

Для цитирования: Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А., Бекетов Е.Е., Каприн А.Д. Эффективность адъювантной лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных операбельным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 37–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-37-44.

For citation: Afonin G.V., Ragulin Y.A., Gulidov I.A., Beketov E.E., Kaprin A.D. Efficacy of hypofractionated adjuvant radiation therapy in patients with operable breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 37–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-37-44.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.В. Афонин<sup>1</sup>, Ю.А. Рагулин<sup>1</sup>, И.А. Гулидов<sup>1</sup>, Е.Е. Бекетов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Жукова, 10. E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru<sup>1</sup>

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: contact@nmicr.ru<sup>2</sup>

### Аннотация

Оценка различных режимов фракционирования послеоперационной лучевой терапии в составе комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой. Углубленное изучение вопроса позволит сформировать уточненные показания к использованию определенного режима лучевой терапии. **Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности методики гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр за 15 фракций в сравнении со стандартным режимом фракционирования. **Материал и методы.** В исследование включена 321 пациентка с диагнозом рак молочной железы I–IIIА стадии, получавшая лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2017 г. В первой группе послеоперационная лучевая терапия проводилась в режиме гипофракционирования с РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр за 15 фракций (n=223), вторую группу составили больные, получившие лечение в стандартном режиме РОД 2 Гр до СОД 50 Гр за 25 фракций (n=98). Обе группы сопоставимы по стадии заболевания, молекулярно-биологическому подтипу опухоли. Проведен статистический анализ основных характеристик изучаемых режимов. **Результаты.** При анализе не выявлено значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах. Частота ранних лучевых осложнений I и II степени в исследуемой и контрольной группах оказалась сопоставима, 79 и 84 % соответственно. Поздние лучевые повреждения I и II степени развивались реже (p<0,01) у больных, получивших лучевую терапию в режиме гипофракционирования (23 %), чем в контрольной группе (43 %). Тяжелые постлучевые повреждения нормальных тканей не наблюдались. Объем хирургического лечения не повлиял на отдаленные результаты лечения. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о преимуществе методики гипофракционирования по показателям поздней лучевой токсичности, при одинаковых показателях выживаемости. Также исследуемый режим удобен для самих пациентов и превосходит по экономической рентабельности. Необходимо дальнейшее исследование ускоренных режимов фракционирования послеоперационной лучевой терапии РМЖ, которое позволит оптимизировать результаты лечения одной из ведущих онкопатологий.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, гипофракционирование, рак молочной железы, адъювантное лечение.

## EFFICACY OF HYPOFRACTIONATED ADJUVANT RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE BREAST CANCER

G.V. Afonin<sup>1</sup>, Y.A. Ragulin<sup>1</sup>, I.A. Gulidov<sup>1</sup>, E.E. Beketov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia<sup>1</sup>

10, Zhukov Street, 249031-Obninsk, Russia. E-mail: Dr.g.Afonin@mail.ru<sup>1</sup>

National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia<sup>2</sup>

4, Korolev Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: contact@nmicr.ru<sup>2</sup>

### Abstract

**The purpose of the study** was to evaluate the efficacy and safety of hypofractionated postoperative radiation therapy (2.7 Gy per fraction in 15 fractions to a total dose of 40.5 Gy) in comparison with the standard fractionation regimen. **Material and methods.** The study included 321 patients diagnosed with stage I–IIIA breast cancer treated in the A. Tsyb Medical Radiological Research Center from 2013 to 2017. The patients were divided into two groups. Group I patients received hypofractionated postoperative radiotherapy at a total dose of 40.5 Gy in 15 fractions with Gy 2.7 Gy/fraction (n=223). Group II patients received conventional radiotherapy at a total dose of 50 Gy in 25 fractions with 2 Gy/fraction (n=98). Both groups were comparable in terms of the stage of the disease and molecular subtype of the tumor. The statistical analysis of the main characteristics of the studied regimens was carried out. **Results.** The analysis revealed no significant differences in the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) between two groups. The frequency of acute radiation-induced complications (grade 1 and 2) in Groups I and II were 79 % and 84 %, respectively. Late radiation-induced side effects were observed less frequently in patients treated with hypofractionated postoperative radiotherapy than in the control group patients (23 % versus 43 %, p<0.01). Severe post-radiation damage to normal tissues was not found. The extent of surgery did not affect the long-term treatment outcomes. **Conclusion.** Comparison of hypofractionated radiotherapy with conventional radiotherapy in breast cancer patients demonstrated the superiority of hypofractionated radiotherapy regimen in terms of late toxicity and economic profitability. Further studies of accelerated fractionated postoperative radiotherapy are required to improve the treatment outcomes in breast cancer patients.

