



Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии

И.С. Чумаченко¹, Р.А. Мурашко¹, А.А. Кешабян¹, П.В. Криворотко², С.Н. Новиков²

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Игорь Сергеевич Чумаченко appchumachenko@mail.ru

Цель работы – провести оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с ранним раком молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли.

Материалы и методы. У 104 пациенток с ранним раком молочной железы в возрасте от 51 до 82 лет (медиана возраста – $66,72 \pm 0,68$ года) изучены показатели локального контроля. Среднее время наблюдения составило 36 мес. Средняя доза облучения на поверхности аппликатора составила 17,8 Гр, на глубине 0,5 см – 8,8 Гр, на глубине 1,0 см – 5 Гр. Среднее время облучения – $22,15 \text{ мин} \pm 28,09 \text{ с}$.

Результаты. Локальный рецидив выявлен у 3 пациенток: 1-й – у больной с трижды негативным биологическим подтипом опухоли, 2-й – у пациентки с люминальным В HER2+ подтипом опухоли и 3-й – у женщины с люминальным В HER2– подтипом опухоли. Рецидивы возникли через 7, 14 и 20 мес после окончания лечения. Частота возникновения рецидивов у пациенток с люминальным В подтипом опухоли достигла 10,71 %, у женщин с трижды негативным подтипом опухоли – 20 %. Все указанные рецидивы были выявлены в области послеоперационного рубца.

Выводы. Полученные результаты ставят под сомнение целесообразность использования рассматриваемой методики у пациентов с люминальным В и трижды негативным биологическими подтипами рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, биологический тип опухоли, рецидив

Для цитирования: Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А. и др. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):16–23. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy

I.S. Chumachenko¹, R.A. Murashko¹, A.A. Keshabyan¹, P.V. Krivorotko², S.N. Novikov²

¹City Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Igor Sergeevich Chumachenko appchumachenko@mail.ru

Objective: to compare the immediate and long-term outcomes of patients with early breast cancer treated with intraoperative radial therapy depending on the biological subtype of breast cancer.

Materials and methods. We prospectively evaluated number of recurrences, cosmetic effect and early treatment results of 104 patients with early breast cancer aged 66.72 ± 0.68 years old. The mean follow-up period was 36 months. The mean dose on the surface of applicator was 17.8 Gy, on the depth 0.5 cm – 8.8 Gy, on the depth 1.0 cm – 5 Gy. The mean time of radiation was $22.15 \text{ min} \pm 28.09 \text{ sec}$.

Results. The local recurrence was in 3 patients. The first patient had triple negative breast cancer subtype, the second patient had luminal B HER2+, and the third one had luminal B HER2– subtype. Relapses occurred in 7, 14 and 20 months after the end of treatment respectively. The recurrence rate in patients with luminal B biological subtype was 10.71 %; in patients with triple negative subtype was 20 %. All recurrences were found in the area of the postoperative scar.

Conclusion. The obtained results question the rationale for the use of the demonstrated method in patients with luminal B and triple negative molecular subtypes of tumors.

Key words: breast cancer, intraoperative radial therapy, biological subtype of breast cancer, recurrence

For citation: Chumachenko I.S., Murashko R.A., Keshabyan A.A. et al. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):16–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

Введение

Ежегодно в мире заболевают раком молочной железы (РМЖ) более 2 млн женщин, что составляет 10–18 % всех злокачественных новообразований [1, 2].

Российская Федерация занимает по частоте РМЖ промежуточное положение [3–5], ежегодно выявляется более 65 тыс. новых случаев (в 2015 г. – 66 221) РМЖ [6].

Продолжается поиск высокотехнологичных подходов к лечению РМЖ, позволяющих повысить его эффективность, сократить сроки пребывания пациента в стационаре, уменьшить количество рецидивов, быстрее восстановить трудоспособность у больных с ранним РМЖ. Не менее важным моментом применения парциальной лучевой терапии является снижение радиационной нагрузки на органы риска: коронарные сосуды, легкие, молочную железу, кожу, подкожную клетчатку [7, 8].

В последние годы стремительно растет популярность методов парциальной лучевой терапии, при которой у больных с ранним РМЖ после органосохраняющей операции (ОСО) проводится частичное облучение молочной железы, ограниченное ложем опухоли и зоной 1–2 см окружающих тканей.

