

Для цитирования: Афонин Г.В., Гулидов И.А., Рагулин Ю.А., Бекетов Е.Е., Гамаюнов С.В., Жариков А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анализ безопасности проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного гипофракционирования больным раком молочной железы I–IIIА стадии. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 25–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-25-33.

For citation: Afonin G. V., Gulidov I. A., Ragulin Y. A., Beketov E. E., Gamayunov S. V., Zharikov A. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Analysis of safety of postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy for patients with stage I–IIIА breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 25–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-25-33.

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ УСКОРЕННОГО ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–IIIА СТАДИИ

Г.В. Афонин¹, И.А. Гулидов¹, Ю.А. Рагулин¹, Е.Е. Бекетов¹, С.В. Гамаюнов¹,
А.А. Жариков¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
г. Обнинск, Россия¹

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Минздрава России, г. Обнинск, Россия²

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4²

Аннотация

Цель исследования – сравнительный анализ безопасности проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного гипофракционирования больным раком молочной железы I–IIIА стадии. **Материал и методы.** Материалом исследования послужили данные обследования и лечения 316 пациенток с диагнозом рак молочной железы I–IIIА стадий, получавших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2018 г. Послеоперационный курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования до СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 Гр облучения получили 223 пациентки. Лучевая терапия в контрольной группе проводилась в конвенциональном режиме: РОД 2 Гр до СОД 50 Гр (n=93). Оценка качества жизни пациенток проведена при помощи опросника EQ-5D, состоящего из 2 страниц: описательная часть и визуально-аналоговая шкала (EQ VAS). **Результаты.** Установлено, что частота возникновения отека верхней конечности не зависит от режима фракционирования. Данное осложнение встречается чаще при облучении подмышечной области (в 37 % случаев) и при выполнении радикальной мастэктомии (в 17 % случаев). Качество жизни пациенток, оцененное при помощи опросника EQ-5D, не отличалось в исследуемых группах. **Заключение.** Послеоперационная лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 Гр является безопасной методикой и может применяться как после органосохраняющих операций, так и после радикальных мастэктомий. Использование данной методики является предпочтительным по сравнению с конвенциональным режимом ввиду сокращения сроков лечения при сопоставимых показателях качества жизни. Облучение подмышечной области достоверно увеличивает риск возникновения лимфедемы верхней конечности.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы, лучевая терапия, качество жизни, лучевые осложнения, лимфедема.

ANALYSIS OF SAFETY OF POSTOPERATIVE ACCELERATED HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH STAGE I–IIIA BREAST CANCER

G.V. Afonin¹, I.A. Gulidov¹, Y.A. Ragulin¹, E.E. Beketov¹, S.V. Gamayunov¹,
A.A. Zharikov¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹

4, Korolev Street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia. E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru¹

National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation²

4, Korolev Street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia²

Abstract

Aim: to conduct a comparative analysis of the safety of postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy for patients with stage I–IIIA breast cancer. **Material and Methods.** From 2013 to 2017, 316 patients with stage I–IIIA breast cancer were treated at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center. Postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy at a single daily dose of 2.7 Gy to a total dose of 40.5 Gy was given to 223 patients. The control group patients received the conventional radiation therapy at 2 Gy per fraction to a total dose of 50 Gy (n=93). The quality of life of patients was evaluated using the questionnaire EQ-5D consisting of descriptive part and a visual analogue scale (EQ VAS). **Results.** The frequency of edema of the upper limb did not depend on the fractionation regimen. This complication occurred more often in cases with axillary radiotherapy (p<0.01) and in cases with radical mastectomy. No difference in the quality of life between the patient groups was found. **Conclusion.** Postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy at 2.7 Gy per fraction to a total dose of 40.5 Gy is safe and can be used after both organ-sparing surgery and radical mastectomy. This radiotherapy regimen is more preferable than the conventional one due to the reduced treatment time. Axillary radiotherapy significantly increases the risk of lymphedema of the upper limb.

Key words: breast cancer, radiation therapy, quality of life, radiation-induced complications, lymphedema.