**Key words:** radiation therapy, hypofractionation, breast cancer, adjuvant treatment.

На протяжении длительного времени рак молочной железы (РМЖ) остается одним из ведущих заболеваний в структуре онкопатологии. По статистическим данным, в России на конец 2017 г. 669 636 больных находилось на учете в онкологических учреждениях с данным заболеванием. За последний год в нашей стране зарегистрировано 70 293 новых случая заболевания РМЖ. Индекс накопления контингента больных РМЖ растёт с каждым годом и, по последним данным, равен 10,3. У большинства (64,5 %) пациенток с диагнозом рак молочной железы используется комбинированный или комплексный метод лечения [1].

Лучевая терапия, наряду с хирургией и системной лекарственной терапией, является неотъемлемым компонентом лечения операбельного РМЖ. По данным крупных международных исследований, послеоперационная лучевая терапия уменьшает вероятность локального рецидива как после органосохраняющих операций, так и после мастэктомий [2–5]. Учитывая высокую распространенность данного заболевания, необходима разработка новых методик лечения с целью повышения качества помощи больным.

Современные подходы к проведению послеоперационной лучевой терапии РМЖ основаны на более широком использовании методик гиподифракционирования, которые характеризуются уменьшением срока проводимого лучевого лечения за счет увеличения дневных разовых очаговых доз облучения. При подробном изучении методик гиподифракционирования в сравнении с традиционным режимом исследователями были показаны сопоставимые результаты общей и безрецидивной выживаемости [6–8]. Также режим гиподифракционирования не уступает конвенциональному режиму облучения по безопасности, качеству жизни и косметическим результатам при различных объемах хирургического лечения, а, по данным некоторых исследований, является методом выбора [9–10]. В последних рекомендациях NCCN отдается предпочтение применению режимов гиподифракционирования. Дополнительное облучение ложа опухоли в дозе от 10 до 16 Гр за 4–8 фракций рекомендуется в группах высокого риска. Облучение грудной стенки реализуется в конвенциональном режиме [11]. Однако китайскими авторами в 2017 г. были представлены результаты рандомизированного

исследования по изучению ускоренного режима в СОД 43,5 Гр за 15 фракций в сравнении со стандартным фракционированием у пациенток высокой группы риска, преимущественно с III стадией заболевания, получивших хирургическое лечение в объёме РМЭ. Лучевая терапия проводилась на грудную стенку и надключичную область с использованием 2D планирования. Полученные результаты пятилетнего наблюдения не показали различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости. Также исследуемые группы оказались сопоставимы по количеству ранних и поздних лучевых осложнений. Лишь ранняя токсичность III степени оказалась менее выражена в исследуемой группе [12]. В свою очередь, европейские коллеги рекомендуют ускоренные режимы облучения лишь у пациенток старше 50 лет без поражения лимфоузлов. Использование гипофракционирования у пациенток, перенесших мастэктомию, и проведение облучения регионарных лимфоколлекторов остаются под вопросом [13].

Таким образом, в настоящее время нет однозначной позиции в данной проблеме. Показания к проведению послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования различаются в зависимости от стадии заболевания, возраста пациенток, объёма хирургического лечения и полей облучения.

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности методики гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр за 15 фракций в сравнении со стандартным режимом фракционирования.

### Материал и методы

Материалом исследования послужила медицинская документация 321 больной раком молочной железы I–IIA стадии, которые получали лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2017 г. Из них в составе комбинированного и комплексного лечения 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 в 25 фракций (n=98). 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.

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. В обеих исследуемых группах преобладал люминальный тип А опухоли (табл. 1).