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является одной из таких методик. Основными преимуществами методики являются прицельное облучение тканей молочной железы, отсутствие облучения кожи, вследствие чего уменьшается риск развития постлучевых осложнений, что приводит к более хорошим косметическим результатам.

Применение ИОЛТ обосновано тем, что более 90 % локальных рецидивов после ОСО происходят в 1–2 см от ложа удаленной первичной опухоли, что определяет необходимость усиленного локального воздействия на данную область [9–12]. Таким образом, ложе опухоли представляет собой область максимальной концентрации рецидивов. Частота локального рецидива в оставшейся ткани молочной железы составляет 4 % [11, 13].

Значительное снижение частоты локальных рецидивов в области послеоперационного рубца с 10,2 до 6,2 % после парциального облучения ложа опухоли было показано в исследовании EORTC 22881–10882 [14]. Следовательно, дополнительная доза облучения на ложе опухоли значительно снижает частоту местных рецидивов [15]. Идея ИОЛТ заключается в доставке

высокой однократной дозы облучения в область самого высокого риска возникновения рецидива с максимальной точностью, которая достигается благодаря прямой визуализации ложа удаленной опухоли.

По рекомендациям NCCN и ASTRO 2017 г. [16] парциальное облучение ткани молочной железы может быть применено у пациентов с низким риском рецидива. Основными показаниями для проведения ИОЛТ являются возраст 50 лет и старше, размер опухоли <2 см, протоковая карцинома, эстрогенположительный рак, отсутствие лимфоваскулярной инвазии. Однако явно недостаточно данных долгосрочных наблюдений, анализирующих частоту возникновения локальных рецидивов после ИОЛТ, и до настоящего времени нет четких представлений о влиянии биологических подтипов РМЖ на показатели локального контроля после проведения ИОЛТ, не сформирован алгоритм принятия решений о показаниях и противопоказаниях к ее использованию.

Целью представленного исследования была оценка непосредственных результатов лечения больных с ранним РМЖ с использованием ИОЛТ, в том числе изучение эффективности ИОЛТ у пациентов с различными биологическими подтипами РМЖ.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе маммологического отделения ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

С 2017 г. в условиях диспансера проводятся оперативные вмешательства с применением ИОЛТ у больных с ранним РМЖ на аппарате Intrabeam® PRS 500.

В исследование включались женщины с инфильтрирующей карциномой в возрасте старше 50 лет с максимальным размером опухоли до 3,5 см, отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов, отсутствием данных, указывающих на мультицентричный/мультифокальный процесс по результатам инструментальных исследований.

В период с января 2017 г. по декабрь 2018 г. ОСО были выполнены 585 пациенткам, из них 104 пациенткам хирургическое лечение осуществлялось в комбинации с ИОЛТ. Средний возраст пациенток составил $66,72 \pm 0,68$ года (от 51 до 82 лет). Все больные, которым выполнялась ОСО на молочной железе в комбинации

с ИОЛТ, наблюдались в течение 24–48 мес (медиана $36,13 \pm 0,59$ мес) после завершения лечения.

Интраоперационный рентгеновский облучатель использует низкоэнергетические фотоны рентгеновского спектра для облучения непосредственно лежа удаленной опухоли.

Процедура ИОЛТ проводилась в условиях операционной, с помощью указанного аппарата, состоящего из пользовательского терминала, блока управления, оборудования контроля качества, балансирующей стойки и набора сферических аппликаторов размером от 1,5 до 5,0 см. Облучение осуществлялось фотонами от точечного источника рентгеновского излучения.

При лечении РМЖ нами были использованы сферические аппликаторы размером от 3,0 до 5,0 см. ОСО с ИОЛТ на молочной железе предполагала выполнение следующих основных этапов:

- 1) разметка опухоли;
- 2) секторальная резекция молочной железы;
- 3) оценка чистоты краев резекции опухоли;
- 4) формирование ложа опухоли;
- 5) облучение ложа опухоли.