Введение

На протяжении многих лет рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний как в мире, так и в России [1]. Несмотря на современные достижения лекарственной терапии и совершенствование хирургических подходов, лучевая терапия остается важнейшим компонентом мультидисциплинарного подхода в лечении данной патологии. В настоящее время все больший интерес вызывают режимы ускоренного гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии. Методика характеризуется уменьшением срока проводимого лучевого лечения за счет увеличения дневных разовых очаговых доз облучения. По данным зарубежных и отечественных авторов, режимы гипофракционирования не уступают конвенциональному по показателям безопасности и онкологической эффективности [2, 3].

Проведение комбинированного лечения рака молочной железы зачастую сопровождается ранними и поздними лучевыми осложнениями. Их лечение представляет особую сложность для клиницистов и не всегда приводит к достижению удовлетворительных результатов. Одним из наиболее часто встречающихся осложнений комбинированного лечения РМЖ является отек верхней

конечности. Его формированию способствуют несколько факторов. По мнению одних авторов, это в первую очередь травма, связанная с хирургическим лечением. Их данные свидетельствуют о том, что количество удаленных лимфоузлов влияет на формирование лимфатического отека [4, 5]. Другие исследования указывают на то, что риск возникновения лимфедемы является многофакторным и выше у пациенток с высоким индексом массы тела, получивших адьювантную лучевую терапию после обширных хирургических вмешательств и химиотерапевтического лечения [6–9]. Облучение подмышечных лимфоколлекторов также достоверно повышает частоту возникновения лимфатических отеков [10–11].

Полученные отдаленные результаты облучения лимфоколлекторов в режиме гипофракционирования исследований START-A и START-B демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в частоте лучевых осложнений в исследуемых группах. Лишь в группе с режимом 13 фракций по 3,3 Гр частота побочных эффектов была выше по сравнению с конвенциональным режимом [12].

Еще одним значимым фактором при формировании плана лечения данной категории больных является качество жизни. Современные возможности

медицины позволяют пациенту получить эффективное лечение, добиться стойкой ремиссии, а зачастую и полного излечения заболевания. Качество жизни должно быть на высоком уровне в процессе всего времени лечения и сохраняться после его завершения. В свою очередь, оценка данного показателя – актуальная и сложная задача и не всегда достоверно отображает состояние пациента. Однако существует ряд научных работ по изучению качества жизни больных раком молочной железы, получивших послеоперационную лучевую терапию. В международной практике с данной целью используются несколько видов опросников. Наиболее популярные из них EQ-5D и EORTC-QLQ-BR23. Опросники могут быть применены для оценки качества жизни пациенток, получивших послеоперационную лучевую терапию как на ранней стадии заболевания после проведенного органосохраняющего лечения [13], так и у пациенток, получивших лучевую терапию после мастэктомии [14].

Целью исследования явился анализ частоты поздних лучевых осложнений в зависимости от режима фракционирования и объема хирургического лечения, а также оценка качества жизни больных РМЖ.

Материал и методы

Материалом исследования послужили данные обследования и лечения 316 пациенток с РМЖ I–IIIА стадий, получавших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2018 г. Распространенность опухолевого процесса оценивали по данным осмотра, пальпации, маммографии, ультразвукового исследования. Во всех случаях диагноз подтвержден морфологически, проведено иммуногистохимическое исследование и определен молекулярный подтип опухоли. Для исключения отдаленных метастазов всем больным проводилась рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза. По показаниям выполнялось дополнительное обследование: ПЭТ/КТ, МРТ, СКТ. Опухолевый процесс стадировали по международной классификации TNM (7-е издание, 2010 г.).

Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии (РМЭ) с сохранением малой и большой грудной мышц получили 115 пациенток, органосохраняющее хирургическое лечение (ра-

Таблица 1/Table 1

**Распределение РМЖ по молекулярному типу в группах
Distribution of molecular subtypes of breast in both groups**

Режим лучевой терапии/ Radiotherapy regimen	Молекулярный тип РМЖ/Molecular type of BC					Всего/ Total
	Люминаль- ный А/ Luminal A	Люминальный В/ Luminal B		Her2+	Трижды- негативный/ Triple-nega- tive	
		Her2-	Her2+			
РОД 2 Гр, СОД 50 Гр/ 2 Gy per fraction, 50 Gy total dose	51 (54,8 %)	16 (17,2 %)	20 (21,5 %)	2 (2,2 %)	4 (4,3 %)	93
РОД 2,7 Гр, СОД 40,5 Гр/ 2.7 Gy per fraction, 40.5 Gy total dose	103 (46,2 %)	52 (23,3 %)	26 (11,7 %)	9 (4 %)	33 (14,8 %)	223
Итого/Total	154 (48,7 %)	68 (21,5 %)	46 (14,6 %)	11 (3,5 %)	37 (11,7 %)	316