Для исключения отдаленных метастазов всем больным проводилась рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза. По показаниям выполнялись ПЭТ/КТ, МРТ, СКТ. Опухолевый процесс стадировали по международной классификации TNM (7-е издание, 2010). В исследование включались больные, получившие как органосохраняющее лечение (радикальные резекции, онкопластические резекции, подкожные мастэктомии с применением эспандеров и имплантов), так и перенесшие радикальную мастэктомию с сохранением малой и большой грудной мышц. Соотношение органосохраняющих операций и РМЭ: исследуемая группа – 70/30 %, контрольная группа – 49/51 %. Системная терапия проводилась согласно отечественным и международным рекомендациям с учетом молекулярного типа опухоли, возраста пациентки и стадии заболевания.

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.

Оценка острых лучевых реакций выполнялась в соответствии с критериями CTCAE v.4.03 [14]. Поздние лучевые повреждения ранжировались по шкале LENT SOMA [15].

Таблица 1

Распределение РМЖ по молекулярному типу в группах

| Режим лучевой терапии      | Молекулярный тип РМЖ |                        |                |               |                       | Всего |
|----------------------------|----------------------|------------------------|----------------|---------------|-----------------------|-------|
|                            | Люминальный А        | Люминальный В<br>Her2- | Her2+          | Her2+         | Трижды-<br>негативный |       |
| РОД 2 Гр,<br>СОД 50 Гр     | 51<br>(52 %)         | 18<br>(18,4 %)         | 23<br>(23,5 %) | 2<br>(2 %)    | 4<br>(4,1 %)          | 98    |
| РОД 2,7 Гр,<br>СОД 40,5 Гр | 103<br>(46,2 %)      | 52<br>(23,3 %)         | 26<br>(11,7 %) | 9<br>(4 %)    | 33<br>(14,8 %)        | 223   |
| Итого                      | 154<br>(48 %)        | 70<br>(21,8 %)         | 49<br>(15,3 %) | 11<br>(3,4 %) | 37<br>(11,5 %)        | 321   |

Таблица 2

Распределение больных РМЖ по стадии заболевания в группах

| Режим лучевой терапии      | Стадия заболевания |                |                |                | Всего |
|----------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
|                            | IA                 | IIA            | IIB            | IIIA           |       |
| РОД 2 Гр,<br>СОД 50 Гр     | 19<br>(19,4 %)     | 22<br>(22,4 %) | 37<br>(37,8 %) | 20<br>(20,4 %) | 98    |
| РОД 2,7 Гр,<br>СОД 40,5 Гр | 68<br>(30,5 %)     | 63<br>(28,2 %) | 41<br>(18,4 %) | 51<br>(22,9 %) | 223   |
| Итого                      | 87<br>(27,1 %)     | 85<br>(26,5 %) | 78<br>(24,3 %) | 71<br>(22,1 %) | 321   |

Статистическая обработка проводилась при помощи общепринятых статистических методик. Накопление, хранение и обработку информации проводили на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Выживаемость больных оценивали методом Каплана – Майера. Сравнение кривых выживаемости проводили с помощью лог-рангового критерия (log-rank test). Оценка ранних и поздних лучевых реакций проводилась при помощи непараметрического критерия U Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку проводили в программе SPSS версии 22.

### Результаты

Проведен анализ данных по общей и безрецидивной выживаемости с учетом стадии заболевания, распределение больных по стадиям представлено в табл. 2. Отмечено отсутствие различий по общей выживаемости в исследуемых группах. В случае безрецидивной выживаемости пациентки с IIIA стадией заболевания показали худший прогноз заболевания по сравнению с другими стадиями. Применение логрангового критерия указывает на наличие статистически значимого различия между II и III стадиями ( $p < 0,05$ ). При этом показатели больных РМЖ I и II стадий достоверно не отличались ( $p = 0,17$ ) (рис. 1).

Проведенный анализ продемонстрировал равнозначную эффективность методик по показателям выживаемости, поскольку фракционирование ЛТ не оказало достоверного влияния на исход лечения как в отношении общей ( $p = 0,11$ ), так и безрецидивной ( $p = 0,17$ ) выживаемости (рис. 2, 3).