Сеанс ИОЛТ выполнялся только в случае достижения чистых краев резекции. Быстрое снижение дозы в тканях вокруг аппликатора и анатомическое строение грудной стенки гарантировали минимальную экспозицию на окружающие ткани, такие как сердце и легкие.

Основной мишенью ИОЛТ являются ткани, прилежащие к иссеченному сектору молочной железы. Перед введением аппликатора в полость раны на кожу по всему периметру накладывали кисетный шов и выполняли тщательный гемостаз, целью которого было предотвращение скопления крови в полости раны и изменения геометрии полости вокруг аппликатора — фактора, который мог изменить дозу облучения, предписанную на ложе удаленной опухоли. Источник рентгеновского излучения помещали в стерильный одноразовый пластиковый чехол с отверстием для аппликатора. После этого в рану устанавливали аппликатор, размер которого подбирали в зависимости от объема выполненной резекции.

Кисетный шов фиксировали на шейке аппликатора, создавая при этом максимальное прилегание краев резекции к сферической поверхности аппликатора.

Длительность сеанса ИОЛТ варьировала от 16 мин 07 с до 35 мин 21 с и зависела от выбранного размера аппликатора. Медицинский персонал на период проведения облучения покидал операционную. Контроль над состоянием пациентки осуществляли при помощи аппаратуры дистанционного слежения.

Для проведения ИОЛТ использовались аппликаторы размером от 3,0 до 5,0 см, шаг размера аппликаторов составлял 0,5 см. Аппликатор 3,0 см использовался у 19, аппликатор 3,5 см — у 36, аппликатор

4,0 см — у 29, аппликатор 4,5 см — у 14, аппликатор 5,0 см — у 6 пациенток.

Дозы облучения на поверхности аппликатора варьировали в интервале от 14,5 до 20,5 Гр (медиана — 17,8 Гр); на глубине 0,5 см — от 8,4 до 9,3 Гр (медиана — 8,8 Гр); на глубине 1,0 см — от 4,9 до 5,1 Гр (медиана — 5 Гр). Среднее время облучения составило $22,2 \text{ мин} \pm 28,1 \text{ с}$.

Опухоль локализовалась в следующих квадрантах: верхненаружном — в 25, нижненаружном — в 20, нижневнутреннем — в 11, верхневнутреннем — в 48 случаях.

С учетом биологического подтипа опухоли пациентки ($n = 104$) были отнесены в одну из 4 групп: с люминальным А, люминальным В, экспрессирующим человеческий эпидермальный фактор роста (HER2+), и трижды негативным (ТН) подтипами РМЖ. Группа пациенток с люминальным В подтипом РМЖ была разделена на 2 подгруппы: люминальный В HER2+ и люминальный В HER2– (табл. 1).

По степени злокачественности опухоли пациентки распределились следующим образом: низкая степень злокачественности (G_1) — у 4 пациенток, умеренная степень злокачественности (G_2) — у 86, высокая степень злокачественности (G_3) — у 14.

В табл. 2 представлена характеристика адъювантного лечения, использованного у пациенток с ранним РМЖ после ОСО в комбинации с ИОЛТ.

Статистический анализ. Данные вариационного ряда представлены в виде $M \pm m$. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Проведен анализ безрецидивной выживаемости с построением кривых Каплана–Мейера и использованием критерия Гехана–Вилкоксона. Перечисленные методы реализованы в среде пакета Statistica (v. 10, Tibco, США) [17].

Результаты

Радикальная резекция молочной железы в комбинации с ИОЛТ была выполнена у 104 женщин. У всех пациенток до начала хирургического лечения данные инструментальных методов исследования свидетельствовали об отсутствии признаков поражения регионарных лимфатических узлов. Однако после получения планового морфологического исследования операционного материала у 14 (13,5 %) женщин были выявлены признаки поражения регионарных лимфатических узлов. По количеству пораженных лимфатических узлов больные распределились следующим образом: у 2 пациенток выявлено поражение 1 лимфатического узла, у 5 пациенток — 2, у 3 пациенток — 3, у 3 пациенток — 4, у 1 — 13 регионарных лимфатических узлов.

