

УДК 616.5:616-085:616-006.6:618.1

Д. А. Бази́ка, О. О. Литви́ненко, С. Г. Буга́йцов✉, Г. Ф. Шахра́й

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050, Україна

ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ І ПІДШКІРНОЇ ЖИРОВОЇ КЛІТКОВИНИ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

В роботі проведено аналіз багаторічних досліджень патологічних змін, що виникають в м'яких тканинах у хворих на рак молочної залози в результаті радикального хірургічного лікування та ад'ювантної променевої терапії. Показано, що стандартний підхід до проведення післяопераційної променевої терапії, який базується тільки на розповсюдженості первинного пухлинного процесу, є не завжди виправданим. Дуже часто це призводить до надмірного променевого навантаження на організм пацієнтки і розвитку місцевих гострих та хронічних променевих реакцій шкіри, підшкірної клітковини та інших м'яких тканин, тому питання диференційованого призначення променевої терапії набуває особливого значення насамперед у хворих з невеликою первинною розповсюдженістю пухлинного процесу. В статті наведено результати досліджень з вивчення змін у ділянці передньої грудної стінки у хворих на рак молочної залози. Щодо ад'ювантної променевої терапії зазначено, що частіше потрібно використовувати поняття персоналізованої променевої терапії. Радикальна операція, післяпроменеві ранні і пізні патологічні зміни в м'яких тканинах, порушення мікроциркуляції лімфи і крові, порушення іннервації судин верхньої кінцівки, периферичних нервів у ділянці шийно-плечового сплетення призводять до інтенсивних дегенеративно-дистрофічних змін в м'яких тканинах верхньої кінцівки, спричиняють в них морфологічні зміни та подальше прогресування рефлекторних нервово-судинних і нейродистрофічних порушень. Зважаючи на дані щодо несприятливої дії променевої терапії на шкіру і оточуючі тканини, а також задля зниження надмірного променевого навантаження на організм пацієнтки, підхід до призначення ад'ювантної променевої терапії повинен бути диференційованим.

Ключові слова: рак молочної залози, променева терапія, ад'ювантна променева терапія, ускладнення променевої терапії, променеві реакції, променеві ушкодження.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021. Вип. 26. С. 18–35. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-18-35

✉ Бугайцов Сергій Георгійович, e-mail: s0675595855@gmail.com

D. A. Bazyka, O. O. Litvinenko, S. G. Bugaytsov✉, G. F. Shakhrai

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

SKIN AND SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE DAMAGE AFTER RADIATION THERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

The analysis of long-term researches of the pathological changes arising in soft tissues at patients with a breast cancer as a result of radical surgical treatment and adjuvant radiotherapy is carried out in work. The article shows that the standard approach to postoperative radiation therapy, which is based only on the prevalence of the primary tumor process is not always justified. Very often it leads to excessive radiation load on the patient's body and the development of local acute and chronic radiation reactions of the skin, subcutaneous tissue and other soft tissues. In this regard, the question of differentiated purpose of radiotherapy acquires special value first of all at patients with small primary prevalence of tumor process. The paper presents the results of studies to study changes in the anterior chest wall in patients with breast cancer. In relation to the conduct of adjuvant radiotherapy more often need to use the concept of personalized radiation therapy. Radical operation, post-radiation early and late pathological changes in soft tissues, disturbance of microcirculation of lymph and blood, disturbance of innervation of vessels of an upper extremity, peripheral nerves in system of a cervical and plexus plexus, leads to intensive degenerative and dystrophic changes in soft tissues of the upper. and causes morphological changes in them and further progression of reflex neurovascular and neurodystrophic disorders. Based on the data of adverse effects of radiotherapy on the skin and surrounding tissues, as well as to reduce excessive radiation exposure to the patient's body, a differentiated approach to the appointment of adjuvant radiation therapy.

Key words: breast cancer, radiation therapy, adjuvant radiation therapy, complications of radiation therapy, radiation reactions, radiation injuries.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021;26:18-35. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-18-35

ВСТУП

Застосування променевої терапії (ПТ) у хворих на рак молочної залози (РМЗ) має більш ніж столітню історію – з дії на пухлину саме цієї локалізації почалось використання іонізуючого випромінювання (ІВ) з лікувальною метою. Проведення ад'ювантної променевої терапії (АПТ) дозволяє суттєво знизити частоту рецидивування і збільшити тривалість життя хворих після виконання радикальної мастектомії (РМЕ) та органозберігаючих операцій (ОЗО) [1–4].

Спірним залишається питання стосовно доцільності призначення АПТ хворим з пухлинами невеликих розмірів і наявністю від одного до трьох уражених лімфовузлів [5, 6]. Ряд дослідників вважає, що проведення АПТ сприяє покращенню результатів лікування у всіх хворих з наявністю метастазів в аксиллярних лімфовузлах, незалежно від їх кількості [7, 8]. Проте не всі радіологи погоджуються з такою точкою зору і пояснюють це досить низькою частотою локо-регіонарного рецидивування [6, 9]. ПТ на зони регіонарного лімфовідтоку проводиться за показаннями – метастатичне ураження чотирьох і більше ак-

INTRODUCTION

The use of radiation therapy (RT) in patients with breast cancer (BC) has more than a century of history, because the effect on the tumor of this location began the use of ionizing radiation (IR) for therapeutic purposes. Adjuvant radiation therapy (ART) can significantly reduce the frequency of recurrence and increase the life expectancy of patients after radical mastectomy (RME) and organ-sparing operations (OSO) [1–4].

The question of the feasibility of prescribing ART to patients with small tumors and the presence of one to three affected lymph nodes remains controversial [5, 6]. A number of researchers believe that ART improves the results of treatment in all patients with metastases in the axillary lymph nodes, regardless of their number [7, 8]. But not all radiologists agree with this view and explain it by the relatively low frequency of loco-regional recurrence [6, 9]. RT on the areas of regional lymph outflow is performed according to the indications – metastatic lesions of four or more axil-

✉ Sergiy G. Bugaicov, e-mail: s0675595855@gmail.com

силярних лімфовузлів (ЛВ). При меншій розповсюдженості пухлинного процесу, єдиної думки щодо вибору об'єму ПТ не існує [10–13]. Так, при адекватно виконаній аксилярній лімфодисекції немає підстав для проведення АПТ на пахвову ділянку через низький ризик розвитку регіонарного рецидиву, однак ймовірність можливих ускладнень після опромінення при цьому досить висока [5, 14, 15].

Понад 30 років тому два світових експерти в галузі променевої терапії РМЗ G. Fletcher та E. Montague в одній зі своїх робіт зазначили «...можливо, немає в онкології більш суперечливої теми для обговорення, ніж застосування післяопераційної променевої терапії в комбінації з мастектомією...» [16]. Впродовж трьох десятиліть ця заява була справедливою, але час розставляє крапки над «і», поступово вирішує існуючі протиріччя і ставить при цьому все нові питання [1, 17, 18]. Необхідність підведення ІВ до значних об'ємів тканин у лікуванні як початкових, так і місцево-розповсюджених форм захворювання, проблема післяпроменевих ушкоджень здорових тканин є надзвичайно актуальною [18, 19].

Гострі променеві реакції шкіри є одними з найпоширеніших побічних ефектів ПТ [2, 20, 21], що в свою чергу є ризиком виникнення стресу у деяких пацієнтів, а іноді й фактором, що обмежує отримання повної дози опромінення відповідно до плану лікування. Мегавольтні лінійні прискорювачі значно зменшили вираженість променевих реакцій шкіри [11, 22, 23]. Але пришвидшені методи опромінення в поєднанні з хіміотерапією призводять до збільшення кількості реакцій шкіри [22, 24]. Більшість виражених променевих реакцій, як правило, відмічається у пацієнтів, які отримують високі дози опромінення з великих полів [25].

Після отримання ПТ у 90 % хворих на РМЗ розвивається променевий епідерміт. Терапевтичні дози радіації призводять до стійкої еритеми шкіри, лущення, висипання, виникнення болю та свербіжувачі появи виразок на шкірі [2]. Згідно з результатами дослідження ушкоджень шкіри у 108 пацієнток, опромінених з приводу РМЗ, наявність еритем встановлено у 92 % випадків, сухого епідерміту – у 30 %, вологого епідерміту – 35 % і виразок – у 14 % [2, 26].

Променеві ускладнення, які виникають в організмі в результаті дії ІВ поділяють на два види: променеві реакції (ПР) і променеві ушкодження (ПУ). ПР – зміни (функціональні або морфологічні), які виникають в процесі ПТ, носять оборотний характер і можуть бути загальними і місцевими. Загальні ПР – це реакції організму на дію ІВ, яке призводить до уш-

lary lymph nodes (LV). With a lower prevalence of the tumor process, there is no consensus on the choice of RA volume [10–13]. Thus, with adequately performed axillary lymph dissection there is no reason to perform ART on the axillary region, due to the low risk of regional recurrence, but there is a high probability of possible complications after irradiation [5, 14, 15].

More than 30 years ago, two world experts in the field of breast therapy G. Fletcher and E. Montague in one of their works noted «... perhaps there is no more controversial topic in oncology for discussion than the use of postoperative RT in combination with ME...» [16]. For three decades, this statement was true, but time puts an end to the «and» and gradually resolves existing contradictions and raises new questions [1, 17, 18]. The need to bring IR to large volumes of tissue in the treatment of both primary and locally advanced forms of the disease, the problem of post-radiation damage to healthy tissues is extremely relevant [18, 19].

Acute radiation reactions of the skin are one of the most common side effects of RT [2, 20, 21], which in turn is a risk of stress in some patients, and in some cases a factor limiting the full dose according to the treatment plan. Megavolt linear accelerators significantly reduced the severity of radiation reactions of the skin [11, 22, 23]. But accelerated irradiation methods in parallel with chemotherapy lead to an increase in the number of skin reactions [22, 24]. Most of the pronounced radiation reactions are usually observed in patients who receive high doses of radiation from large fields [25].