Также проведено сравнение общей и безрецидивной выживаемости пациентов с различным молекулярно-биологическим подтипом опухоли. Согласно данным логрангового критерия, для пациентов с тройным негативным подтипом опухоли в обеих группах была характерна более низкая общая ( $p < 0,05$ ) и безрецидивная ( $p < 0,01$ ) выживаемость, чем в случае других подтипов новообразований (рис. 4, 5).

При оценке хирургического этапа в лечении данного контингента больных отмечено, что вид проведенной операции (РМЭ или органосохраняющее лечение) не оказывал влияния на исход

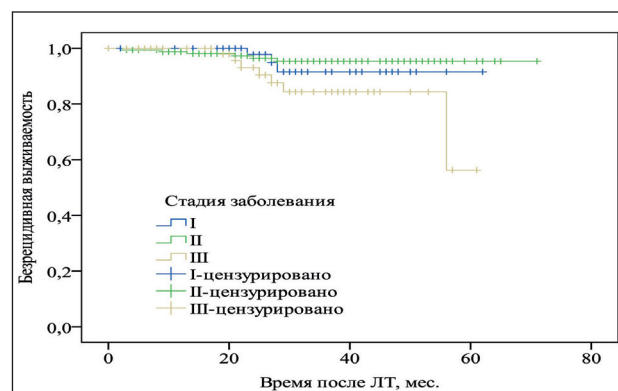


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии заболевания

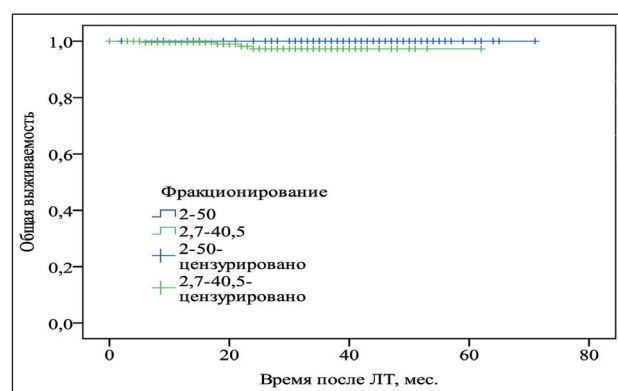


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от режима фракционирования

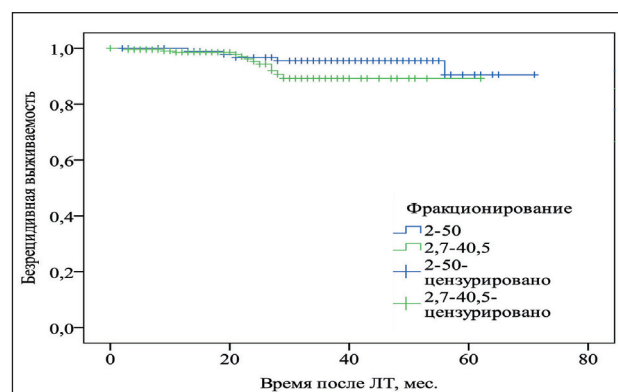


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от режима фракционирования



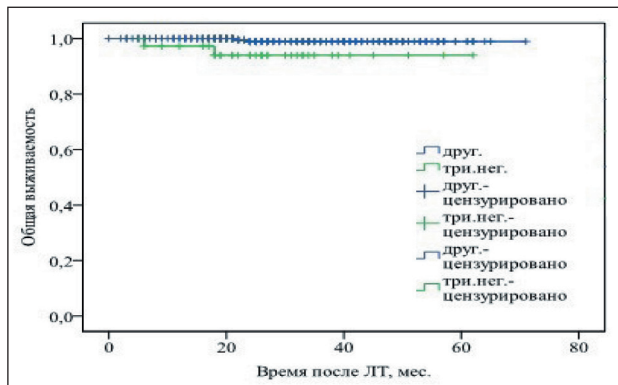


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от молекулярного типа опухоли

