

Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы

А.Г. Манихас^{1,2}, Л.А. Гор², Э.Э. Топузов^{1,3}, А.С. Оганесян¹, О.И. Федорова¹, И.В. Калинин⁴

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»; Россия, 197758

Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3

Контакты: Людмила Андреевна Гор oncologist.gor@gmail.com

Введение. Комплексное лечение рака молочной железы (РМЖ) включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системное лечение. Раньше все случаи РМЖ лечились с помощью мастэктомии, но благодаря использованию комплексного лечения доля органосохраняющих операций на молочной железе значительно увеличилась. Лучевая терапия играет неотъемлемую роль в лечении раннего РМЖ. Назначение прицельной дозы облучения на ложе первичной опухоли позволяет снизить риск местного рецидива.

Цель исследования – оценить эффективность применения интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) при лечении раннего РМЖ.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» проведено ретроспективное исследование пациенток с РМЖ, которым выполнены органосохраняющие операции с ИОЛТ. Из 352 пациенток, которым были выполнены органосохраняющая операция и ИОЛТ, критериям включения/исключения соответствовали 273. Критериями включения были верифицированный РМЖ, стадия заболевания I–IIA, размер опухоли до 3 см, отсутствие пораженных подмышечных лимфатических узлов по данным ультразвукового исследования, моноцентричный характер роста опухоли. Всем пациенткам выполнена секторальная резекция молочной железы с биопсией сигнальных лимфатических узлов и ИОЛТ.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 59 лет. Для 273 пациенток медиана наблюдения составила 59,1 мес. За этот период отмечено 18 (6,6 %) местных рецидивов заболевания, из них 7 (39 %) пациенток были с люминальным А подтипом РМЖ, 6 (33 %) пациенток с люминальным В, 1 (6 %) пациентка с люминальным В HER2/неу 3+ подтипом РМЖ и 4 (22 %) пациентки с трижды негативным РМЖ. В течение 3 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 98,5 %, в течение 5 лет – 96,4 %.

Выводы. Использование ИОЛТ при раннем РМЖ является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, органосохраняющая операция

Для цитирования: Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э. и др. Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):14–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-14-20.

Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer

A.G. Manikhas^{1,2}, L.A. Gor², E.E. Topuzov^{1,3}, A.S. Oganessian¹, O.I. Fedorova¹, I.V. Kalinin⁴

¹City Clinical Oncology Dispensary; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg 197022, Russia;

²A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁴City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia

Contacts: Lyudmila Andreevna Gor oncologist.gor@gmail.com

Background. Comprehensive treatment of breast cancer includes surgery, radiation therapy and systemic treatment. Radiation therapy plays an integral role in the treatment of early breast cancer. The appointment of a targeted dose of radiation to the bed of the primary tumor reduces the risk of local recurrence.

Objective: to evaluate the effectiveness of intraoperative radiation therapy in the treatment of early breast cancer.

Materials and methods. A retrospective study was conducted on the basis of the St. Petersburg City Clinical Oncology Center. Patients with organ-preserving surgery and intraoperative radiation therapy were selected. Of the 352 patients, 273 patients met the inclusion/non-inclusion criteria. Inclusion criteria were verified breast cancer, clinical stage I–IIA, tumor size no more than 3 cm, absence of visible axillary lymph nodes and monocentric nature of tumor growth. All patients underwent sectoral resection of the mammary gland with a biopsy of the sentinel lymph nodes and intraoperative radiation therapy.

Results. The mean age of the patients was 59 years. For 273 patients, the median follow-up was 59.1 months. During this period, 18 (6.6 %) local recurrences of the disease were noted, of which 7 (39 %) patients with luminal A, 6 (33 %) patients with luminal B, 1 (6 %) patient with luminal B HER2/neu 3+, and 4 (22 %) patients with triple negative breast cancer. Within 3 years of follow-up, recurrence-free survival was 98.5 %, within 5 years – 96.4 %.

Conclusion. The use of intraoperative radiation therapy for early breast cancer is an effective and safe treatment method.

Key words: breast cancer, intraoperative radiation therapy, breast-conserving surgery

For citation: Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E. et al. Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):14–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-14-20.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью среди женщин. Только в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 млн случаев данного заболевания в мире. В 2020 г. примерно 600 тыс. женщин умерли от этой болезни [1]. Однако если заболевание выявляется на ранних стадиях (I–II), лечение РМЖ может быть очень эффективным. Комплексное лечение, как правило, включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системное лечение. Раньше все случаи РМЖ лечились с помощью мастэктомии, но благодаря использованию комплексного лечения доля органосохраняющих операций (ОСО) на молочной железе значительно увеличилась. Лучевая терапия играет неотъемлемую роль в лечении раннего РМЖ. На сегодняшний день имеются данные, убедительно доказывающие, что послеоперационная лучевая терапия снижает риск рецидива и увеличивает общую выживаемость [2]. Целью лучевой терапии является уничтожение остаточных опухолевых клеток и минимизация повреждения нормальных тканей. Благодаря 3D-моделированию и тщательному планированию зоны облучения с использованием компьютерной томографии данный вид лечения становится более безопасным [3]. Однако имеются данные, что наиболее часто местные рецидивы возникают в том же квадранте молочной железы, где находилась первичная опухоль, который называют индексным квадрантом [4]. В связи с этим возникает интерес к индексному квадранту молочной железы и назначению дополнительной дозы облучения на ложе первичной опухоли.

