-w. PMID: 35093111; PMCID: PMC8799967.

52. Kiesl S, Düsberg M, Behzadi ST, Moser R, Nano J, Huber T, Klein E, Kiechle M, Bernhardt D, Combs SE, Borm KJ. The impact of fractionation on secondary malignancies in postoperative breast cancer irradiation. *Breast*. 2024 Dec;78:103819. doi: 10.1016/j.breast.2024.103819. Epub 2024 Oct 5. PMID: 39378777; PMCID: PMC11493196.

53. Schneider U, Sumila M, Robotka J. Site-specific dose-response relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Theor Biol Med Model*. 2011 Jul 26;8:27. doi: 10.1186/1742-4682-8-27. PMID: 21791103; PMCID: PMC3161945.

54. De Rose F, Carmen De Santis M, Lucidi S, Ray Colciago R, Marino L, Cucciarelli F, La Rocca E, Di Pressa F, Lohr F, Vanoni V, Meduri B. Dose constraints in breast cancer radiotherapy. A critical review. *Radiother Oncol*. 2025 Jan;202:110591. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110591. Epub 2024 Oct 19. PMID: 39427931.

55. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, Yarnold JR. Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Jul;33(7):430-439. doi: 10.1016/j.clon.2021.04.016. Epub 2021 May 19. PMID: 34023185.

56. National Comprehensive Cancer Network. (2025). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): Breast cancer* (Version 3.2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

57. The Royal College of Radiologists. *Radiotherapy dose fractionation, third edition: breast cancer*. London: The Royal College of Radiologists; 2019.

58. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, Offersen BV, Aznar MC, Belka C, Brunt AM, Dicuonzo S, Franco P, Krause M, MacKenzie M, Marinko T, Marrazzo L, Ratosa I, Scholten A, Senkus E, Stobart H, Poortmans P, Coles CE. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):e21-e31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00539-8. PMID: 34973228.

59. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.

60. Van Hulle H, Vakaet V, Monten C, Deseyne P, Schoepen M, Colman C, Paelinck L, Van Greveling A, Post G, Speleers B, Vandecasteele K, Mareel M, De Neve W, Veldeman L. Acute toxicity and health-related quality of life after accelerated whole breast irradiation in 5 fractions with simultaneous integrated boost. *Breast*. 2021 Feb;55:105-111. doi: 10.1016/j.breast.2020.12.009. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33401157; PMCID: PMC7785945.
61. Chakraborty S, Chatterjee S; Hyport Adjuvant Author Group. HYPOR adjuvant acute toxicity and patient dosimetry quality assurance results - Interim analysis. *Radiother Oncol*. 2022 Sep;174:59-68. doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.003. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35817323.
62. Dzhugashvili M, Serradilla A, Fernández-Ibiza J, García G, Malinochka KM, Torres L, Seral A, Begara J, Gonsalves D, Troca JJC, Poortmans P, Couñago F, López E. Ultrahypofractionation and Simultaneous Integrated Boost in Breast Cancer: Early Side Effects Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025 Jun 1;122(2):241-248. doi: 10.1016/j.ijrobp.2025.02.003. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40072398.
63. Calvo Tudela A, García Anaya MJ, Segado Guillot S, Martín Romero N, Lorca Ocón MJ, Medina Carmona JA, Gómez-Millán J, García Ríos I. Ultrahypofractionation in postoperative radiotherapy for breast cancer: A single-institution retrospective cohort series. *Cancer Med*. 2024 Jul;13(13):e7367. doi: 10.1002/cam4.7367. PMID: 38970300; PMCID: PMC11226724.
64. Laughlin BS, Corbin KS, Toesca DAS, Thorpe CS, Golafshar MA, Pockaj B, Cronin P, McGee LA, Halyard MY, Mutter RW, Keole SR, Park SS, Shumway DA, Vern-Gross TZ, Vallow L, Wong WW, DeWees TA, Vargas CE. Physician- and Patient-Reported Outcomes of the MC1635 Phase 3 Trial of Ultrahypofractionated Versus Moderately Hypofractionated Adjuvant Radiation Therapy After Breast-Conserving Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024 Mar 15;118(4):1049-1059. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.10.018. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37914139.
65. Magdy A, Sadaka E, Abd El Ghani R, Ahmed T. Acute toxicity outcomes in Egyptian early-stage breast cancer: ultra-hypofractionated versus hypofractionated radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2025 May 3;37(1):34. doi: 10.1186/s43046-025-00280-4. PMID: 40317392.
66. Sigaudi V, Zannetti M, Ferrara E, Manfreda I, Mones E, Loi G, Krengli M, Franco P. Ultra-Hypofractionation for Whole-Breast Irradiation in Early Breast Cancer: Interim Analysis of a Prospective Study. *Biomedicines*. 2022 Oct 13;10(10):2568. doi: 10.3390/biomedicines10102568. PMID: 36289830; PMCID: PMC9599048.
67. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C. PMID: 7713792.
68. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, Coles C, Goodman A, Bahl A, Churn M, Zotova R, Sydenham M, Griffin CL, Morden JP, Bliss JM; FAST-Forward Trial Management Group. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol*. 2016 Jul;120(1):114-8. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.027. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27046390; PMCID: PMC4998960.
69. Ratosa I, Montero A, Ciervide R, Alvarez B, García-Aranda M, Valero J, Chen-Zhao X, Lopez M, Zucca D, Hernando O, Sánchez E, de la Casa MA, Alonso R, Fernandez-Leton P, Rubio C. Ultra-hypofractionated one-week locoregional radiotherapy for patients with early breast cancer: Acute toxicity results. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2024 Mar 13;46:100764. doi: 10.1016/j.ctro.2024.100764. PMID: 38516338; PMCID: PMC10955656.
70. Kaidar-Person O, Meattini I, Boersma LJ, Becherini C, Cortes J, Curigliano G, de Azambuja E, Harbeck N, Rugo HS, Del Mastro L, Gennari A, Isacke CM, Vestmø Maraldo M, Marangoni E, Nader Marta G, Mjaaland I, Salvestrini

V, Spanic T, Visani L, Morandi A, Lambertini M, Livi L, Coles CE, Poortmans P, Offersen BV. Essential requirements for reporting radiation therapy in breast cancer clinical trials: An international multi-disciplinary consensus endorsed by the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO). *Radiother Oncol.* 2024 Jun;195:110060. doi: 10.1016/j.radonc.2023.110060. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38122852.

71. Busschaert SL, Kimpe E, Barbé K, De Ridder M, Putman K. Introduction of ultra-hypofractionation in breast cancer: Implications for costs and resource use. *Radiother Oncol.* 2024 Jan;190:110010. doi: 10.1016/j.radonc.2023.110010. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37956888.

72. Bouziane J, Loap P, Allali S, Cao K, Fourquet A, Kirova Y. Ultra hypofractionated breast radiotherapy according to the Fast-Forward scheme: Excellent early tolerance or delayed skin reactions? Real life experience. *Cancer Radiother.* 2025 Apr;29(2):104612. doi: 10.1016/j.canrad.2025.104612. Epub 2025 Apr 17. PMID: 40250038.