Изменение стадии заболевания произошло в 15 (14,4 %) случаях: в 14 наблюдениях оно было связано с поражением регионарных лимфатических узлов, и в 1 — с увеличением размера опухоли при морфологическом исследовании. Все больные с изменившейся стадией заболевания имели люминальный подтип

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациенток с различными подтипами рака молочной железы
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with different subtypes of breast cancer

Параметр Parameter	Биологический подтип опухоли Biological subtype of the tumor				
	Люминальный А (n = 69) Luminal A (n = 69)	Люминальный В Luminal B		HER2+ (n = 2)	Трижды негатив- ный (n = 5) Triple negative (n = 5)
		HER2– (n = 15)	HER2+ (n = 13)		
Средний возраст, лет Average age, years	67,18 ± 1,37	65,46 ± 1,24	64,18 ± 1,54	67,46 ± 1,33	63,81 ± 1,45
Менструальная функция, n: Menstrual function, n:					
менопауза menopause	65	14	12	1	4
пременопауза premenopause	4	1	1	1	1
Размер опухоли (Т) 0,5–3,5 см, n: Tumor size (T) 0.5–3.5 cm, n:					
pTis	2	0	0	0	0
pT1a	1	0	0	0	0
pT1b	16	3	3	1	1
pT1c	41	9	8	1	4
pT2	9	3	2	0	0
Лимфатические узлы (N), n: Lymph nodes (N), n:					
pN0	59	15	9	2	5
pN1	7	0	3	0	0
pN2	2	0	1	0	0
pN3	1	0	0	0	0
Изменение стадии, n Stage change, n	11	0	4	0	0

РМЖ: люминальный А – в 11 и люминальный В – в 4 наблюдениях. У всех 15 больных изменение стадии РМЖ потребовало проведения послеоперационной радиотерапии на оставшуюся ткань молочной железы и регионарные лимфатические узлы.

При медиане наблюдения 36,1 мес локальные рецидивы выявлены у 3 пациенток и во всех случаях локализовались в области послеоперационного рубца. У больной с трижды негативным биологическим подтипом РМЖ и низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3) локальный рецидив обнаружен через 7 мес после операции, у пациентки с люминальным В HER2– подтипом РМЖ и низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3) – через 14 мес, и у женщины с люминальным В HER2+ подтипом РМЖ и умеренной степенью дифференцировки опухоли (G_2) – через 20 мес после хирургического лечения.

На рис. 1 представлена безрецидивная выживаемость больных, которым была проведена ОСО в комбинации с ИОЛТ. На протяжении 36 мес наблюдения показатели безрецидивной выживаемости составили 95 %.

Локальные рецидивы были выявлены: у 1 больной с умеренной степенью дифференцировки опухоли (G_2)

и в 2 случаях с низкой степенью дифференцировки (G_3) опухоли. У пациенток с высокой степенью дифференцировки опухоли (G_1) и раком *in situ* прогрессирования заболевания не выявлено ни в одном случае.

На рис. 2 представлена безрецидивная выживаемость у больных с умеренной (G_2) и низкой (G_3) степенью дифференцировки опухоли.

Безрецидивность в группе с умеренной степенью злокачественности (G_2) опухоли составила 98 %, в группе с низкой степенью дифференцировки (G_3) опухоли – 86 %. Различия являются статистически значимыми ($p = 0,007$).

Еще у 2 женщин (с трижды негативным и люминальным В HER2+ подтипами РМЖ) были выявлены отдаленные метастазы в кости и головной мозг через 9 и 11 мес наблюдения соответственно. Пациентка с метастазом в головной мозг погибла через 3 мес после выявления прогрессирования заболевания.

За 2019–2020 гг. наблюдения рецидивов в данной группе пациенток выявлено не было.