Таблица 2/Table 2

**Распределение больных РМЖ по стадии заболевания в группах
Distribution of patients with breast cancer by stage**

Режим лучевой терапии/ Radiotherapy regimen	Стадия заболевания/Tumor stage				Всего/ Total
	IA	IIA	IIIB	IIIA	
РОД 2 Гр, СОД 50 Гр/ 2 Gy per fraction, 50 Gy total dose	19 (20,4 %)	22 (23,7 %)	33 (35,5 %)	19 (20,4 %)	93
РОД 2,7 Гр, СОД 40,5 Гр/ 2.7 Gy per fraction, 40.5 Gy total dose	68 (30,5 %)	63 (28,2 %)	41 (18,4 %)	51 (22,9 %)	223
Итого/Total	87 (27,5 %)	85 (26,9 %)	74 (23,4 %)	70 (22,2 %)	316

Таблица 3/Table 3

Влияние вида хирургического лечения на формирование лимфедемы (для всех групп фракционирования)

Effect of the type of surgery on the development of lymphodema

Лимфедема/ Lymphodema	Количество пациентов/Number of patients		p
	PMЭ/Radical nastectomy	OCO/Organ-sparing surgery	
Нет/No	96 (83 %)	177 (94 %)	<0,01
Есть/Yes	19 (17 %)	11 (6 %)	

Таблица 4/Table 4

Влияние облучения подмышечной области на формирование лимфедемы

Effect of axillary radiotherapy on the development of lymphodema

Лимфедема/ Lymphodema	Количество пациентов/Number of patients		p
	Облучение аксиллярной области/ Axillary radiotherapy	Аксиллярная область не облучалась/ Axillary region was not treated	
Нет/No	24 (63 %)	261 (94 %)	<0,01
Есть/Yes	14 (37 %)	17 (6 %)	

дикальные резекции, онкопластические резекции) было выполнено 188 больным.

Послеоперационный курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования до СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 Гр получили 223 пациентки. Лучевая терапия в контрольной группе проводилась в конвенциональном режиме: РОД 2 Гр до СОД 50 Гр (n=93). Лучевое лечение в обеих группах проводилось 5 раз в неделю. Общая продолжительность лучевой терапии в исследуемой группе составила 15 рабочих дней, в контрольной группе на 10 рабочих дней больше. Обе группы сопоставимы по стадии заболевания, молекулярно-биологическому подтипу опухоли и объёму операций. В сравниваемых группах преобладал РМЖ люминального типа А (табл. 1, 2).

При проведении лучевой терапии использовались линейные ускорители электронов Philips SL-75 и SL-20. Стандартная подготовка включала в себя КТ-топометрию и дозиметрическое 2D-планирование лучевой терапии в системе «ROCS» для линейных ускорителей с энергией фотонов 6 МэВ. Лучевое воздействие на зоны регионарного метастазирования проводили в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями. Системная терапия проводилась согласно отечественным и международным рекомендациям с учетом молекулярного типа опухоли, возраста пациентки и стадии заболевания.

Оценка острых лучевых реакций выполнялась в соответствии с критериями СТСАЕ v.4.03 [15]. Поздние лучевые повреждения ранжировались по шкале LENT SOMA [16]. Ультразвуковое исследование выполнялось после клинической оценки состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки. Обследование проводилось на аппарате фирмы В-К Medical линейным датчиком с частотой 12 МГц. В процессе исследования использовался В ре-

жим для оценки структуры и эхогенности мягких тканей, а также режимы цветового и энергетического доплеровского картирования для изучения васкуляризации облученной зоны. При оценке ультразвуковой картины во внимание принимались следующие критерии: наличие или отсутствие фиброза, снижение секуляризации и утолщение кожи (рис. 1).