After receiving RT, 90 % of patients with breast cancer develop radiation epidermis. Therapeutic doses of radiation lead to persistent erythema of the skin, peeling, rash, pain and itching and the appearance of skin ulcers [2]. According to the results of the study, skin damage in 108 irradiated patients with breast cancer was found in 92 % of patients with erythema, 30 % of dry epidermis, 35 % of wet epidermis and 14 % of ulcers [2, 26].

Radiation complications that occur in the body as a result of the action of IR are divided into two types: radiation reactions (RR) and radiation damage (RD). RR – changes (functional or morphological) that occur during PA, are reversible and can be general and local. General RR is the body's response to the action of IR, which leads to

кодження елементів клітин життєво важливих органів та інтоксикації продуктами розпаду пухлини. Вираженість загальної ПР залежить від ділянки опромінення. Так, при ПТ РМЗ в зону опромінення потрапляють органи грудної порожнини і шиї, ПР проявляються у вигляді підвищення температури тіла і порушень функції шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, дихальної, кровотворної, ендокринної і нервової систем. Місцеві ПР – це зміни в тканинах, які проходять протягом 2–4 тижнів після опромінення.

ПУ є функціональними і морфологічними змінами органів і тканин, які мають незворотний характер і потребують спеціального лікування. Вони можуть бути ранніми (при розвитку в перші 3 місяці після опромінення, оскільки 100 днів – це максимальний період відновлення сублетально пошкоджених клітин) і пізніми (при виникненні ушкоджень пізніше зазначеного терміну) [27, 28].

Ранні ПУ шкіри характеризуються відчуттям болю та печінням в зоні ураження. При дистанційній гамма-терапії, де загальна опромінююча доза (ЗОД) дорівнює 35 Гр виникають еритема, незначний набряк і біль. При ЗОД у 45 Гр еритема більш яскрава, набряк виражений більше. Потім розвивається сухий радіодерматит, який призводить до відшарування епідермісу. Шкіра довго лущиться, залишається сухою й пігментованою з відсутністю волосяного покриву. При подальшому збільшенні дози утворюється ексудативний, або вологий, радіодерматит – пухирці, наповнені серозною рідиною лопаються, відбувається відторгнення епідермісу, залишається волога яскраво-рожева поверхня, інколи покрита плівкою фібрину. Епітелізація продовжується 2–4 тижні. Шкіра довгий час гіперпігментована і лущиться. При пізніх ПУ шкіри виникає атрофія епідермісу, стійка або часткова епіляція. Шкіра суха, потоншена, часто схильна до телеангієктазій. У покривних тканинах можуть виникати некрози й променеві виразки, що характеризуються стійким перебігом і погано піддаються консервативному лікуванню. Променева виразка (ПВ) – довго незаживаючий дефект м'яких тканин, розвивається через 12 місяців і більше після закінчення курсу ПТ. В патогенезі ПВ провідну роль відіграє порушення мікроциркуляції тканин і послідовний розвиток ішемічного некрозу опромінених тканин. Порушення репаративних процесів та виражене хронічне запалення є головними причинами тривалої відсутності загоєння поверхні виразки. При цьому період ексудації рани, на відміну від звичайної виразки, продовжується ба-

damage to the elements of cells of vital organs and intoxication by the decay products of the tumor. The severity of the general RR depends on the area of irradiation. Thus, when RT breast cancer in the irradiation zone fall the organs of the thoracic cavity and neck, RR manifests itself in the form of fever and dysfunction of the gastrointestinal tract, cardiovascular, respiratory, hematopoietic, endocrine and nervous systems. Local RR is a change in the tissues that takes place within 2–4 weeks after irradiation.

RD are functional and morphological changes of organs and tissues that are irreversible and require special treatment. They can be early (during development in the first 3 months after irradiation, because 100 days is the maximum period of recovery of sublethally damaged cells) and late (if there is damage later than the specified period) [27, 28].

Early RD skin is characterized by pain and burning in the affected area. With remote gamma therapy, where the total irradiation dose (TID) is 35 Gy, erythema, slight edema and pain occur. At TID in 45 Gy the erythema is more bright, hypostasis is more expressed. Then dry radiodermatitis develops, which leads to exfoliation of the epidermis. The skin peels for a long time, remains dry and pigmented with no hair. With a further increase in dose, exudative, or wet, radiodermatitis is formed – blisters filled with serous fluid burst, the epidermis is rejected, the moist bright pink surface remains, sometimes covered with a film of fibrin. Epithelialization lasts 2–4 weeks. The skin is hyperpigmented and flaky for a long time. At late RD of skin there is an atrophy of epidermis, steady or partial epilation. The skin is dry, thin, often prone to telangiectasia. In integumentary tissues, necrosis and radiation ulcers can occur, which are characterized by a stable course and are poorly amenable to conservative treatment. Radiation ulcer (RU) – a long-term non-healing soft tissue defect that develops 12 months or more after the end of the RT course. In the pathogenesis of RU the leading role is played by the violation of tissue microcirculation and the subsequent development of ischemic necrosis of irradiated tissues. Disorders of reparative processes and severe chronic inflammation are the main reasons for the long absence of healing of the ulcer surface. At the same time the period of exudation of a wound unlike a usual ulcer lasts many months. Rejection

гато місяців. Відторгнення некротизованих тканин відбувається дуже повільно. Друга фаза загоєння ПВ, яка полягає в розвитку грануляційної тканини з подальшою епітелізацією дефекту, виражена погано і може продовжуватися роками [18, 27, 28].

Найчастішим ускладненням радикальних оперативних втручань на молочній залозі є вторинний лімфатичний набряк верхньої кінцівки. Оперативні втручання разом з ПТ призводять до порушень регіонарної циркуляції лімфо- і венозного відтоку дистальніше зон опромінення (в аксиллярній області, верхній кінцівці з боку операції), які проявляються у вигляді лімфедми або рецидивуючої запальної бешихи [27, 29, 30]. Частота вторинної лімфедми верхніх кінцівок у жінок після радикальної операції з приводу раку в Західній Європі коливається від 38 до 89 % і розглядається як наслідок аксиллярної лімфодисекції та/або променевого опромінення пахвової ямки. Лімфедма, що сформувалася після оперативного лікування і курсу ПТ, може бути ранньою і пізньою. У виникненні ранньої лімфедми провідну роль відіграють рівень виконаної лімфодисекції і найближчі післяопераційні ускладнення, яким у 86,2 % випадків передують лімфорей. У хворих з ознаками пізньої лімфедми виявляються порушення венозного відтоку в пахвово-підключичному сегменті (93,1 %), що в меншій мірі пов'язано з безпосередніми післяопераційними ускладненнями, а більшою – з ПТ і наступним розвитком післяпроменевих рубців, які стискають судинно-нервовий пучок. Втрату працездатності через порушення функції верхньої кінцівки (післямастектомічний синдром, в структурі якого не тільки післяпроменеве ушкодження плечового нервового сплетення, але й лімфедма кінцівки) спостерігається майже у 40 % випадків [27, 31–33].

Лімфедма може бути як фактором ризику розвитку бешихи, так і тяжким ускладненням даної інфекції. Не завжди можна визначити, що з них є первинним, а що вторинним. Дуже часто стійкий міжтканинний набряк розвивається у хворих з бешихою на тлі функціональної недостатності лімфообігу в субклінічній або латентній формі. Виникаюча за цих умов часто рецидивуюча бешиха може призвести до лімфедми. В середньому захворюваність на бешиху при вторинній лімфедмі становить 34–56 %. Водночас захворюваність на лімфедму при первинній бешисі становить 10–15 % [29, 30, 34].

При розвитку інфекційно-запального процесу після хірургічного лікування РМЗ і ПТ розвиваються розлади крово- та лімфообігу. В нормі важливою

of necrotized tissues is very slow. The second phase of RU healing, which consists in the development of granulation tissue with subsequent epithelialization of the defect, is poorly expressed and can last for years [18, 27, 28].

The most common complication of radical surgery on the breast is secondary lymphatic edema of the upper extremity. Surgical interventions together with RT lead to violations of regional circulation of lymphatic and venous outflow distal to the irradiation zones (in the axillary region, upper extremity from the operation) and manifests itself in the form of lymphedema or recurrent inflammatory erythema [27, 29, 30]. The incidence of secondary lymphedema of the upper extremities in women after radical surgery for cancer in Western Europe ranges from 38 to 89 % and is considered as a consequence of axillary lymph dissection and (or) radiation irradiation of the axilla. Lymphedema formed after surgery and a course of RT may be early or late. The leading role in the occurrence of early lymphedema is played by the level of performed lymph dissection and the nearest postoperative complications, which in 86.2 % of cases are preceded by lymphorrhea. At patients with signs of a late lymphedema disturbances of venous outflow in an axillary-subclavian segment (93.1 %) that is less connected with direct postoperative complications and to a greater extent with RT and the subsequent development of the postradiation scars compressing vascular and nervous are found. Disability due to dysfunction of the upper extremity (postmastectomy syndrome, in the structure of which is not only post-radiation damage to the brachial plexus, but also lymphedema of the extremity) is observed in almost 40 % of cases [27, 31–33].

Lymphedema can be both a risk factor for erysipelas and severe complication of this infection. It is not always possible to determine which of them is primary and which is secondary. Very often persistent interstitial edema develops in patients with erysipelas on the background of functional insufficiency of lymphatic circulation, which occurs in subclinical or latent form. The often recurrent erythema arising against this background can lead to a lymphedema. The average incidence of erysipelas in secondary lymphedema is 34–56 %. At that time, the incidence of lymphedema in primary erysipelas is 10–15 % [29, 30, 34].