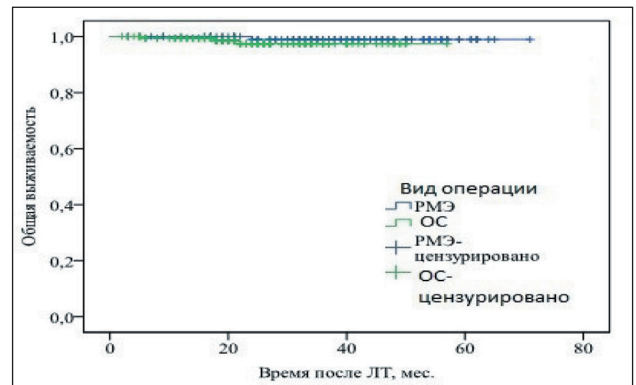


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от вида проведенной операции

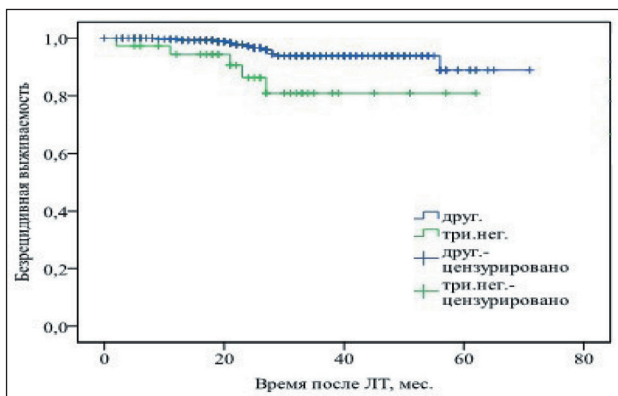


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от молекулярного типа опухоли

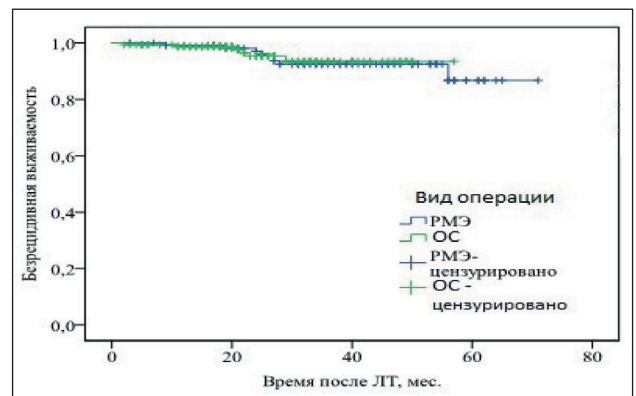


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида проведенной операции

лечения. Этот вывод подтверждается применением логрангового критерия к кривым общей ( $p=0,34$ ) и безрецидивной ( $p=0,89$ ) выживаемости (рис. 6, 7).

Проведена оценка ранних и поздних лучевых осложнений. В обеих исследуемых группах наиболее часто проявляемой ранней лучевой токсичностью являлся радиоэпидермит I степени. Поздние лучевые повреждения преимущественно представлены фиброзом подкожной клетчатки и отдельными случаями телеангиоэктазий. Анализ ранних и поздних лучевых осложнений, проводимый с помощью непараметрического критерия У Манна – Уитни, показывает статистически значимое снижение поздних лучевых повреждений в группе гипофракционирования с РОД 2,7 Гр и СОД 40,5 Гр. по сравнению с конвенциональным режимом (табл. 3). Проведенный анализ показал,

что применение режима фракционирования с более высокой разовой дозой облучения и меньшей суммарной очаговой дозой позволяет достоверно снизить частоту поздних лучевых реакций при одинаковом уровне общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

### Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование по изучению послеоперационной лучевой терапии в режиме гипофракционирования в сравнении с конвенциональным режимом демонстрирует сопоставимые результаты по основным онкологическим показателям. Режим гипофракционирования лучевой терапии ассоциирован с более низким уровнем поздних лучевых осложнений при равном количестве острых лучевых реакций. Полученные

Таблица 3

### Частота ранних и поздних лучевых осложнений

| Фракционирование            | Частота осложнений |            |             | Критерий U<br>Манна – Уитни |
|-----------------------------|--------------------|------------|-------------|-----------------------------|
|                             | I степень          | II степень | III степень |                             |
| Ранние лучевые реакции      |                    |            |             |                             |
| Конвенциональное            | 82 %               | 2 %        | 0 %         | p=0,22                      |
| Гипофракционирование        | 79 %               | 0 %        | 0 %         |                             |
| Поздние лучевые повреждения |                    |            |             |                             |
| Конвенциональное            | 39 %               | 4 %        | 0 %         | p<0,01                      |
| Гипофракционирование        | 17 %               | 6 %        | 2 %         |                             |