Оценка качества жизни пациенток проведена при помощи опросника EQ-5D, состоящего из 2 страниц: описательная часть и визуально-аналоговая шкала (EQ VAS). Описательная часть включает в себя оценку пяти характеристик: подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/

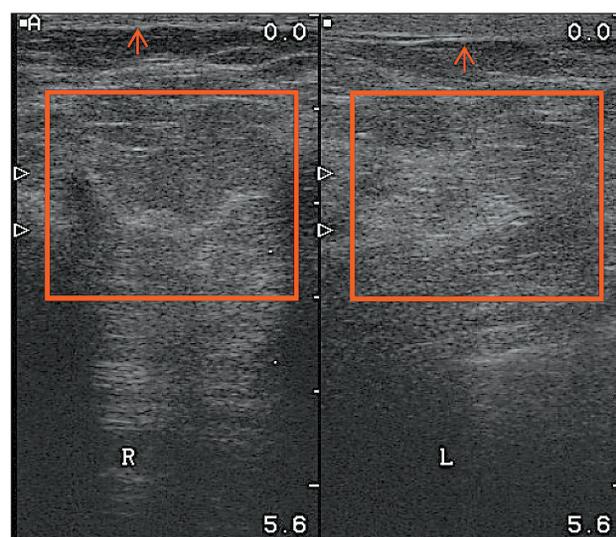


Рис. 1. УЗИ картина постлучевых изменений в левой молочной железе, утолщение кожи и выраженный фиброз в левой молочной железе

Fig. 1. Ultrasound image of post-radiation changes in the left breast. Skin thickening and severe fibrosis in the left breast

депрессия. Каждая категория имеет 5 уровней: нет проблем, незначительные проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы, крайне выраженные проблемы. Пациент самостоятельно заполняет опросник, делая отметку в ячейке с наиболее соответствующим описанием в каждой из 5 категорий. При последующей оценке каждая отметка переводится в цифровое выражение, где 1 – отсутствие проявления болезни, 5 – крайне тяжелая симптоматика. Визуально аналоговая шкала отражает самооценку здоровья респондента на 20-сантиметровой вертикальной шкале с отметками от 0 до 100 и надписями сверху: «лучшее состояние здоровья, которое можно себе представить» и внизу: «худшее состояние здоровья, которое можно себе представить». Пациенты ставят крестик на шкале, указывая оцениваемое ими состояние здоровья, а затем переносят полученное по шкале значение в квадрат. Эта информация используется для оценки состояния здоровья пациентов [17, 18].

Статистическая обработка проводилась при помощи общепринятых статистических методов: критерия χ^2 , точного критерия Фишера, парного критерия Стьюдента. Накопление, хранение и обработку информации проводили на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку про-

водили в программе SPSS версии 22. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нами были проанализированы случаи возникновения лимфедемы. Изучены факторы, повлиявшие на их возникновение. Полученные результаты указывают на то, что при выполнении РМЭ значимо увеличивается риск формирования отека верхней конечности ($p < 0,01$). Напротив, органосохраняющие операции (ОСО) оказались более безопасными в этом отношении (табл. 3). Частота развития лимфедемы при радикальных мастэктомиях составила 17 %, что в 2,8 раза выше, чем при ОСО – 6 %.

В свою очередь, режим фракционирования статистически достоверно не повлиял на формирование лимфатического отека верхней конечности. Данное осложнение в основной группе возникало в 8 % случаев, в контрольной – в 14 %. В 38 случаях проводилось облучение подмышечной области. У 14 пациенток в отдаленном периоде возник отек верхней конечности. В группе пациенток, которым не проводилось облучение аксиллярной области, в 17 из 278 случаев была отмечена лимфедема верхней конечности. Частота лимфедемы (табл. 4) в случае облучения подмышечной области со-

Таблица 5/Table 5

**Данные по прогнозируемой частоте проявления лимфедемы в зависимости от УЗИ-критериев
Predicted incidence of lymphedema depending on ultrasound criteria**

Критерий/ Criterion	Частота проявления лимфостазы/ Frequency of lymphostasis	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity
Фиброз/Fibrosis	25 %	93 %	45 %
Утолщение кожи/Skin thickening	30 %	83 %	62 %
Снижение васкуляризации/ Vascularization reduction	28 %	67 %	67 %

Таблица 6/Table 6

**Данные по индексу состояния EQ-5D-5L Crosswalk Index пациенток до и после лечения
The EQ-5D-5L Crosswalk Index values before and after treatment**