Обсуждение

Средний возраст анализируемой группы больных сопоставим с данными других ретроспективных

Таблица 2. Характеристика адъювантного лечения больных после интраоперационной лучевой терапии

Table 2. Characteristics of adjuvant treatment of patients after intraoperative radiation therapy

Параметр Parameter	Биологический подтип опухоли Biological subtype of the tumor				
	Люминальный А (n = 69) Luminal A (n = 69)	Люминальный В Luminal B		HER2+ (n = 2)	Трижды нега- тивный (n = 5) Triple negative (n = 5)
		HER2– (n = 15)	HER2+ (n = 13)		
Эндокринотерапия, n Endocrine therapy, n	58	15	9	0	0
Химиотерапия, n Chemotherapy, n	0	15	9	2	5
Дистанционная лучевая терапия в сочетании с системными методами лечения, n Remote radiation therapy in combination with systemic treatments, n	11	0	4	0	0
Период наблюдения, мес Observation period, months	34,13 ± 0,25	31,19 ± 1,01	35,61 ± 3,14	33,87 ± 4,14	36,51 ± 2,76

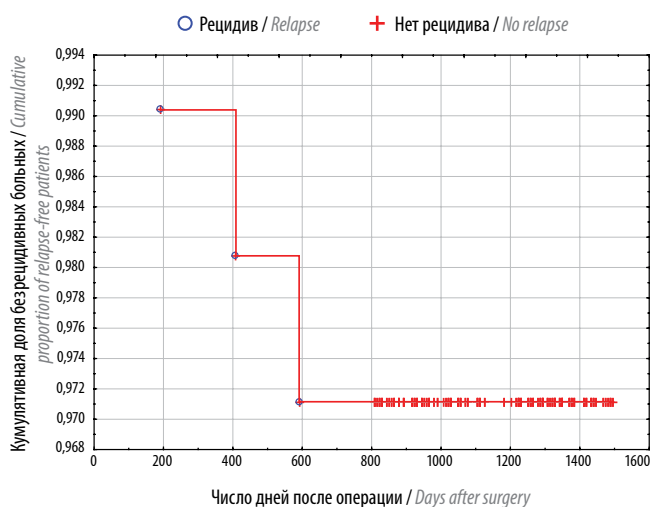
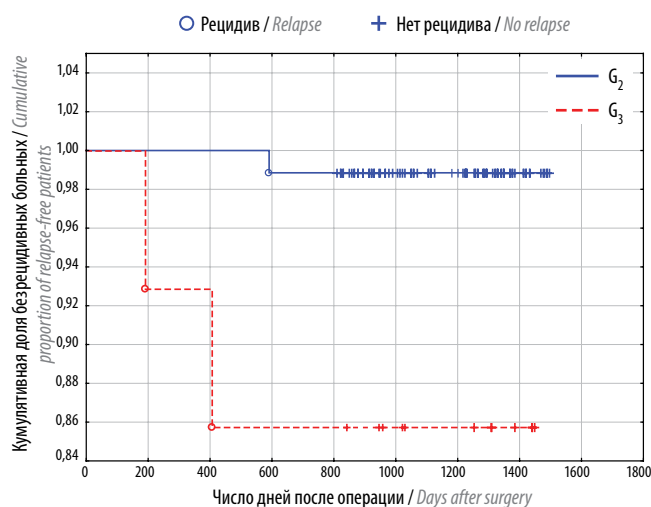


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость для всех больных. Кривая Каплана—Мейера

Fig. 1. Disease-free survival for all patients. Kaplan—Meier curve

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у больных с умеренной (G₂) и низкой (G₃) степенью дифференцировки опухоли. Кривая Каплана—МейераFig. 2. Disease-free survival in patients with moderate (G₂) and low (G₃) grades of tumor differentiation. Kaplan—Meier curve

исследований [18, 19]. Используемые параметры ИОЛТ соответствуют режимам, которые характеризуются низким риском развития ранней токсичности и поздних осложнений лечения [19].

В настоящее время имеются основания предполагать, что интраоперационное облучение ложа удаленной опухоли может быть адекватной альтернативой стандартной дистанционной лучевой терапии. Вместе с тем при обсуждении вопроса о широком клиническом применении ИОЛТ существует ряд спорных моментов, которые требуют серьезного обсуждения. В частности, согласно рекомендациям экспертов самого крупного проспективного рандомизированного

исследования ИОЛТ TARGIT A [20], при облучении ложа удаленной опухоли рекомендуемая доза на поверхности аппликатора составляет 20 Гр за 1 фракцию, что эквивалентно 80–89 Гр ($\alpha/\beta = 3,2\text{--}4,0$) при облучении в режиме стандартного фракционирования дозы. Вместе с тем, принимая во внимание данные [12, 21] о том, что в 80–90 % случаев резидуальные опухолевые изменения локализуются на расстоянии 1–2 см от края удаленной опухоли, стандартный объем облучения ложа удаленной опухоли включает в себя 2 см окружающих опухоль тканей [22]. При проведении ИОЛТ с помощью киловольтного излучателя Intrabeam поглощенные дозы на расстоянии 5 и 10 мм от поверхности облучателя