With the development of infectious-inflammatory process after surgical treatment of breast cancer and PT develop disorders of blood and lymph circula-

ланкою мікроциркуляції є венозна лімфатична система. По венулах та венах відбувається відтікання крові і метаболітів тканин, що знаходяться в ній, крім того, завдяки венозній системі кров рівномірно розподіляється по всій кровоносній системі. В той же час, через відсутність базальної мембрани лімфатичні капіляри є високопроникними для великих молекул і часток з молекулярною масою більше 20 000 дальтон). Токсичні бактерії здебільшого мають молекулярну вагу від 30 000–100 000 дальтон і тому локалізуються в лімфатичній системі. Для запобігання розповсюдженню бактерій організм реагує компенсаторною вазоконстрикцією після-капілярних судин, а це призводить до зниження онкотичного тиску в міжклітинному просторі. Накопичення продуктів метаболізму тканин у міжклітинному просторі призводить до гіпоксії, наслідком чого є розширення прекапілярних судин, збільшення притоку крові. В результаті таких компенсаторних процесів збільшується тиск в інтерстиції і виникає набряк. Підвищений тиск у термінальному судинному руслі відкриває артеріовенозні анастомози, які працюють як компенсаторний механізм проти централізації кровообігу. Підвищений об'єм рідини в міжклітинному просторі і централізація кровообігу, яка може виникнути, незважаючи на компенсаторні анастомози, сприяють відтоку рідини тільки по лімфатичній системі. Як наслідок, все «навантаження» припадає на лімфатичні судини. Однак вони беруть на себе не тільки рідку фазу крові, але й високомолекулярні білки, токсини, метаболіти бактерій, тим самим підвищуючи токсичність лімфи і лімфопродукцію. З таким підвищеним відтоком лімфи лімфатична система не справляється, лімфатичні судини розширюються, що призводить до розвитку лімфангітів і лімфаденітів. Через грубодисперсні високомолекулярні білки токсинів бактерій, лімфа набуває підвищеної в'язкості, зростають вміст ліпідів, концентрація фібриногену, коагулюючі властивості, що призводить до посилення набряку і прогресування запалення. Прогресування бешихи створює умови для функціональної декомпенсації системи мікроциркуляції, що своєю чергою підвищує ризик частих рецидивів. Існує думка, що лімфатичні судини і вузли після перенесеної бешихи можуть бути вогнищем ендогенної інтоксикації і створювати умови для виникнення рецидивів [29, 35].

Схильність до виникнення вогнища бешихи також пов'язана зі зниженням місцевого імунітету, коли шкіра не досить добре виконує одне із головних своїх завдань — захист організму від проникнення

tion. Normally, the venous lymphatic system is an important part of the microcirculation. On venules and veins there is an outflow of blood and metabolites of the fabrics which are in it, and also thanks to venous system blood is evenly distributed on all circulatory system. At the same time, due to the lack of a basement membrane, lymphatic capillaries are highly permeable to large molecules and particles with a molecular weight greater than 20,000 daltons). Toxic bacteria mainly have a molecular weight of 30,000–100,000 daltons and are therefore localized in the lymphatic system. To prevent the spread of bacteria, the body responds with compensatory vasoconstriction of postcapillary vessels, which leads to a decrease in oncotic pressure in the intercellular space. The accumulation of products of tissue metabolism in the intercellular space leads to hypoxia, resulting in dilation of precapillary vessels, increased blood flow. As a result of these compensatory processes, the pressure in the interstitium increases and edema occurs. Elevated pressure in the terminal vascular bed opens arteriovenous anastomoses, which act as a compensatory mechanism against the centralization of blood circulation. Increased fluid volume in the intercellular space and centralization of blood circulation, which can occur despite compensatory anastomoses, promotes the outflow of fluid only through the lymphatic system. As a result, all the «load» lymphatic vessels take over. But they take on not only the liquid phase of the blood, but also high-molecular proteins, toxins, bacterial metabolites, thereby increasing the toxicity of lymph and lymphatic production. With such an increased outflow of lymph, the lymphatic system can not cope, the lymphatic vessels dilate, which leads to the development of lymphangitis and lymphadenitis. Due to the coarse macromolecular proteins of bacterial toxins, the lymph becomes more viscous, lipid content, fibrinogen concentration, coagulating properties increase, which leads to increased edema and progression of inflammation. Progression of erysipelas creates conditions for functional decompensation of the microcirculation system, which in turn increases the risk of frequent recurrences. It is believed that lymph vessels and nodes after erythema may be a source of endogenous intoxication and create conditions for recurrence [29, 35].

The predisposition to the outbreak of erysipelas is also associated with a decrease in local immunity, when the skin does not perform well enough one of its main tasks — to protect the body from infection.

інфекції. Після першого епізоду бешихи у пацієнтів з лімфедемою існує високий ризик рецидиву (понад 50 % протягом першого року захворювання) і він зростає з кожним рецидивом [29, 34].

При лікуванні РМЗ, як оперативному так і променево-му, виникає пошкодження тканин, яке призводить до рубцевої трансформації. Процес загоєння тканин починається одразу після їхнього ушкодження і складається з таких фаз: запальної, проліферативної, відновлення і фіброзу [27, 36]. Фіброз являє собою надмірне накопичення колагену та інших компонентів позаклітинної матриці після поломки в нормальному балансі її синтезу і деградації. Тканинна позаклітинна матриця складається із суміші білків (колаген та еластин), глікопротеїдів і протеогліканів (фібронектин, ламінін, тенасцин), глікозаміногліканів (гепарин, хондроїтинсульфат), що знаходяться в гелі гіалуронової кислоти, який складається з довгих ланцюгів полісахаридів. У людини відомі 42 гени, які відповідають за синтез колагену. Натепер визначено близько 40 типів колагену, із них найбільш розповсюдженим у людини є типи I та III [36].

При вивченні морфологічних змін у людей описані судинні зміни, що розвиваються протягом декількох тижнів після опромінення, викликаючи звуження і облітерацію капілярів, набряк ендотелію з осередками фіброзу і ендотеліальної гіперплазії. Ендотеліальна гіперплазія відмічена також у великих судинах, в артеріях і венах. Зменшення кількості капілярів спричиняє ішемію тканини, що також є однією з причин розвитку і прогресування фіброзу. Накопичення макрофагів під інтимою описується як типова морфологічна картина хронічного радіаційного васкуліту, що нагадує при цьому морфологічні особливості атеросклерозу, в якому макрофаги є основним джерелом синтезу фіброгенних цитокінів [27, 36–38]. При дослідженні шкіри молочної залози через 1–5 років після опромінення в сумарній вогнищевій дозі 50 Гр за 25 фракцій було встановлено зростання вдвічі темпів синтезу колагену типів I та III у перші роки, а також ознаки деградації колагену. Відмічено збільшення кількості фібробластів і числа опасистих клітин у верхньому шарі шкіри [39, 40].

Про метаболізм основного білка шкіри колагену в умовах дії ІВ можна судити за кількістю його маркерної амінокислоти гідроксипроліну в органах і тканинах. Зміна рівня гідроксипроліну в сироватці крові хворих може бути показником порушень обміну колагену в критичному для даної патології органі, особливо в опроміненій шкірі при ПТ. У сироватці крові гідроксипролін визначається у вільно-

After the first episode of erysipelas, patients with lymphedema have a high risk of recurrence (more than 50 % during the first year of the disease) and it increases with each recurrence [29, 34].

In the treatment of breast cancer, both surgical and radiation, tissue damage occurs, which leads to scar transformation. The process of tissue healing begins immediately after their damage and consists of three phases: inflammatory, proliferative, recovery and fibrosis [27, 36]. Fibrosis is an excessive accumulation of collagen and other components of the extracellular matrix (EM) after failure in the normal balance of its synthesis and degradation. Tissue EM consists of a mixture of proteins (collagen and elastin) glycoproteins and proteoglycans (fibronectin, laminin, tenascin), glycosaminoglycans (heparin, chondroitin sulfate), which are in the gel of hyaluronic acid, which consists of long chains. In humans, 42 genes are known to be responsible for collagen synthesis. To date, approximately 40 types of collagen have been identified, of which the most common in humans are type I and type III [36].

In the study of morphological changes in humans described vascular changes that develop within a few weeks after irradiation, causing narrowing and obliteration of capillaries, endothelial edema with foci of fibrosis and endothelial hyperplasia. Endothelial hyperplasia is also observed in large vessels, arteries and veins. Decreased capillaries cause tissue ischemia, which is also one of the causes of the development and progression of fibrosis. The accumulation of macrophages under the intima is described as a typical morphological picture of chronic radiation vasculitis, resembling the morphological features of atherosclerosis, in which macrophages are the main source of synthesis of fibrogenic cytokines [27, 36–38]. In the study of breast skin 1–5 years after irradiation in a total focal dose of 50 Gy for 25 fractions, the rate of type I and III collagen synthesis was doubled in the first years, as well as signs of collagen degradation. An increase in the number of fibroblasts and the number of smooth cells in the upper layer of the skin was noted [39, 40].

The metabolism of the main protein of collagen skin under the conditions of IR can be judged by the amount of its marker amino acid hydroxyproline in organs and tissues. Changes in the level of hydroxyproline in the serum of patients may be an indicator of collagen metabolism in a critical organ for this pathology, especially in cases of PT in irradiated skin. In serum, hydroxyproline is

му і зв'язаному з білками та пептидами вигляді. Вільний гідроксипролін відображає процеси деградації колагену, а пептидно-зв'язаний здебільшого вказує на інтенсивність синтезу колагену, оскільки основна його кількість належить до фрагментів N-кільцевих пропептидів колагену I типу, які відщеплюються на кінцевих етапах синтезу і процесу формування колагену I типу, основного типу колагену шкіри. Важливе значення має співвідношення вільного і зв'язаного гідроксипроліну, що вказує на ступінь активації обміну колагену в цілому [41–43].

Після проведення курсу ПТ відбувається достовірне підвищення вмісту всіх сироваткових фракцій гідроксипроліну на 25–45 % відносно норми ($p < 0,06$). При цьому переважає збільшення кількості зв'язаного гідроксипроліну на 35,6–45,6 % відносно показників, які мали місце до початку ПТ. Фракція вільного гідроксипроліну також достовірно збільшується не тільки відносно нормальних значень, але й відносно показників вільного гідроксипроліну в післяопераційному періоді. Збільшення вмісту вільного гідроксипроліну демонструє руйнування сполучної тканини в зоні опромінення, а майже 1,5-кратне збільшення концентрації зв'язаного і загального гідроксипроліну може свідчити про активацію процесів колагенування з розвитком фіброзу [43]. Неконтрольована активація синтезу і накопичення колагену в опроміненій шкірі і прилеглих тканинах можуть призводити до її фібротизації, а пізніше до розвитку променевого фіброзу шкіри, який досить часто є небажаним віддаленим наслідком дії радіації [27, 36, 43].