Критерий/ Criterion	2,7–40,5 Гр/ 2.7–40.5 Gy		2–50 Гр/ 2–50 Gy	
	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
Среднее значение, стандартное отклонение/ Mean, standard deviation	0,774 ± 0,082	0,782 ± 0,110	0,789 ± 0,061	0,795 ± 0,072
Доверительный интервал/ Confidence interval	0,750 ÷ 0,798	0,750 ÷ 0,798	0,768 ÷ 0,810	0,770 ÷ 0,820
Доля пациенток с улучшением/ухудшением состояния по индексу/ Percentage of patients with improvement/ worsening by index	58 %/ 35 %		49 %/ 46 %	
p по парному критерию Стьюдента до и после лечения/ p-value by paired Student's-t test before and after treatment	>0,05		>0,05	

ставила 37 %, что в 6 раз выше, чем у пациенток без ее облучения (6 %). Различия статистически достоверны ($p < 0,01$)

В табл. 5 представлены данные по прогностической ценности УЗИ-критериев (фиброз, утолщение кожи, снижение васкуляризации) в отношении проявления лимфатического отека верхней конечности. Частота проявления всех трех критериев была достоверно выше в исследуемой группе по точному критерию Фишера ($p < 0,01$). Можно отметить, что наиболее сбалансированным с точки зрения чувствительности и специфичности оказался критерий «утолщение кожи». Менее ценным с точки зрения чувствительности оказался критерий «снижение васкуляризации». Фиброз был наиболее встречаемым сопутствующим фактором у пациенток с лимфостазом (частота в 8,9 раза выше, чем в контроле).

Это отражается на высоком значении чувствительности данного показателя (93 %), однако низкая специфичность (45 %) не позволяет рассматривать изучаемый критерий как перспективный.

Проведена оценка качества жизни пациенток в обеих группах фракционирования при помощи опросника EQ-5D (рис. 2, 3). Сравнение ответов до и после лечения в каждой группе пациенток по парному критерию Стьюдента демонстрирует отсутствие различий показателей качества жизни при различных методиках фракционирования. В соответствии с методикой анализа опросников были рассчитаны значения индекса состояния до и после лечения в обеих исследуемых группах (табл. 6). Полученные результаты также указывают на отсутствие статистически значимых различий данного показателя между группами.

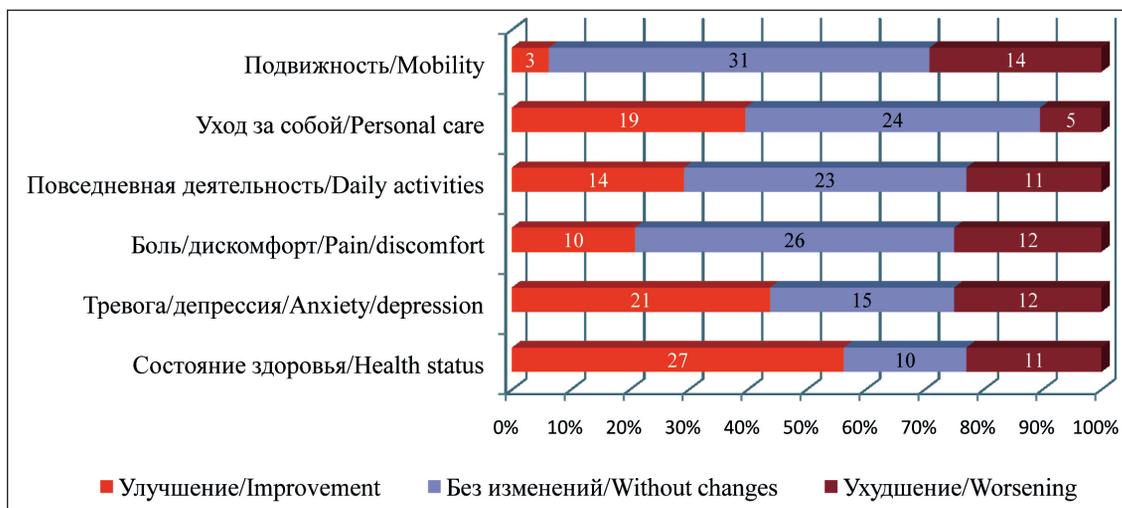


Рис. 2. Изменение состояния пациенток группы «2,7–40,5» по данным анкет EQ-5D (цифрами отмечено количество пациенток)
 Fig. 2. Changes in the quality of life of patients of the group «2,7–40,5» according to the questionnaire EQ-5D (the numbers indicate the number of patients)