(при предписанной дозе на поверхности 20 Гр) составили 8,8 и 5 Гр, а эквивалентные дозы — 20 и 7,9 Гр соответственно. Несомненно, с точки зрения существующих рекомендаций по лечению РМЖ [22, 23] указанные дозы следует считать субоптимальными.

В представленном анализе результатов органосохраняющего лечения РМЖ в комбинации с ИОЛТ, выполненного у 104 женщин, в течение первых 12 мес наблюдения выявлен 1 локальный рецидив — в проекции послеоперационного рубца. Следует отметить, что, несмотря на немногочисленность группы больных с трижды негативным подтипом РМЖ, у 1 из 5 пациенток с низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3) был выявлен локальный рецидив через 7 мес после хирургического лечения. Частота локальных рецидивов в этой группе составила 20 %, что соответствует данным литературы. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании ELIOT, в котором изучались возможности ИОЛТ с помощью интраоперационной терапии электронами, трижды негативный биологический подтип РМЖ указывался как основной неблагоприятный прогностический признак, ассоциированный с высоким риском развития локальных рецидивов, которые возникали в 4,4 % случаев [24]. Следует отметить, что во многих современных клинических рекомендациях трижды негативный подтип РМЖ рассматривается в качестве противопоказания к парциальному облучению РМЖ, в том числе с помощью ИОЛТ [25, 26].

В течение 2-го года наблюдения выявлены 2 рецидива: 1-й — через 14 мес после хирургического лечения больной с люминальным В HER2- подтипом РМЖ и низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3), 2-й — через 20 мес после окончания лечения у пациентки с люминальным В HER2+ подтипом РМЖ и умеренной степенью злокачественности опухоли (G_2). Таким образом, локальные рецидивы возникли у 2 (7,1 %) из 28 женщин с люминальным В подтипом РМЖ.

Важно отметить, что в указанных группах больных результат иммуногистохимического исследования опухоли был получен только в послеоперационном периоде, что послужило причиной включения ИОЛТ в алгоритм лечения пациенток с трижды негативным и люминальным В подтипами РМЖ. Эти данные указывают на настоятельную необходимость определения биологического подтипа РМЖ при планировании ОСО в сочетании с ИОЛТ. Интересно, что за период с 2019 по 2020 г. локальных рецидивов РМЖ не выявлено ни в одном случае.

Полученные нами данные указывают на то, что проведение ИОЛТ у больных с люминальным А подтипом опухоли приводит к стойкому локальному контролю в 100 % случаев. Принимая во внимание относительно короткий период наблюдения за боль-

ными и учитывая данные о том, что для объективной оценки эффективности локального контроля необходим промежуток наблюдения не менее 5–10 лет [20, 24], полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Вместе с тем данные литературы [20, 24] свидетельствуют о том, что проведение ОСО в сочетании с ИОЛТ обеспечивает долгосрочный локальный контроль у больных с низким риском рецидива с люминальным А подтипом РМЖ. В исследовании TARGIT было показано, что рецидивы возникли в 3,3 % случаев после 5 лет наблюдения [27], а в проспективном исследовании ELIOT рецидивы были выявлены в 4,4 % случаев [24].

Важным недостатком ОСО в сочетании с ИОЛТ является отсутствие точных данных о состоянии регионарных лимфатических узлов, что, в свою очередь, затрудняет выбор адекватной тактики лучевого лечения. В анализируемой группе больных изменение стадии РМЖ произошло у 14,4 % прооперированных больных, что повлекло за собой пересмотр тактики лучевого лечения. Как показывает опыт 2 рандомизированных исследований, проведение дистанционной лучевой терапии требуется примерно каждой 5-й женщине, получавшей ОСО с последующей ИОЛТ [20, 24].