Доза фракціонування і тривалість опромінення є основними факторами розвитку фіброзу [25, 44, 45]. Гіпофракціоноване опромінення викликає значно більшу частоту розвитку фіброзу, ніж звичайний режим фракціонування (57 % проти 16 %) [25, 46]. Більш високу частоту розвитку підшкірного фіброзу відмічають через 15 місяців після опромінення (33 %) [47]. У двох різних незалежних дослідженнях показано, що у 3,2 % пацієнтів розвинувся фіброз молочної залози через 24 місяці після інтраопераційної ПТ, яку виконували під час органозберігаючої операції. Даний показник досягає 33 % після 48-місячного обстеження [48, 49]. Крім того фіброз може бути пов'язаний з існуючими колагеновими захворюваннями [50], із супутнім або подальшим проведенням хіміотерапії [51, 52], віком пацієнтів [53] і внутрішньою радіочутливістю сполучної тканини, яка є варіабельною у різних пацієнток [54]. У випадках підшкірного фіброзу час досягнення визначеного ступеня реакції

determined to be free and bound to proteins and peptides. Free hydroxyproline reflects the processes of collagen degradation, and peptide-bound to a greater extent indicates the intensity of collagen synthesis, since the main amount belongs to the fragments of N-ring propeptides of collagen type I, which are cleaved in the final stages of synthesis and collagen type I, the main type of skin collagen. The ratio of free bound hydroxyproline is important, which indicates the degree of activation of collagen metabolism in general [41–43].

After the course of RT there is a significant increase in the content of all serum fractions of hydroxyproline by 25–45 % relative to normal ($p < 0.06$). This is dominated by an increase in the amount of bound hydroxyproline by 35.6–45.6 % compared to patients who were before RT. The fraction of free hydroxyproline also significantly increases not only relative to normal values, but also relative to free hydroxyproline in the postoperative period. An increase in the content of free hydroxyproline demonstrates the destruction of connective tissue in the irradiation zone, and almost 1.5-fold increase in the concentration of bound and total hydroxyproline may indicate the activation of collagen formation processes with the development of fibrosis [43]. Uncontrolled activation of collagen synthesis and accumulation in irradiated skin and adjacent tissues can lead to its fibrotization, and later to the development of radial skin fibrosis, which is often an undesirable separate consequence of radiation [27, 36, 43].

Fractionation dose and duration of irradiation are the main factors in the development of fibrosis [25, 44, 45]. Hypofractionation irradiation causes a much higher incidence of fibrosis than the usual fractionation regime (57 % vs. 16 %) [25, 46]. A higher frequency of subcutaneous fibrosis is observed 15 months after irradiation (33 %) [47]. Two different independent studies have shown that 3.2 % of patients developed fibrosis of the breast 24 months after intraoperative RT, which was performed during organ-sparing surgery. This figure reaches 33 % after 48 months of examination [48, 49]. In addition, fibrosis may be associated with existing collagen diseases [50], with concomitant or subsequent chemotherapy [51, 52]. The age of patients [53] and the internal radiosensitivity of connective tissue, which is variable in different patients [54]. In cases of subcutaneous fibrosis, the time to reach a certain degree of reaction increases with increas-

збільшується відповідно до зростання ступеня фіброзу, що узгоджується з клінічними спостереженнями, що фіброз з часом прогресує [55]. Фіброз являє собою складну відповідь тканин, переважаючими характеристиками якої є масивне відкладання позаклітинного матриксу і надмірна проліферація фібробластів. Цей динамічний процес вмикає постійне ремоделювання тканини і активацію фібробластів протягом тривалого часу [25, 36]. Пацієнти з фіброзом можуть відчувати біль, ретракцію та ущільнення шкіри, обмеження руху рук та шиї, лімфедему, некроз і виразки шкіри. Фіброз шкіри і підшкірної клітковини зазвичай діагностуються за допомогою огляду та пальпування [25, 27, 36, 45].

Пацієнти, які отримували ПТ, схильні до ризику розвитку вторинних злоякісних новоутворень шкіри. Підвищений ризик розвитку раку шкіри може тривати все життя, залежить від дози та збільшується протягом життя пацієнта [25, 56].

У більшості випадків в ділянці виразки розвивається плоскоклітинний рак, часто високодиференційований, рідше – помірnodиференційований [57, 58]. В останні роки в генезі різних форм плоскоклітинного раку активно обговорюється роль мутації гена *TP53*, одного з ключових генів-супресорів пухлинного росту [58, 59]. Плоскоклітинний рак шкіри – злоякісна епітеліальна пухлина, яка розвивається із кератиноцитів і здатна виробляти кератин. Метастазування плоскоклітинного раку, що виник на фоні актинічного кератозу, відбувається у 0,5 % випадків, а у вогнищах рентгенівського дерматиту у 20 % [59].

У 1948 році вперше було описано синдром Стюарта-Тревіса (F.W. Stewart, американський патолог; N. Treves, американський хірург), який характеризується розвитком ангіосаркоми на тлі тривалої лімфедми кінцівки, частіше всього внаслідок радикальної мастектомії, особливо в поєднанні з променевою терапією [60, 61]. Хвороба характеризується високою злоякісністю, агресивним перебігом з метастазуванням в легені і печінку, інколи в наднирники, яєчники та інші органи, 5-річна виживаність становить від 10 до 18 % [62].

Значні хірургічні втручання і променева терапія при лікуванні РМЗ призводять до порушення параметрів артеріального і венозного кровотоку верхньої кінцівки [63–65].

Зміни об'ємного кровотоку (Vid) верхньої кінцівки, а саме збільшення притоку артеріальної крові у хворих, які перенесли радикальні операції з приводу РМЗ, слід пов'язувати безпосередньо з опе-

ing degree of fibrosis, which is consistent with clinical observations that fibrosis progresses with time [55]. Fibrosis is a complex tissue response, the predominant characteristics of which are massive deposition of the extracellular matrix and excessive proliferation of fibroblasts. This dynamic process involves constant tissue remodeling and activation of fibroblasts for a long time [25, 36]. Patients with fibrosis may experience pain, retraction and tightness of the skin, limited movement of the arms and neck, lymphedema, necrosis and skin ulcers. Fibrosis of the skin and subcutaneous tissue is usually diagnosed by examination and palpation [25, 27, 36, 45].

Patients receiving RT are at risk of developing secondary malignancies of the skin. The increased risk of skin cancer can last a lifetime, depending on the dose and increasing during the patient's life [25, 56].

In most cases, squamous cell carcinoma develops in the area of the ulcer, often highly differentiated, less often moderately differentiated [57, 58]. In recent years, the role of mutations in the *TP53* gene, one of the key suppressor genes for tumor growth, has been actively discussed in the genesis of various forms of squamous cell carcinoma [58, 59]. Squamous cell skin cancer (squamous cell carcinoma) is a malignant epithelial tumor that develops from keratinocytes and is capable of producing keratin. Metastasis of squamous cell carcinoma, which arose on the background of actinic keratosis, occurs in 0.5 % of cases, and in the foci of X-ray dermatitis in 20 % [59].

Stewart-Treves syndrome (FW Stewart, American pathologist; N. Treves, American surgeon) was first described in 1948, characterized by the development of angiosarcoma on the background of prolonged limb lymphedema, most often due to radical mastectomy, especially in combination with radiation therapy [60, 61]. The disease is characterized by high malignancy, aggressive course with metastasis to the lungs and liver, sometimes to the adrenal glands, ovaries and other organs, 5-year survival is from 10 to 18 % [62].

Significant surgical interventions and radiation therapy in the treatment of breast cancer lead to a violation of the parameters of arterial and venous blood flow of the upper extremity [63–65].

Changes in the volumetric blood flow (Vid) of the upper extremity, namely an increase in arterial blood flow in patients who have undergone radical surgery for breast cancer should be associated

раційною травмою, в результаті якої відбувається пересічення великої кількості маленьких нервових волокон, що призводить до втрати симпатико-вазоконстрикторного контролю [66, 67]. Це призводить до зміни судинного компоненту зі змінами судинної стінки артерій, зниження її вазоконстрикторних і еластичних властивостей, що знаходить своє відображення в зміні індексу периферичного опору (RI), пульсаційного індексу (PI) [63].

Зниження Vvol може бути обумовлено вираженим спазмом артеріальної судини або механічною перешкодою як всередині судини (ембол, атеросклеротична бляшка), так і зовні (рубцева деформація м'яких тканин, що оточують судину, спазм м'язів в місцях проходження магістральних артерій). В деяких випадках падіння Vvol може бути пов'язане з неадекватною роботою серця. Основним фактором, що призводить до зниження артеріального притоку після хірургічного лікування та ПТ, слід вважати спазм м'язів, через які проходить магістральна артерія (оскільки для формування рубцевої деформації потрібен достатній проміжок часу), що забезпечує постачання крові до руки, а саме переднього драбинчастого м'яза [63].

Після радикального хірургічного лікування і ПТ у 67–90 % випадків виявляються екстравазальні стенози пахвово-підключичного сегменту вени, різного ступеня і довжини. При цьому більш ніж у 40 % хворих мають місце значне звуження вени (50–75 %) та оклюзії [65, 68, 69]. Незважаючи на те, що екстравазальні стенози зазначеного сегменту вени зустрічаються досить часто, гемодинамічно значущими вони є, за даними різних авторів, у від 24,2 % до 62 % випадків. Такі розбіжності даних вважають пов'язаними з використанням різних методик дослідження венозного кровотоку – флєбоманометрії, флєбографії, ультразвукової доплерівської флєбографії [69, 70, 71]. Екстравазальні стенози, пов'язані з розвитком рубцевих змін навколо судинно-нервового пучка і в 13,7 % вони пов'язані з рубцевими переродженнями судин, які були перев'язані і пересічені, а також з розвитком навколо лігатур, накладених під час радикального оперативного втручання, грубої сполучної тканини. Більш тяжкий рубцевий процес пов'язаний з фіброзним переродженням тканини грудного м'язу під дією променевої терапії, внаслідок чого утворюється своєрідний «панцир», який покриває і стискає підключичну вену [65, 69].