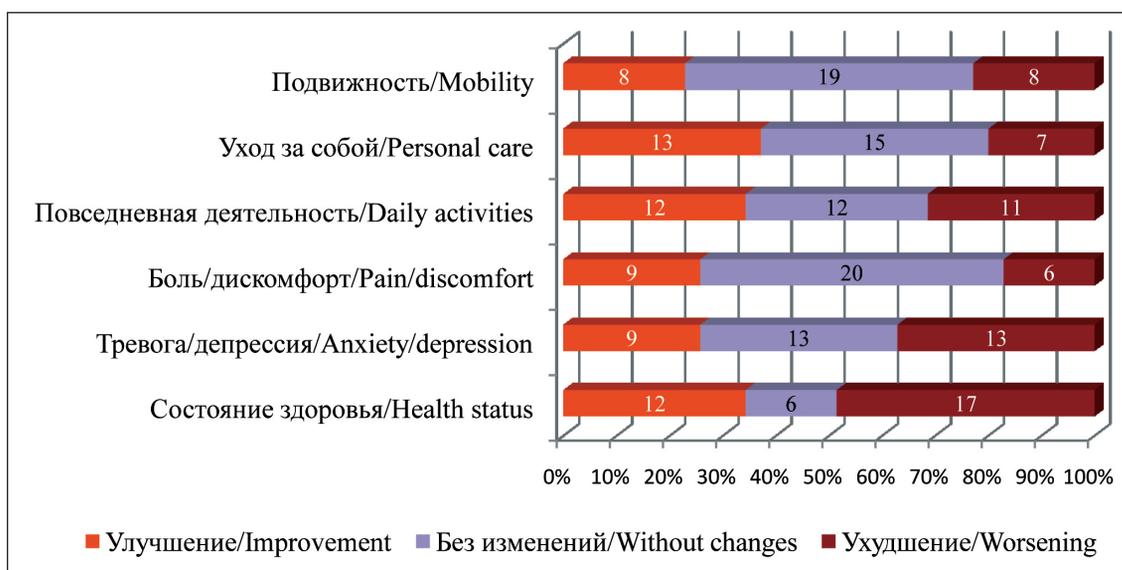


Рис. 3. Изменение состояния пациенток группы «2–50» по данным анкет EQ-5D (цифрами отмечено количество пациенток)
 Fig. 3. Changes in the quality of life of patients of the group «2–50» according to the questionnaire EQ-5D (the numbers indicate the number of patients)

Обсуждение

Послеоперационная лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования является эффективным и безопасным методом лечения больных РМЖ. Рекомендации ведущих международных организаций основываются в основном на наиболее крупных исследованиях в данной области UK START. Однако применение ускоренного режима фракционирования после РМЭ по-прежнему ограничено. Результаты нашего исследования показывают, что режим ускоренного гипофракционирования может быть применим как после органосохраняющих операций, так и после РМЭ, так как не приводит к увеличению числа ранних и поздних лучевых осложнений. Наш опыт не противоречит данным зарубежных коллег. Так, в рандомизированном исследовании китайских исследователей по изучению лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных после мастэктомии получены сопоставимые результаты с группой классического фракционирования по показателям общей и безрецидивной выживаемости при одинаковых показателях острой и поздней лучевой токсичности. Ранняя кожная токсичность III степени оказалась выше в контрольной группе – 8 % против 3 % – в исследуемой. Отек верхней конечности в группах возникал с одинаковой частотой [19]. Анализ отдаленных результатов исследования START также показал безопасность режима гипофракционирования в отношении формирования лимфедемы [20]. На формирование отека верхней конечности повлияли такие факторы, как облучение аксиллярной области и объем операции, независимо от режима фракционирования, что

должно быть учтено при формировании индивидуальных программ реабилитации пациенток и при планировании лечения.