Среди несомненных достоинств комбинации хирургического лечения РМЖ с ИОЛТ является снижение длительности и стоимости лечения за счет выраженного сокращения продолжительности лучевой терапии. При этом выполнение ИОЛТ незначительно увеличивало продолжительность хирургического этапа лечения. Следует особо отметить то, что прямая визуализация ложа опухоли во время операции обеспечивает условия для точного определения границ ложа удаленной опухоли и, несомненно, является существенным преимуществом ИОЛТ.

Несомненно, проведенный анализ имеет ряд важных ограничений. Самым принципиальным из них является короткий период наблюдения (медиана — 36 мес) за больными. Это особенно важно в свете результатов исследования ELIOT, в котором было показано, что частота локальных рецидивов возрастает в 2–3 раза при увеличении сроков наблюдения [24]. Относительно небольшой размер анализируемой группы больных существенно снижает убедительность выводов о взаимосвязи между биологическим подтипом РМЖ и риском возникновения локальных рецидивов после ОСО в сочетании с ИОЛТ.

Тем не менее представленные данные позволяют сделать несколько предварительных заключений.

Вызывает сомнение целесообразность проведения ОСО с ИОЛТ киловольтным пучком у больных с люминальным В и трижды негативными подтипами РМЖ. Так, в этих группах отмечалась высокая частота локальных рецидивов — в 7,1 и 20 % случаев соответственно.

Патоморфологический анализ операционного материала, полученного после ОСО в сочетании с ИОЛТ, привел к изменению тактики лучевого лечения в 14,4 % случаев, что чаще всего связано с выявлением поражения регионарных лимфатических узлов.

Отсутствие локальных рецидивов у пациенток с ранним люминальным А подтипом РМЖ свидетельствует о возможности проведения ОСО в сочетании с ИОЛТ в этой группе больных. Однако для принятия решения о возможности широкого клинического использования ИОЛТ киловольтным пучком требуются более длительные сроки наблюдения.

Парциальное облучение молочной железы, с одной стороны, позволяет существенно снизить радиационную нагрузку на нормальные ткани, в том числе на миокард, коронарные сосуды, легкое, а с другой — дает возможность существенно сократить длительность лучевой терапии. Сокращение длительности лечения особенно важно при терапии пожилых больных, работающих женщин и тех, кто живет на значительном удалении от места проводимого лучевого лечения [28].

Выводы

Полученные нами данные ставят под сомнение целесообразность применения ИОЛТ у больных с трижды негативным и люминальным В подтипами РМЖ,

так как у этих больных частота локальных рецидивов составила 20 и 7,1 % соответственно.

Напротив, у женщин с люминальным А подтипом РМЖ за все время наблюдения локальных рецидивов выявлено не было, что указывает на возможность проведения у них ОСО в сочетании с ИОЛТ. Однако рекомендации о целесообразности широкого клинического применения данной комбинации могут быть сделаны только после более длительного (5–10-летнего) наблюдения за больными.

Полученные нами данные указывают на то, что у больных с ранним РМЖ с высокой степенью дифференцировки опухоли (G_1) проведение ОСО в сочетании с ИОЛТ приводит к стойкому контролю заболевания, данные группы пациенток характеризуются высокими показателями безрецидивной выживаемости.