Гемодинамічно значуще здавлення артерій відмічено у 32 % на стороні оперативного втручання. Після оперативного і променевого лікування відбувається

directly with surgical trauma, which results in the intersection of a large number of small nerve fibers, leading to loss of sympathetic-vasoconstrictor control [66, 67]. This leads to a change in the vascular component with changes in the vascular wall of the arteries, reducing its vasoconstrictor and elastic properties, which is reflected in the change of the peripheral resistance index (RI), pulsation index (PI) [63].

Decreased Vvol may be due to severe arterial vasospasm or mechanical obstruction both inside the vessel (embolus, atherosclerotic plaque) and externally (scarring of the soft tissues surrounding the vessel, muscle spasm at the sites of the main arteries). In some cases, a drop in Vvol may be due to an inadequate heart function. The main factor that leads to a decrease in blood flow after surgery and PT is necessary to consider the spasm of the muscles through which the main artery passes (because the formation of scarring requires a sufficient period of time), which provides blood supply to the hand, namely the anterior ladder muscle [63].

After radical surgical treatment and RT in 67–90 % of cases, extravasal stenoses of the axillary-subclavian segment of the vein, of varying degree and length (length) are detected. At the same time, more than 40 % of patients have a significant narrowing of the vein (50–75 %) and occlusion [65, 68, 69]. Despite the fact that extravasal stenoses of this segment of the vein are quite common, hemodynamically significant they are, according to various authors, from 24.2 % to 62 % of cases. Such data discrepancies are considered to be related to the use of different methods of venous blood flow study – phlebomanometry, phlebography, ultrasound Doppler phlebography [69, 70, 71]. Extravasal stenoses are associated with the development of scarring around the vascular-nervous bundle and in 13.7 % they are associated with cicatricial degeneration of vessels that have been bandaged and crossed, as well as with the development around ligatures that were imposed during radical surgery, coarse connective tissue. A more severe scarring process is associated with fibrous degeneration of the pectoral muscle tissue under the influence of radiation therapy, resulting in the formation of a kind of «shell» that covers and compresses the subclavian vein [65, 69].

Hemodynamically significant compression of the arteries was observed in 32 % on the side of surgery. After surgical and radiation treatment there is

зростання ступеня здавлення підключичної артерії [70–72].

Протягом 12 місяців після оперативного лікування і ПТ майже у всіх хворих (99,42 %) незмінно формується, а потім прогресивно розвивається синдром переднього драбинчастого м'яза, що забезпечує стабільну компресію нервово-судинного пучка верхньої кінцівки. Клінічні прояви скаленус-синдрому на боці радикально проведеного лікування було виявлено у 65,45 % випадків [70, 72, 73]. Очевидно, що в основі формування скаленус-синдрому у хворих, які перенесли радикальне лікування з приводу РМЗ, лежать специфічні реакції, що відбуваються у відповідь на агресію хірургічного і променевого методів лікування. Встановлено статистично достовірне зниження швидкості кровотоку на боці скаленус-синдрому в плечовій артерії на 31,4 % і в ліктьовій на 11,9 % [65, 72].

Розвиток різних м'язових синдромів, що виникають внаслідок проведення спеціального лікування РМЗ, тісно пов'язаний з розвитком порушень іннервації плечо-лопаткового регіону і є тією найважливішою ланкою в патогенезі порушення функції верхньої кінцівки. У значній кількості хворих (до 90 %) в післяопераційному періоді спостерігаються регіонарно-сегментарні невропатичні розлади, які проявляються плечовою плексопатією, нейротрофічними і нейросудинними порушеннями. У віддаленому періоді ураження нервових стовбурів плечового сплетення виникають, як правило, в результаті безпосередньої променевої дії і здавлення рубцевою тканиною, клінічно проявляються больовим синдромом, порушенням функції м'язів плечового поясу та верхньої кінцівки, плекситами, які призводять до зниження об'єму активних рухів, і падінням ефективності м'язово-судинного насосу [63, 73, 74].

Радикальна операція і післяпроменеві патологічні зміни в м'яких тканинах, порушення мікроциркуляції лімфи і крові, порушення іннервації судин верхньої кінцівки, периферичних нервів системи шийно-плечового сплетіння призводять до інтенсивних дегенеративно-деструктивних процесів у м'яких тканинах верхньої кінцівки, розвитку в них морфологічних змін і подальшого прогресування рефлексорних нервово-судинних і нейродистрофічних порушень. Таким чином, замикається «порочне коло» патологічних реакцій, спричинених агресією радикальної операції і променевої терапії, застосування яких забезпечує радикальність лікування хворих на РМЗ. Зважаючи на численні дані щодо несприятливої терапевтичної дії ІВ на шкіру і оточуючі тканини, а також з метою зменшення надмірного променевого навантаження на організм

an increase in the degree of compression of the subclavian artery [70–72].

Within 12 months after surgery and RT, almost all patients (99.42 %) invariably form and then progressively develop anterior ladder muscle syndrome, which provides stable compression of the neurovascular bundle of the upper extremity. Clinical manifestations of scalenus syndrome on the side of radical treatment were detected in 65.45 % [70, 72, 73]. It is obvious that the basis of the formation of scalenus syndrome in patients who have undergone radical treatment for breast cancer, are specific reactions that occur in response to the aggression of surgical and radiation treatments. There was a statistically significant decrease in blood flow on the side of the scalenus syndrome in the brachial artery by 31.4 % and in the elbow by 11.9 % [65, 72].

The development of various muscular syndromes resulting from special treatment of breast cancer is closely related to the development of innervation disorders of the shoulder-scapular region and is the most important link in the pathogenesis of dysfunction of the upper extremity. In a significant number of patients (up to 90 %) in the postoperative period there are regional-segmental neuropathic disorders, which are manifested by shoulder plexopathy, neurotrophic and neurovascular disorders. In the long term lesions of the nerve trunks of the humeral plexus occur, as a rule, as a result of direct radiation and compression of scar tissue, clinically manifested by pain, dysfunction of the muscles of the shoulder girdle and upper extremity, plexitis, which lead to decreased active movements. and a decrease in the efficiency of the musculoskeletal pump [63, 73, 74].

Radical surgery and post-radiation pathological changes in soft tissues, impaired microcirculation of lymph and blood, impaired innervation of vessels of the upper extremity, peripheral nerves of the cervical-brachial plexus leads to intense degenerative-destructive processes in the soft tissues of the upper extremity and causes morphological changes and further progression of reflex neurovascular and neurodystrophic disorders. Thus, the «vicious circle» of pathological reactions, which are caused by the aggression of radical surgery and radiation therapy, the use of which ensures the radical treatment of patients with breast cancer, is closed. In light of the data on the adverse therapeutic effects of IR on the skin and surrounding tissues, as well as to reduce excessive

хворої, необхідний диференційований підхід до призначення ад'ювантної променевої терапії (АПТ), який повинен базуватись на визначенні клініко-морфологічних факторів, що визначають ризик розвитку локо-регіонарного рецидиву РМЗ. Характер і особливості клінічного прояву променевих пошкоджень визначаються індивідуальною радіаційною чутливістю хворої, її віком і станом, енергією випромінювання, що використовують, розподілом енергії, яка поглинається в опромінюючому об'ємі тканин, разовою і сумарною вогнищевою дозою, а також радіаційним анамнезом та іншими факторами. При цьому можливе виникнення ранніх і пізніх променевих ушкоджень. У 20 % випадків стандартне терапевтичне опромінення призводить до пізніх променевих ушкоджень шкіри. А оскільки час їхнього прояву і ступінь тяжкості значно варіюють в межах однієї дози, то, можливо, реакція на опромінення залежить і від генетичних факторів.

Вважаємо, що АПТ не показана після МЕ і лімфодисекції I–II рівня та системної терапії у випадках невеликого розміру пухлини (T_{1-2}) і за відсутності або наявності 1–3 уражених пухлинними клітинами лімфатичних вузлів (N_{0-1}) особливо у пацієток, які постраждали від аварії на ЧАЕС та проживають на забруднених територіях або мають радіаційний анамнез. При адекватно виконаній аксиллярній лімфодисекції немає підстав для проведення АПТ на пахову область, внаслідок низького ризику розвитку регіонарного рецидиву, але є велика вірогідність можливих ускладнень після опромінення. У хворих з повною патоморфологічною відповіддю після неoad'ювантної ХТ з I або II стадією на момент діагностики, вважаємо, АПТ не показана.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Деньгина Н. В., Родионов В. В. Лучевая терапия операбельного рака молочной железы после радикальной мастэктомии: что, где, когда. *Практическая онкология*. 2010. Т. 11, № 4. С. 221–227.
2. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы в зависимости от адьювантных режимов лучевой терапии / Е. О. Косымбаева, Т. А. Адылханов, А. С. Байсалбаева и др. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 6. С. 67–77.
3. 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 / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), S. Darby, P. McGale et al. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1707–1716. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
4. Kim K. S., Shin K. H., Choi N., Lee S. W. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-

radiation exposure to the patient, a differentiated approach to the appointment of ART, which should be based on clinical and morphological factors determine the risk of loco-regional recurrence of breast cancer. The nature and features of the clinical manifestation of radiation injuries are determined by the individual radiation sensitivity of the patient, her age and condition, the energy used, the distribution of energy absorbed in the irradiated tissue, single and total focal dose, and radiation history and other factors. At the same time occurrence of early and late radiation damages is possible. In 20 % of cases, standard therapeutic radiation leads to late radiation damage to the skin. And since the time of their manifestation and severity vary considerably within a single dose, it is possible that the response to radiation depends on genetic factors.