За последние годы показания к проведению послеоперационной лучевой терапии в ускоренных режимах расширились. Так, в своих последних рекомендациях эксперты ASTRO отдают предпочтение применению режимов гипофракционирования независимо от возраста, стадии заболевания, применения химиотерапевтического лечения [21]. Методика удобна для пациенток, рентабельна и может быть рекомендована к практическому применению с расширенными показаниями.

Заключение

Проведенный нами анализ показал, что лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 является безопасной методикой, не приводит к увеличению частоты лимфатических отеков верхней конечности и не ухудшает качество жизни данной категории больных. Облучение подмышечной области достоверно увеличивает риск возникновения лимфедемы верхней конечности. Ведущую роль в формировании отека верхней конечности играет объем хирургического вмешательства. Наличие таких УЗИ критериев, как обеднение васкуляризации кожи и подкожно-жировой клетчатки, наличие фиброза и утолщение кожи, могут служить прогностическими факторами возникновения лимфедемы. Применение опросников предоставило интересные данные по изменению состояния пациенток, однако в целом не позволило выявить какие-либо различия между сравниваемыми группами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
2. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., Dobbs H.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Simmons S., Sydenham M.A., Venables K., Bliss J.M., Yarnold J.R.; 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): 1086–94. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
3. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., Shelley W., Grimard L., Bowen J., Lukka H., Perera F., Fyles A., Schneider K., Gulavita S., Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Feb 11; 362(6): 513–20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260.
4. Rebegea L., Firescu D., Dumitru M., Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2015 Jan-Feb; 110(1): 33–7.
5. Vieira R.A., da Costa A.M., de Souza J.L., Coelho R.R., de Oliveira C.Z., Sarri A.J., Junior R.J., Zucca-Matthes G. Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years. *Breast Care (Basel).* 2016 Feb; 11(1): 45–50. doi: 10.1159/000442489.
6. Rupp J., Hadamitzky C., Henkenberens C., Christiansen H., Steinmann D., Bruns F. Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast Cancer – a long-term observation. *Radiat Oncol.* 2019; 14(1): 39. doi: 10.1186/s13014-019-1243-y.
7. Nguyen T.T., Hoskin T.L., Habermann E.B., Chevillat A.L., Boughey J.C. Breast Cancer Related Lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone – results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct; 24(10): 2972–2980. doi: 10.1245/s10434-017-5960-x.
8. Zou L., Liu F.H., Shen P.P., Hu Y., Liu X.Q., Xu Y.Y., Pen Q.L., Wang B., Zhu Y.Q., Tian Y. The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer.* 2018 May; 25(3): 309–314. doi: 10.1007/s12282-018-0830-3.
9. Ugur S., Arici C., Yaprak M., Mesci A., Arici G.A., Dolay K., Ozmen V. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013 Jun; 11(2): 72–5. doi: 10.1089/lrb.2013.0004.
10. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R., Ackerman I., Chua B.H., Nabid A., Vallis K.A., White J.R., Rousseau P., Fortin A., Pierce L.J., Manchul L., Chafe S., Nolan M.C., Craighead P., Bowen J., McCready D.R., Pritchard K.I., Gelmon K., Murray Y., Chapman J.A., Chen B.E., Levine M.N.; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373(4): 307–16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.
11. Warren L.E., Miller C.L., Horick N., Skolny M.N., Jammallo L.S., Sadek B.T., Shenouda M.N., O'Toole J.A., MacDonald S.M., Specht M.C., Taghian A.G. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1; 88(3): 565–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.232.
12. Haviland J.S., Mannino M., Griffin C., Porta N., Sydenham M., Bliss J.M., Yarnold J.R.; START Trialists' Group. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiat Oncol.* 2018 Jan; 126(1): 155–162. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.033.
13. Rim C.H., Ahn S.J., Kim J.H., Yoon W.S., Chun M., Yang D.S., Lee J.H., Kim K., Kong M., Kim S., Kim J., Park K.R., Shin Y.J., Ma S.Y., Jeong B.K., Kim S.S., Kim Y.B., Lee D.S., Cha J. An assessment of quality of life for early phase after adjuvant radiotherapy in breast cancer survivors:

a Korean multicenter survey (KROG 14-09). Health Qual Life Outcomes. 2017 May 10; 15(1): 96. doi: 10.1186/s12955-017-0673-1.