У пациенток с умеренной степенью дифференцировки опухоли (G_2) локальный рецидив выявлен в 1 из 86 случаев, безрецидивная выживаемость составила 98 %. При проведении ОСО с ИОЛТ отмечается достоверное снижение показателей безрецидивной выживаемости у пациенток с низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3), безрецидивная выживаемость составляет 86 %. Полученные результаты указывают на нецелесообразность проведения ИОЛТ у больных с низкой степенью дифференцировки опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. I–IX. Available at: <http://www.ci5.iarc.fr/C15I-IX/C15I-ix.htm>.
2. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. X. Ed. by Forman D., Btaty F., Brewster D.H. et al. IARC Scientific Publication № 164. Lyon, 2014. 1365 p.
3. Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Duffy S.W. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 176 с. [Zakharova N.A., Semiglazov V.F., Duffy S.W. Screening of the mammary gland cancer. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 176 p. (In Russ.).]
4. Семиглазов В.Ф. Скрининг для раннего выявления рака молочной железы. Медицинский альманах 2008;(4):63–5. [Semiglazov V.F. Screening for early detection of breast cancer. Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac 2008;(4):63–5. (In Russ.).]
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология 2010;11(2):60–5. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Screening of breast cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2010;11(2):60–5. (In Russ.).]
6. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 гг., углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR № 221), т. 18. Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2013. 364 с. [Merabishvili V.M. Cancer Control in Saint Petersburg (operative report for 2011–2012, precise elaboration of registry's database by international standards). Population-based Cancer Registry (IACR No. 221), vol. 18. Ed. by Kolabutina V.M., Belyaeva A.M. Saint Petersburg: LLC "Publishing and printing company COSTA", 2013. 364 p. (In Russ.).]
7. Polgar C., Fodor J., Major T. et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. Radiother Oncol 2013;108(2):197–202. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.008.
8. Polgar C., Ott O.J., Hildebrandt G. et al. Late side effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast conserving surgery for low-risk invasive and *in situ* carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(2):259–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
9. Veronesi U., Luini A., Vecchio M. et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med 1993;328(22):1587–91. DOI: 10.1056/NEJM199306033282202.
10. Fisher E.R., Anderson S., Redmond C. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. Semin Surg Oncol 1992;8(3):161–6.
11. Holland R., Veling S.H., Mravunac M. et al. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 1985;56(5):979–90.
12. Faverly D.R., Hendriks J.H., Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. Cancer 2001;91:647–59. DOI: 10.1002/1097-0142(20010215)91:4<647:aid-cnrcr1053>3.0.co;2-z.
13. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer:

- 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4991.
14. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4991.
15. Antonini N., Jones H., Horiot J.C. et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82(3):265–71. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.09.014.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, v. 2, 2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
17. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином. 496 с. [Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Mathematical statistics with elements of probability theory. Moscow: Binom. 496 p. (In Russ.)].
18. Valente S.A., Tendulkar R.D., Cherian Sh. et al. TARGIT-R (Retrospective): North American experience with intraoperative radiation using low-kilovoltage x-rays for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2809–15. DOI: 10.1245/s10434-016-5240-1.
19. Harris E.A., Small W.Jr. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Front Oncol* 2017;7:317. DOI: 10.3389/fonc.2017.00317.
20. Vaidya J.S., Joseph D.J., Tobias J.S. et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9735):91–102. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60837-9.
21. Vicini F.A., Kestin L.L., Goldstein N.S. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:722–30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.012.
22. Strnad V., Major T., Polgar C. et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol* 2018;128:411–20.
23. Polo A., Polgar C., Hannoun-Levi J.M. et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy* 2017;16(3):552–64. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.03.003.
24. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269–77. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
25. Kulcenty K., Piotrowski I., Wróblewska J.P. et al. The composition of surgical wound fluids from breast cancer patients is affected by intraoperative radiotherapy treatment and depends on the molecular subtype of breast cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(1):11. DOI: 10.3390/cancers12010011.
26. Sperk E., Astor D., Keller A. et al. A cohort analysis to identify eligible patients for intraoperative radiotherapy (IORT) of early breast cancer. *Radiat Oncol* 2014;12(9):154. DOI: 10.1186/1748-717X-9-154.
27. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M. et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet* 2014;383(603):13. DOI: 10.1016/S1040-6736(13)61950-9.
28. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2019;2(4):26–34. [Bryantseva Z.V., Akulova I.A., Novikov S.N. et al. High dose rate brachytherapy in treatment of breast cancer patients. *Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2019;2(4):26–34. (In Russ.)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34.

Вклад авторов

И.С. Чумаченко: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Р.А. Мурашко, А.А. Кешабян: анализ полученных данных, консультативная помощь;
П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь;
С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.S. Chumachenko: developing the study design, data collecting and analysis, article writing;
R.A. Murashko, A.A. Keshabyan: data analysis and consulting assistance;
P.V. Krivorotko: developing the study design, data analysis, consulting assistance;
S.N. Novikov: developing the study design, data analysis, consulting assistance, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Новиков / S.I. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.05.2021. Принята к публикации: 16.06.2021.

Article submitted: 23.05.2021. Accepted for publication: 16.06.2021.