We believe that ART is not indicated in patients after IE and lymph node dissection of I–II level and systemic therapy in cases of small tumor size (T_{1-2}) and in the absence or presence of 1–3 affected by tumor cells lymph nodes (N_{0-1}), which affected by the Chernobyl accident and live in contaminated areas or have a history of radiation. With adequately performed axillary lymph dissection, there is no reason to perform ART on the axillary region, due to the low risk of regional recurrence, but there is a high probability of possible complications after irradiation. In patients with a complete pathomorphological response after neoadjuvant chemotherapy with stage I or II at the time of diagnosis, in this category of patients we believe – ART is not indicated.

REFERENCES

1. Dengyna NV, Radionov W. [Radiation therapy for operable breast cancer after radical mastectomy]. *Practical Oncology*. 2010;11(4): 221-227. Russian.
2. Kosymbaeva EO, Adylailenkhanov TA, Baisalbaeva, Zhabagina AS, Raisov DT. [Long-term treatment results for breast cancer patients depending on adjuvant regimens of radiation therapy]. *Science and Healthcare*. 2017;(6):67-67. Russian.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. 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;378(9804):1707-1716. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
4. Kim KS, Shin KH, Choi N, Lee SW. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-con-

- conserving surgery. *Radiat. Oncol. J.* 2016. Vol. 34, no. 2. P. 81–87. doi: 10.3857/roj.2016.01697.
5. Трофимова О. П., Ткачев С. И., Хайленко В. А., Кубасова И. Ю. Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы – что изменилось? *Вестник РГМУ.* 2013. № 2. С. 53–56.
6. Старцева Ж. А., Симонов К. А., Слонимская Е. М. Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы. *Радиация и риск.* 2014. Т. 23, № 2. С. 102–109.
7. Лучевая терапия больных раком левой молочной железы I–IIA стадии после органосохраняющих операций / И. А. Гладиллина, Д. И. Федосеенко, М. А. Шабанов и др. *Злокачественные опухоли.* 2017. Т. 7, № 4. С. 5–12.
8. Offersen B. V., Brodersen N. J., Nielsen M. M., Overgaard J. Should postmastectomy radiotherapy to the chest wall and regional lymph nodes be standard for patients with 1–3 positive lymph nodes? *Breast Care (Basel).* 2011. Vol. 6, no. 5. P. 347–351. doi: 10.1159/000333250.
9. Paul S., Srivastava K., Chaudhuri T., Rathor S. Post-mastectomy radiotherapy for one to three axillary node positive early breast cancer. To radiate or not to radiate? *Clin. Cancer Investig J.* 2013. Vol. 2, no. 1. P. 14–19. doi: 10.4103/2278-0513.110760.
10. Канаев С. В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы. *Практическая онкология.* 2002. Т. 3, № 1. С. 45–51.
11. Салим Н., Шонус Д. Х., Столбовой А. В. Развитие лучевой терапии рака молочной железы. *Онкология. Журн. им. П. А. Герцена.* 2017. № 4. С. 59–65.
12. Kong M., Hong S. E. Which patients might benefit from postmastectomy radiotherapy in breast cancer patient with t 1–2 tumor and 1–3 axillary lymph nodes metastasis? *Cancer Res. Treat.* 2013. Vol. 45, no. 2. P. 103–111. doi: 10.4143/crt.2013.45.2.103.
13. Selection criteria for postmastectomy radiotherapy in T1–T2-tumors with 1 to 3 positive lymph nodes / T. A. Moo, R. Mc Millan, M. Lee, M. Stempel et al. *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20, no. 10. P. 3169–3174. doi: 10.1245/s10434-013-3117-0.
14. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy / C. Hennequin, N. Bossard, P. Servagi-Vernats et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 86, no. 5. P. 860–866. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.021.
15. Dai Kubicky C., Mongoue-Tchokote S. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in women with T1-2N1 breast cancer treated with mastectomy: should patients with 1,2 and 3 positive lymph nodes be grouped together. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85, no. 5. P. 1200–1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.005.
16. Fletcher G. H., Montague E. D. Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1978. Vol. 4, no. 5–6. P. 481–492. doi: 10.1016/0360-3016(78)90085-8.
5. Trofimova OP, Tkachev SI, Khailenko VA, Kubasova IU. [Radiation therapy in organ -preserving treatment of patients with early breast cancer – what has changed?] *Bulletin RGMU.* 2013;(2):53-56. Russian.
6. Startseva ZhA, Simonov KA, Slonimskay EM. [Differentiated approach to the use of adjuvant radiation therapy for patients with operable breast cancer]. *Radiation and Risk.* 2014;23(2): 102-109. Russian.
7. Gladilina IA, Fedoseenko DI, Shabanov MA, Makarov ES, Valiev RK, Tkachenko GA, et al. [Radiotherapy after organ-sparing surgery for I–IIA stages of left-sided breast cancer]. *Malignant Tumours.* 2017;7(4):5-12. Russian.
8. Offersen BV, Brodersen NJ, Nielsen MM, Overgaard J. Should postmastectomy radiotherapy to the chest wall and regional lymph nodes be standard for patients with 1–3 positive lymph nodes? *Breast Care (Basel).* 2011;6(5):347-351.
9. Paul S, Srivastava K, Chaudhuri T, Rathor S. Post-mastectomy radiotherapy for one to three axillary node positive early breast cancer. To radiate or not to radiate? *Clin Cancer Investig J.* 2013;2(1):14-19.
10. Kanaev SB. [The role of radiation therapy in the treatment of breast cancer]. *Practical Oncology.* 2002;3(1):45-51. Russian.
11. Salim N, Shonus DKh, Stolbovoy AV. [Development of radiation therapy for breast cancer]. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017;6(4):59-65. doi: 10.17116/onkolog20176459-65. Russian.
12. Kong M, Hong SE. Which patients might benefit from postmastectomy radiotherapy in breast cancer patient with t 1–2 tumor and 1–3 axillary lymph nodes metastasis? *Cancer Res Treat.* 2013;45(2):103-111. DOI:10.4143/crt.2013.45.2.103.
13. Moo TA, McMillan R, Lee M, Stempel M, Patil S, Ho A, El-Tamer M. Selection criteria for postmastectomy radiotherapy in T1– T2-tumors with 1 to 3 positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3169-3174. doi: 10.1245/s10434-013-3117-0.
14. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(5):860-866. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.021.
15. Dai Kubicky C, Mongoue-Tchokote S. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in women with T1-2N1 breast cancer treated with mastectomy: should patients with 1,2 and 3 positive lymph nodes be grouped together. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):1200-1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.005.
16. Fletcher GH, Montague ED. Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978;4(5-6):481-492. doi: 10.1016/0360-3016(78)90085-8.

17. Демина Э. А. Проблемные вопросы лучей терапии онкологических больных с позиции радиобиологии. *Science Rise*. 2015. № 4. С. 11–16. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.40207.
18. Новые подходы в консервативном лечении глубоких поздних лучевых повреждений мягких тканей / В. В. Пасов, О. В. Терехов, Ю. Г. Постнов и др. *Радиация и риск*. 2010. Т. 19, № 2. С. 58–64.
19. Барабанова А. В. Местные лучевые поражения кожи. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2010. Т. 55, № 5. С. 79–84.
20. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy / T. Osako, M. Ogushi, M. Kumada et al. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 38, no. 5. P. 334–338. doi: 10.1093/jjco/hyn030.
21. Radiation exposure of the heart lung and skin by radiation therapy for breast cancer: A dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy / S. Lettmaier, S. Kreppner, M. Lotter et al. *Radiother. Oncol.* 2011. Ang: 100 (2). P. 189–194. doi: 10.1016/j.radonc.2010.07.011.
22. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors / P. Ciammella, A. Podgornii, M. Galeandro et al. *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. P. 97. doi: 10.1186/1748-717X-9-97.
23. 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 / EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. *Lancet*. 2004. Vol. 383. P. 2127–2135. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8
24. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head neck cancer / D. J. Adelstein, Y. Li, G. L. Adams et al. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 92–98. doi: 10.1200/JCO.2003.01.008.
25. Diehl C. Cutaneous side effects of oncology treatments. Part II. Radiation therapy. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. Т. 71, № 4. С. 70–78.
26. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer / C. Lilla, Ambrosone CB, Kropp S, et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 106, no. 1. P. 143–150. doi: 10.1007/s10549-006-9480-9.
27. Клинико-морфологическая характеристика повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки после хирургического лечения и лучевой терапии у больных раком молочной железы / Э. Э. Топуззов, Т. Т. Агишев, А. А. Божок и др. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017. Т. 13, № 1. С. 25–33. doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-25-33.
28. Отдаленные осложнения лучевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями / И. А. Крячок, Е. О. Ульянченко, Т. В. Кадникова и др. *Клиническая онкология*. 2017. № 4. С. 59–62.
17. Domina EA. [Problematic issues of radiation therapy for cancer patients from the position of radiobiology]. *Science Rise*. 2015; (4):11-16. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.40207. Russian.
18. Pasov W, Terekhov OV, Postnov YuG, Ulyanov AA, Belaya NS, Zharikov AA. x New approaches to the conservative treatment of late radiation soft tissues injuries]. *Radiation and Risk*. 2010; 19(2):58-64.
19. Barabanova AV. [Local radiation injury skin]. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2010;55(5):79-84. Russian.
20. Osako T, Oguchi M, Kumada M, Nemoto K, Iwase T, Yamashita T. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(5):334-338. doi: 10.1093/jjco/hyn030.
21. Lettmaier S, Kreppner S, Lotter M, Walser M, Ott OJ, Fietkau R, Strnad V. Radiation exposure of the heart lung and skin by radiation therapy for breast cancer: A dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. *Radiother Oncol*. 2011;100(2):189-194. doi: 10.1016/j.radonc.2010.07.011.
22. Ciammella P, Podgornii A, Galeandro M, Micera R, Ramundo D, Palmieri T, Cagni E, Iotti C. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors. *Radiat Oncol*. 2014;9:97. doi: 10.1186/1748-717X-9-97.
23. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. 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*. 2004;383:2127-2135. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
24. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:92-98. doi: 10.1200/JCO.2003.01.008.
25. Diehl C. Cutaneous side effects of oncology treatments. Part II. Radiation therapy. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2018;71(4):70-78. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-4-70>
26. Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, et al. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(1):143-150. doi: 10.1007/s10549-006-9480-9.
27. Topuzov EE, Agishev TT, Bozhok AA, Dashyan GA, Sadygova SN, Prikhod'ko EV, et al. [Clinical and morphological characteristics of skin and subcutaneous fat damage after surgical treatment and radiation therapy in patients with breast cancer (literature review)]. *Tumors of female reproductive system*. 2017;13(1):25-33. doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-25-33. Russian.