данные не противоречат результатам крупных рандомизированных международных исследований. В нашем исследовании лучевая терапия в режиме гипофракционирования применялась у пациенток с различным объемом хирургического лечения. Учитывая полученные результаты, методика применима вне зависимости от проведенного хирургического лечения. За счет сокращения сроков проводимого лечения ускоренные режимы лучевой терапии являются более удобными для самих пациентов и предпочтительными в экономическом плане [16–18].

Рак молочной железы имеет относительно низкое значение отношения  $\alpha/\beta$  ( $\alpha/\beta=2,88$  (0,75–5,01) Гр), сопоставимое с нормальной тканью молочной железы, и является чувствительным к величине РОД [19]. Поэтому проведение лучевой терапии укрупненными фракциями с меньшей СОД не должно сопровождаться увеличением количества поздних лучевых повреждений относительно стандартного режима фракционирования при сопоставимых показателях локального контроля.

Опыт зарубежных коллег демонстрирует разнонаправленные результаты в отношении поздней лучевой токсичности. Отдельные крупные рандомизированные исследования показывают сопоставимые результаты относительно локального контроля и поздних лучевых повреждений, при достоверном снижении острой лучевой токсичности [10]. Но существуют работы, показавшие преимущество использования методики гипоф-

ракционирования в отношении поздних лучевых повреждений и качества жизни [20, 21].

Подбор оптимальной величины и количества фракций является сложной задачей. Углубленное изучение проблемы позволит определить оптимальный режим фракционирования, выделить наиболее подходящую группу пациенток для применения ускоренного режима.

### Заключение

Режим гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии в РОД 2,7 Гр до СОД 40,5 Гр у больных РМЖ I–IIA стадий показал сопоставимые результаты общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с конвенциональным режимом. Частота поздних лучевых осложнений оказалась ниже в группе пациенток, получивших ускоренный режим фракционирования лучевой терапии. Худший результат по безрецидивной выживаемости был отмечен в группе тройного негативного РМЖ. Объем операции не повлиял на отдаленные результаты лечения. Необходимо дальнейшее углубленное изучение режимов гипофракционирования для формирования уточненных показаний к проведению ДЛТ в данном режиме.

*Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [22].*

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 21, 30, 31, 155, 157. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 21, 30, 31, 155, 157. (in Russian)].
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
3. 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.
4. Blamey R.W., Bates T., Chetty U., Duffy S.W., Ellis I.O., George D., Mallon E., Mitchell M.J., Monypenny I., Morgan D.A., Macmillan R.D., Patnick J., Pinder S.E. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*. 2013 Jul; 49 (10): 2294–302. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.031.
5. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J., Cameron D.A., Dixon J.M.; PRIME II investigators. PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar; 16 (3): 266–73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5.
6. 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.

7. 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): 1086–1094. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
8. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S.M., Yarnold J.R. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7 (6): 467–71. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70699-4.
9. Hickey B.E., James M.L., Lehman M., Hider P.N., Jeffery M., Francis D.P., See A.M. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18; 7: CD003860. doi: 10.1002/14651858.CD003860.pub4.
10. Shaitelman S.F., Schlembach P.J., Arzu I., Ballo M., Bloom E.S., Buchholz D., Chronowski G.M., Dvorak T., Grade E., Hoffman K.E., Kelly P., Ludwig M., Perkins G.H., Reed V., Shah S., Stauder M.C., Strom E.A., Tereffe W., Woodward W.A., Ensor J., Baumann D., Thompson A.M., Amaya D., Davis T., Guerra W., Hamblin L., Hortobagyi G., Hunt K.K., Buchholz T.A., Smith B.D. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct; 1 (7): 931–41. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2666.
11. NCCN Guidelines Version 1.2018 03/20/17. 45.
12. Sun G.Y., Wang S.L., Song Y.W., Jin J., Wang W.H., Liu Y.P., Ren H., Fang H., Yu Z.H., Liu X.F., Li Y.X. Hypofractionated Radiation Therapy After Mastectomy for the Treatment of High-Risk Breast Cancer: 5-Year Follow-Up Result of a Randomized Trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1 October 2017; 99 (2): S3S4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.024.
13. Curigiano G., Burstein H.J., P Winer E., Gnani M., Dubsky P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.J., Thürlimann B.; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017, André F., Baselga J., Bergh J.,