14. Velikova G., Williams L.J., Willis S., Dixon J.M., Lancaster J., Hatton M., Clarke J., Kunkler L.H., Russell N.S.; MRC SUPREMO trial UK investigators. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov; 19(11): 1516–1529. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1.

15. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03. 14 June, 2010. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute. 2010; 179–187.

16. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(1049): 1091.

17. Herdman M., Gudex C., Lloyd A., Janssen M.F., Kind P., Parkin D., Bonsel G., Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research.* 2011; 20(10): 1727–1736. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.

18. Stolk E., Ludwig K., Rand K., van Hout B., Ramos-Goñi J.M. Overview, Update, and Lessons Learned From the International EQ-5D-5L Valuation Work: Version 2 of the EQ-5D-5L Valuation Protocol. *Value Health.* 2019 Jan; 22(1): 23–30. doi: 10.1016/j.jval.2018.05.010.

19. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., Wang W.H., Hu C., Liu Y.P., Jin J., Liu X.F., Yu Z.H., Ren H., Li N., Lu N.N., Tang Y., Tang Y., Qi S.N., Sun G.Y., Peng R., Li S., Chen B., Yang Y., Li Y.X. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Mar; 20(3): 352–360. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1.

20. Haviland J.S., Mannino M., Griffin C., Porta N., Sydenham M., Bliss J.M., Yarnold J.R.; START Trialists' Group. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiother Oncol.* 2018 Jan; 126(1): 155–162. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.033.

21. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R., Freedman G., Haffty B., Hahn C., Halberg F., Hoffman K., Horst K., Moran J., Patton C., Perlmutter J., Warren L., Whelan T., Wright J.L., Jagsi R. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018 May/June; 8(3): 145–152. doi: 10.1016/j.pro.2018.01.012.

Поступила/Received 13.07.2019
Принята в печать/Accepted 18.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афонин Григорий Владиславович, аспирант, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru. SPIN-код: 9039-6110. Author ID (РИНЦ): 896307. ORCID: 0000-0002-7128-2397. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581. AuthorID (РИНЦ): 597359. ORCID: 0000-0002-2759-297X. Researcher ID (WOS): P-6870-2018.

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6453-6594. AuthorID (РИНЦ): 696041. ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID (WOS): L-5417-2016.

Бекетов Евгений Евгеньевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией научно-методического развития радиологических технологий, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9255-1920. ORCID: 0000-0002-2485-6482. AuthorID (РИНЦ): 670799. Researcher ID (WOS): A-6717-2015.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9828-9522. ORCID: 0000-0002-0223-0753. Researcher ID (WOS): E-4857-2014.

Жариков Антон Андреевич, научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4227-2799. ORCID: 0000-0002-2891-3667.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, генеральный директор, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Афонин Григорий Владиславович: разработка концепции научной работы, сбор материала исследования, статистическая обработка, написание статьи.

Гулидов Игорь Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Рагулин Юрий Александрович: разработка концепции научной работы.

Бекетов Евгений Евгеньевич: статистическая обработка.

Гамаюнов Сергей Викторович: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жариков Антон Андреевич: сбор материала исследования, проведение анализа полученных данных.

Иванов Сергей Анатольевич: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Grigory V. Afonin, MD, Post-graduate, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Dr.G.Afonin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7128-2397. Researcher ID: O-3150-2017.

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Head of Radiation Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID ID 0000-0002-2759-297X. Researcher ID: P-6870-2018

Yury A. Ragulin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID: L-5417-2016.

Evgeny E. Beketov, PhD, Head of the Laboratory of Scientific and Methodological Development of Radiological Technology, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2485-6482.

Sergey V. Gamayunov, MD, PhD, Head of Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0223-0753. Researcher ID: E-4857-2014.

Anton A. Zharikov, MD, Researcher, Department of Ultrasound and Mimi-Invasive Technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID 0000-0002-2891-3667

Sergey A. Ivanov, MD, Professor, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Grigory V. Afonin: study conception and design, acquisition of data, statistical analysis, manuscript writing.

Igor A. Gulidov: study conception and design, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Yury A. Ragulin: study conception and design.

Evgeny E. Beketov: statistical analysis.

Sergey V. Gamayunov: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Anton A. Zharikov: data collection, data analysis.

Sergey A. Ivanov: manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.