29. Фейсханов А. К., Фатыхова З. З., Фейсханова Л. И., Максимов А. В. Рожа и лимфадема. *Практическая медицина*. 2016. Т. 96, № 4. С. 161–164.
30. Mortimer Peter S., Stanley G. Rocksong. New developmens in clinical aspects of lymphatic disease. *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, no. 3. P. 915–921. doi: 10.1172/JCI71608.
31. Залуцкий И. В., Антоненкова Н. Н., Жуковец А. Г., Овчинников Д. В. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных (этиология, клиника, лечение) практич. пособие для врачей. Минск : Беларусь, 2004. С. 71.
32. Шляхтунов Е. А., Луд Н. Г. Возможности ультразвукового исследования в диагностике вторичной лимфедемы верхней конечности у онкологических больных. *Новости хирургии*. 2009. Т. 17, № 3. С. 127–136.
33. Байтингер В. Ф., Лойт А. А., Звонарев Е. Г. Профилактика лимфатических отеков верхних конечностей после радикальной мастэктомии по Мадену // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2017. Т. 61, № 2. С. 15–23. DOI: 10.17223/1814147/60/02.
34. Vaillant L. Erysipelas and lymphedema. *Phlebolympology*. 2007. Vol. 14, no. 3. P. 120–124.
35. Cooper R., White R. Cutaneous infections in lymphedema. *Journal of Lymphoedema*. 2009. Vol. 4, no. 1. P. 44–48.
36. Окунцев Д. В., Крутилина Н. И. Механизмы развития и возможности лечения лучевых фиброзов. *Український радіологічний журнал*. 2013. Т. 21. С. 459–471.
37. Reinke J. M., Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012. Vol. 49, no. 1. P. 35–43. doi: 10.1159/000339613
38. Disorder of endothelia vessels functional state with malignant tumors in patients exposed anthropogenic radiation / L. Pak, Y. Noso, N. Chaizhunusova, et al. *Asian Pac J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 17, no. 2. P. 575–579. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.2.575.
39. Type I collagen turnover and cross-linking are increased in irradiated skin of breast cancer patients / M. Sassi, A. Jukkova, R. Rickki et al. *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 58. P. 317–323. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00253-x.
40. The production of III collagen and the activity of mast-cell chymase increase in human skin after irradiation therapy / R. Riecki, I. T. Harvima, A. Jukkova et al. *Exp. Dermatol.* 2004. Vol. 13. P. 364–371. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00164.x.
41. Диагностическая значимость определения свободного оксипролина при наследственных и приобретенных коллагенозах / Т. А. Аскерова, Н. А. Юсифова, Г. Т. Гасанова, А. Р. Керимова. *Клин. лаб. диагностика*. 2009. № 9. С. 15–17.
42. Ким Л. Б., Никонова И. К., Путятина А. Н. Содержание гликозаминогликанов и гидроксипролина в сыворотке крови у практически здоровых людей в зависимости от возраста, пола и группы крови. *Клин. лабор. диагностика*. 2011. № 6. С. 23–25.
43. Симонова-Пушкарь Л. И., Гертман В. З. Маркеры метаболизма коллагена в сыворотке крови больных раком молочной железы при фотомангнитной терапии радиоиндуцированных поражений
28. Kraychok IA, Ulaynchenko EO, Kadnikova TV, Aleksik OM, Martynchyk AV, Filonenko KS, et al. [Remote complications of radiation therapy in patients with malignant neoplasms]. *Clinical Oncology*. 2017;(4):59-62. Russian.
29. Feyskhanov RR, Fatykhova EZ, Feiskhanova LI, Maksimov AV. [Lymphedema and Erysipelas]. *Practical Medicine*. 2016;96(4): 161-164. Russian.
30. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest*. 2014;124(3):915-921. doi: 10.1172/JCI71608.
31. Zalycki IV, Antonenkova NN, Zhykovec AG, Ovchinnikov DV. [Secondary lymphedema of the upper limb in cancer patients (etiology, clinic, treatment)]: Practical guide for doctors. Minsk: Belarus; 2004. P. 71. Russian.
32. Shlyakhtunov EA, Lud NG. [Possibilities of ultrasound examination in diagnostics of secondary lymphedema of the upper limb in cancer patients]. *Novosti Khirurgii*. 2009;17(3):127-136. Russian.
33. Baytinger VF, Loyt AA, Zvonarev YeG. [Prevention of lymphatic edema of the upper extremities after radical mastectomy according to madden]. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2017;61(2):15-23. DOI: 10.17223/1814147/60/02. Russian.
34. Vaillant L. Erysipelas and lymphedema. *Phlebolympology*. 2007;14(3):120-124.
35. Cooper R, White R. Cutaneous infections in lymphedema. *Journal of Lymphoedema*. 2009;4(1):44-48.
36. Okuntsev DV, Krutylina NI. [Mechanisms of radiation fibrosis development and possibility of treatment]. *Ukrainian radiological journal*. 2013;21:459-471. Russian.
37. Reinke JM, Sorg H: Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49:35-43. doi: 10.1159/000339613.
38. Pak L, Noso Y, Chaizhunusova N, Anambaeva Z, Adylkhanov T, Takeichi N, et al. Disorder of endothelia vessels functional state with malignant tumors in patients exposed anthropogenic radiation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(2):575-579. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.2.575.
39. Sassi M, Jukkola A, Riecki R, Hoyhtya M, Risteli L, Oikarinen A, Risteli J. Type I collagen turnover and cross-linking are increased in irradiated skin of breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2001;58(3):317-323. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00253-x.
40. Riecki R., Harvima I. T., Jukkova A., Risteli J., Oikarinen A. The production of III collagen and the activity of mast-cell chymase increase in human skin after irradiation therapy. *Exp Dermatol*. 2004;13:364-371. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00164.x.
41. Askerova TA, Yusifova NA, Gasanova GT, Kerimova AR. [Diagnostic value of the determination of free oxyproline in hereditary and acquired collagenoses]. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2009;(9):15-17. Russian.
42. Kim LB, Putyatina AN, Nikonova IK. [The serum levels of glycosaminoglycans and hydroxyproline in relation to the age, gender, and blood group of apparently healthy individuals]. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2011;(6):23-25. Russian.

- кожи. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013. Т. 60, № 3. С. 19–23.
44. Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy / J. H. Borger, H. Kemperman, H. S. Smitt et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. Vol. 30. P. 1073–1081. doi: 10.1016/0360-3016(94)90312-3.
 45. Галстян И. А., Надежина Н. М. Местные лучевые поражения и их отдаленные последствия и лечение. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017. № 9. С. 42–43.
 46. Fehlaue F., Tribius S., Alberti W., Rades D. Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy. *Strahlenther. Onkol.* 2005. Vol. 181, no. 10. P. 625–631. doi: 10.1007/s00066-005-1404-9.
 47. Toxicity of three-directional conformal radio-therapy for accelerated partial breast irradiation / J. T. Hepel, M. Tokita, S. G. MacAusland et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 75, no. 5. P. 93–101. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.009.
 48. Carrotte-Lefebvre I, Delaporte E, Mirabel X, Piette F. Complications cutanees de la radiotherapie (hors tumeurs malignes). *Bull. Cancer.* 2003. Vol. 90, no. 4. P. 319–325.
 49. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience / S. Mussaris, W. Sabino Della Sala, L. Busana, et al. *Strahlenther. Onkol.* 2006. Vol. 182, no. 10. P. 589–595. doi: 10.1007/s00066-006-1559-z.
 50. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases / R. Fleck, M. D. McNeese, N. A. Ellerbroek, et al. *Int. J. Radion. Oncol. Biol. Phys.* 1989. Vol. 17, Iss. 4. P. 829–833. doi: 10.1016/0360-3016(89)90074-6.
 51. Dose dependent induction of transforming growth factor in the lung fissure of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation / C. E. Rube, D. Uthe, K. W. Schmid, et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 47, Iss. 4. P. 1033–1042. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00482-x.
 52. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study / A. Toledano, P. Garaud, D. Serin, et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65, no. 2. P. 324–332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.020.
 53. Predictive factors for late normal fissure complications following radiotherapy for breast cancer / C. Lilla, Ambrosone CB, Kropp S, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007. Vol. 106, no. 1. P. 143–150. doi: 10.1007/s10549-006-9480-9.
 54. Дьоміна Е. А., Дружина М. О., Рябченко Н. М. Індивідуальна радіочутливість людини. Київ : Логос, 2006. 126 с.
 55. Brandes M. E., Allen J. B., Ogawa Y., Wahl S. M. Transforming growth factor beta 1 suppresses acute and chronic arthritis in experimental animals. *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87. P. 1108–1113. doi: 10.1172/JCI115073.
 56. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study / J. L. Per-
 43. Simonova-Pushkar LI, Gertman VZ. [Serum markers of collagen metabolism in blood of breast cancer patients at photomagnetic therapy for radioinduced skin injuries]. *Experimental and Clinical Medicine.* 2013;60(3):19-23. Russian.
 44. Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, Hart A, van Dongen J, Lebesque J, Bartelink H. Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 1994;30:1073-1081. doi: 10.1016/0360-3016(94)90312-3.
 45. Galstyan IA, Nadejina NM. Local radiation injuries and their late consequences. *Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2017;(9):42-43. Russian.
 46. Fehlaue F, Tribius S, Alberti W, Rades D. Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(10):625-631. doi: 10.1007/s00066-005-1404-9.
 47. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, Evans SB, Hiatt JR, Price LL, et al. Toxicity of three-directional conformal radio-therapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):93-101. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.009.
 48. Carrotte-Lefebvre I, Delaporte E, Mirabel X, Piette F. [Radiation-induced skin reactions (except cancers)]. *Bull Cancer.* 2003;90(4):319-325. French.
 49. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(10):589-595. doi: 10.1007/s00066-006-1559-z.
 50. Fleck R, McNeese MD, Ellerbroek NA, Hunter TA, Holmes FA. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys.* 1989;17(4):829-833. doi: 10.1016/0360-3016(89)90074-6.
 51. Rube CE, Uthe D, Schmid KW, Richter KD, Wessel J, Schuck A, et al. Dose dependent induction of transforming growth factor in the lung fissure of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1033-1042. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00482-x.
 52. Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N, et al. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):324-332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.020.
 53. Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, et al. Predictive factors for late normal fissure complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(1):143-150. doi: 10.1007/s10549-006-9480-9.
 54. Domina EA, Druzhyna MO, Ryabchenko NM. [Individual radiosensitivity of a person]. Kyiv: Logos; 2006. 126 p. Ukrainian.
 55. Brandes ME, Allen JB, Ogawa Y, Wahl SM. ransforming growth factor beta 1 suppresses acute and chronic arthritis in experimen-