- Bonnefoi H., Y Brucker S., Cardoso F., Carey L., Ciruelos E., Cuzick J., Denkert C., Di Leo A., Ejlersen B., Francis P., Galimberti V., Garber J., Gulluoglu B., Goodwin P., Harbeck N., Hayes D.F., Huang C.S., Huober J., Hussein K., Jassem J., Jiang Z., Karlsson P., Morrow M., Orecchia R., Osborne K.C., Pagani O., Partridge A.H., Pritchard K., Ro J., Rutgers E.J.T., Sedlmayer F., Semiglazov V., Shao Z., Smith I., Toi M., Tutt A., Viale G., Watanabe T., Whelan T.J., Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1; 28 (8): 1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03. U.S. Department of Health and Human Services. Nation Institute of Health, Nation Cancer Institute. 2010; 179187.
15. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30; 31 (5): 1049–91.
16. Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Авксентьева М.В., Гулидов И.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Экономические аспекты послеоперационной лучевой терапии в режиме гиподифракционирования у больных раком молочной железы. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (2): 3–8. [Afonin G.V., Ragulin Yu.A., Avksentyeva M.V., Gulidov I.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Economic evaluation of postoperative hypofractionated radiation therapy in patients with breast cancer. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2018; 11 (2): 3–8. (in Russian)]. doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.003-008.
17. Mortimer J.W., McLachlan C.S., Hansen C.J., Assareh H., Last A., McKay M.J., Shakespeare T.P. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016 Feb; 60 (1): 146–53. doi: 10.1111/1754-9485.12405.
18. Rudat V., Nour A., Hammoud M., Abou Ghaida S. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017 May; 193 (5): 375–384. doi: 10.1007/s00066-017-1115-z.
19. Qi X.S., White J., Li X.A. Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? *Radiother Oncol.* 2011 Aug; 100 (2): 282–8. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.010.
20. Hickey B.E., James M.L., Lehman M., Hider P.N., Jeffery M., Francis D.P., See A.M. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 18; 7: CD003860. doi: 10.1002/14651858.CD003860.pub4.
21. Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Косымбаева Е.О., Жаббагина А.С., Назарова А.Р. Анализ ранних и отдаленных результатов гиподифракционированной лучевой терапии и внедрение данного метода в программу комплексного лечения рака молочной железы. Наука и здравоохранение. 2017; 6: 53–66. [Adylkhanov T.A., Baisalbaeva A.S., Kosymbayeva E.O., Zhabagina A.S., Nazarova A.R. The analysis of the early and long-term results of the hypofractionated radiation therapy and implementation of this method in the complex treatment program of breast cancer. *Science & Healthcare.* 2017; 6: 53–66. (in Russian)].
22. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26 (2): 26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. The synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their implementation in medical practice. *Radiation and risk.* 2017; 26 (2): 26–40. (in Russian)].

Поступила/Received 19.07.18  
Принята в печать/Accepted 2.09.18

#### 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» Минздрава России (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.

**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» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594. Author ID (РИНЦ): 696041. ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID (WOS): L-5417-2016.

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

**Бекетов Евгений Евгеньевич**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией научно-методического развития радиологических технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: beketov.ee@yandex.ru. SPIN-код: 9255-1920. Author ID (РИНЦ): 670799. ORCID: 0000-0002-2485-6482. Researcher ID (WOS): A-6717-2015.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Grigory V. Afonin**, MD, Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7128-2397. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

**Yuriy A. Ragulin**, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

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

**Evgeny E. Beketov**, PhD, Head of the Laboratory of Scientific and Methodological Development of Radiological Technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: beketov.ee@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2485-6482. Researcher ID (WOS): A-6717-2015.

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

### ***Funding***

*This study required no funding.*

### ***Conflict of interest***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*