- kins, Y. Lin, P. A. Mitby et al. *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, no. 16. P. 3733–3741. doi: 10.1200/JCO.2005.06.237.
57. Choi J. Y., Bae Y. C., Nam S. B., Bae S. H. Impact of disturbed healing after surgery on the prognosis of Marjolin's ulcer. *Arch. Plast. Surg.* 2013. Vol. 40, no. 3. P. 198–202. doi: 10.5999/aps.2013.40.3.198.
58. Галстян И. А., Надежина Н. М., Левадная М. Г., Аксененко А. В. Язва-рак в исходе местного лучевого поражения. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2015. Т. 60, № 1. С. 26–32.
59. Ганцев Ш. Х., Юсупов А. С. Плоскоклеточный рак кожи. *Практическая онкология.* 2012. Т. 13, № 2. С. 80–91.
60. Синдром Стюарта-Тревса. Случай из практики / А. Н. Махсон, М. Ю. Шупак, В. Н. Гришевич и др. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2015. № 2. С. 41–43.
61. Stewart F. W., Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphoedema: A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948. Vol. 1, no. 1. P. 64. DOI: 10.1002/1097-0142(194805)1:1<64::aid-cnrcr2820010105>3.0.co;2-w.
62. Changing clinical presentation of angiosarcomas after breast cancer: from late tumors in edematous arms to earlier tumors on the thoracic wall / E. Styring, J. Fernebro, P. E. Jonsson et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 122, no. 3. P. 883–887. doi: 10.1007/s10549-009-0703-8.
63. Шляхтунов Е. А., Луд Н. Г. Состояние артериального кровотока верхней конечности в процессе хирургического лечения рака молочной железы. *Новости хирургии.* 2008. Т. 16, № 4. С. 77–85.
64. Гаевская О. Э., Смирнова Л. М. Тепловизионная оценка микроциркуляторных нарушений в области верхней конечности после радикальной мастэктомии. *Гений ортопедии.* 2008. № 4. С. 108–113.
65. Шляхтунов Е. А. Особенности гемодинамики и микроциркуляции верхней конечности у больных раком молочной железы. *Новости хирургии.* 2009. Т. 17, № 1. С. 108–118.
66. Шляхтунов Е. А., Луд Н. Г., Солодков А. П., Хотетовская Ж. В. Особенности функции эндотелия при вторичной лимфедеме верхней конечности у больных раком молочной железы. *Вестник ВГМУ.* 2010. Т. 9, № 2. С. 1–15.
67. Svensson W., Mortimer P., Yohno E., Cosgrove DO. Colour Doppler demonstrates venous flow abnormalities in breast cancer patients with chronic arm swelling. *Eur. J. Cancer.* 1994. Vol. 30, no. 5. P. 657–660. doi: 10.1016/0959-8049(94)90539-8.
68. Егоров Ю. С. Современные аспекты хирургического лечения постмастэктомического синдрома : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
69. Мясникова М. О., Седов В. М. Диагностика и комплексное лечение хронической лимфовенозной недостаточности у больных с постмастэктомическим отеком верхней конечности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2005. Т. 4, № 2. С. 42–46.
- tal animals. *J Clin Invest.* 1991;87(3):1108-1113. doi: 10.1172/JCI115073.
56. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, Neglia JP, Hammond S, Stovall M, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3733-3741. doi: 10.1200/JCO.2005.06.237.
57. Choi JY, Bae YC, Nam SB, Bae SH. Impact of disturbed healing after surgery on the prognosis of Marjolin's ulcer. *Arch Plast Surg.* 2013;40(3):198-202. doi: 10.5999/aps.2013.40.3.198.
58. Galstyan IA, Nadejina NM, Levadnaya MG, Akseenko AV. [Ulcer-cancer of the skin as an outcome of local radiation injury]. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2015;60(1):26-32. Russian.
59. Gancev ShKh, Usypov AS. [Squamous cell carcinoma of the skin]. *Practical oncology.* 2012;13(2):80-91. Russian.
60. Mahson A, Schupak M, Grinevich V, Zhukov A, Bondarev A. [Stewart-Treves syndrome. Clinical case]. *Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin.* 2015;(2):41-43. Russian.
61. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphoedema: A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948;1(1):64. DOI: 10.1002/1097-0142(194805)1:1<64::aid-cnrcr2820010105>3.0.co;2-w.
62. Styring E, Fernebro J, Jonsson PE, Ehinger A, Engellau J, Rissler P, et al. Changing clinical presentation of angiosarcomas after breast cancer: from late tumors in edematous arms to earlier tumors on the thoracic wall. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;122(3):883-887. doi: 10.1007/s10549-009-0703-8.
63. Shlyakhtunov EA, Lud NG. [The state of the upper extremity arterial blood-groove in the process of breast cancer surgical treatment]. *Novosti Khirurgii.* 2008;16(4):77-85. Russian.
64. Gaevskaya OE, Smirnova LM. [Thermovision estimation of microcirculatory disorders in the upper limbs after radical mastectomy]. *Genij Ortopedii.* 2008;4:108-113. Russian.
65. Shlyakhtunov EA. [The upper limb hemodynamics and microcirculation peculiarities in the breast cancer patients]. *Novosti Khirurgii.* 2009;17(1):108-118. Russian.
66. Shlyakhtunov EA, Lud NG, Solodkov AP, Khotetovskaya ZhV. [The peculiarities of endothelium function in secondary lymphedema of the upper limb in patients with breast cancer]. *Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2010;9(2):1-15. Russian.
67. Svensson WE, Mortimer PS, Tohno E, Cosgrove DO. Colour Doppler demonstrates venous flow abnormalities in breast cancer patients with chronic arm swelling. *Eur J Cancer.* 1994;30(5):657-660. doi: 10.1016/0959-8049(94)90539-8.
68. Egorov YS. [Modern aspects of surgical treatment of postmastectomy syndrome] [dissertation abstract]. Moscow; 2000. Russian.
69. Myasnikova MO, Sedov VM. [Diagnostics and complex treatment of chronic lymphovenous insufficiency in patients with postmastectomy edema of the upper limb]. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2005;4(2):42-46. Russian.

70. Вавилов М. П., Кижаяев Е. В., Кусевич М. Н. Пострадиационно-мастэктомический синдром: аспекты доказательной медицины. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2008. № 2. С. 7–11.
71. Кусевич М. Н., Вавилов М. П., Гойденко В.С. Концепция сравнения верхней апертуры грудной клетки в мануальной диагностике и лечении пострадиационно-мастэктомического синдрома. *Рефлексология*. 2005. № 4. С. 5–8.
72. Стаханов М. А., Вельшер Л. З., Савин А. А. Постмастэктомический синдром: патогенез, классификация. *Рос. онколог. журн.* 2006. № 1. С. 24–35.
73. Беляков К. М., Алясова А. В., Кирсанов М. Ю. Особенности неврологических нарушений у больных с постмастэктомическим синдромом. *Рос. онколог. журн.* 2007. № 1. С. 13–15.
74. Пасов В. В., Бардычев М. С. Результаты хирургического лечения вторичной (лучевой) брахиплексопатии у больных раком молочной железы. *Рос. онколог. журн.* 2009. № 4. С. 24–28.
70. Vavilov MP, Kizhayev YeV, Kusevich MN. [Post-radiation post-mastectomy syndrome: aspects of evidence-based medicine]. *Tumors of Female Reproductive System*. 2008;(2):7-11. Russian.
71. Kysevich MN, Vavilov MP, Goidenko VS. [The concept of comparing the upper chest aperture in manual diagnosis and treatment of post-radiation mastectomy syndrome]. *Reflexology*. 2005;(4):5-8. Russian.
72. Stakhanov MA, Velsher LZ, Savin AA. [Postmastectomy syndrome: pathogenesis, classification]. *Russian Journal of Oncology*. 2006;(1):24-35. Russian.
73. Belyakov KM, Alyasova AV, Kirsanov MU. [Features of neurological disorders in patients with postmastectomy syndrome]. *Russian Journal of Oncology*. 2007;(1):13-15.
74. Pasov W, Bardychev MS. [Results of surgical treatment of secondary (radiation) brachyplexopathy in patients with breast cancer]. *Russian Journal of Oncology*. 2009;4:24-28.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бази́ка Димитрій Анатолі́йович, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, генеральний директор ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0001-9982-5990

Литвиненко Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Бугайцов Сергій Георгійович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Шахрай Галина Федорівна, молодший науковий співробітник відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0003-3188-6919

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dymytrii A. Bazyka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of NAMS of Ukraine, General Director of NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-9982-5990

Oleksandr O. Lytvynenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radio-Induced Cancer Diseases, Clinical Radiology Institute of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Sergiy G. Bugaicov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Scientist of the Department of Radio-Induced Cancer Diseases, Clinical Radiology Institute of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Galyna F. Shakhrai, Junior Researcher of the Department of Radio-Induced Cancer Diseases, Clinical Radiology Institute of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 9.04.2021

Received: 9.04.2021