Существует несколько крупных рандомизированных исследований по изучению интраоперационной

лучевой терапии (ИОЛТ). Крупнейшее из них – TARGIT A, в которое были включены 2298 пациентов (предпатологический этап). 1140 были рандомизированы в группу TARGIT-ИОЛТ, 1158 – в группу дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). При 5-летнем полном наблюдении риск местного рецидива составлял 2,11 % для TARGIT-ИОЛТ по сравнению с 0,95 % для ДЛТ. При долгосрочном наблюдении (медиана 8,6 года) не было обнаружено статистически значимых различий для локальной безрецидивной выживаемости [5, 6].

Еще одно крупное исследование с использованием электронов на линейных ускорителях – ELIOT, в которое было включено 1305 пациентов. 654 пациентам была назначена ДЛТ, 651 пациенту была проведена ИОЛТ с использованием электронов (intraoperative radiation therapy with electrons, ELIOT). При 15-летнем анализе в группе ELIOT показатель частоты местных рецидивов составил 12,6 %, в группе ДЛТ – 2,4 %. Общая выживаемость при 15-летнем наблюдении составила 83,4 % в группе ELIOT и 82,4 % в группе ДЛТ [7].

Не менее интересно исследование TARGIT-E с адаптированным под ИОЛТ дизайном, в котором была оценена эффективность ИОЛТ у пожилых пациентов с ранним РМЖ, и в которое было включено 474 пациента. После периода наблюдения 3,25 года выявлено 4 ипсилатеральных рецидива. В результате местная безрецидивная выживаемость составила 98,5 % через 5 лет [8].

Учитывая неоднозначные результаты данных исследований, врачи-онкологи и радиологи довольно скептически относятся к использованию этой методики. Несмотря на большое количество исследований в этой области, четкие критерии отбора пациентов для

проведения данной методики до сих пор не описаны, так же как и оценка влияния биологических подтипов РМЖ на риск местного рецидива после ИОЛТ.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения ИОЛТ при лечении раннего РМЖ.

Материалы и методы

На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» проведено ретроспективное исследование с включением пациенток с РМЖ, которым были выполнены ОСО с ИОЛТ. Все пациентки находились под наблюдением с 2012 по 2019 г. в 1-м онкологическом (онкомаммологическом) отделении. Из 352 пациенток, которым были выполнены ОСО и ИОЛТ, критериям включения/исключения соответствовали 273.

Основными критериями включения являлись гистологически и иммуногистохимически верифицированный РМЖ, стадия заболевания I–IIA (T1–2N0M0), размер опухоли до 3 см, отсутствие пораженных подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Критерии исключения: беременность, РМЖ с поражением кожи или грудной стенки, наличие отдаленных метастазов, мультицентричный/мультифокальный характер роста опухоли. До госпитализации всем пациенткам проводились обследования: маммография в 2 проекциях, УЗИ молочных желез и региональных ЛУ, трепанобиопсия опухоли молочной железы с гистологическим, иммуногистохимическим исследованием, компьютерной томографией или рентгенографией органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфия. Всем пациенткам в качестве 1-го этапа комплексного лечения планировалось проведение оперативного вмешательства в объеме секторальной резекции молочной железы с биопсией сигнальных ЛУ и ИОЛТ. ИОЛТ выполнялась с использованием мобильного линейного ускорителя INTRABEAM (Carl Zeiss, Германия). INTRABEAM — это мобильный рентгеновский генератор, позволяющий изотропно распределять дозу облучения вокруг острия дрейфовой трубки. С помощью сферических аппликаторов облучаемую ткань держат на фиксированном расстоянии от источника, чтобы обеспечить более равномерное распределение дозы. Аппликаторы существуют в различных размерах от 1,5 до 5,0 см. Кончик трубки расположен точно в эпицентре сферического полимерного аппликатора, размер которого выбирается так, чтобы он соответствовал размерам иссеченных тканей после секторальной резекции молочной железы. Используя этот метод, ложе опухоли облучают до биологически эффективной дозы (20 Гр на ткань, контактирующую с аппликатором), которая быстро затухает на расстоянии нескольких сантиметров.

На дооперационном этапе всем пациенткам выполнялась разметка опухоли под контролем УЗИ. Проекция опухоли на кожу была отмечена маркером. При невозможности разметки опухоли под контролем УЗИ пациентке устанавливался локализационный крючок в ложе опухоли при помощи рентгенографии. Далее выполнялась секторальная резекция молочной железы в пределах здоровых тканей со срочным гистологическим исследованием краев резекции. Чистыми краями считалось расстояние от опухоли более 2 мм. Только в случае достижения чистых краев резекции выполнялся сеанс ИОЛТ на аппарате INTRABEAM. Следующим этапом выполнялось наложение кисетного шва по периметру раны без кожных краев для более прецизионного контакта ложа опухоли с аппликатором. Затем выполнялся гемостаз, который является важным этапом операции, так как даже незначительное кровотечение во время сеанса лучевой терапии может привести к неравномерному распределению лучевой дозы на ткани. Далее выполнялись измерение длины полости раны с целью подбора аппликатора, обшивание краев раны кисетным швом и его затягивание для создания максимально интимного прилегания поля облучения и поверхности аппликатора. Для предотвращения лучевых ожогов кожи края отводились лигатурами и марлевыми турундами. До начала сеанса ИОЛТ рана экранировалась снаружи. Длительность облучения составляла 19–40 мин в зависимости от размера аппликатора, однократная подводимая доза — 20 Гр. Дальнейшее лечение планировалось в зависимости от окончательной стадии заболевания и иммуногистохимического статуса опухоли.

Статистический анализ. Статистические расчеты проводили в Jupyter (Python v. 3.7.12). Данные оценивали на нормальность распределения при помощи квантильных графиков (пакет *pingouin*). Для количественных данных рассчитывали медиану и интерквартильную широту (с учетом характера распределения данных). Анализ выживаемости проводили при помощи метода Каплана–Мейера (пакет *lifelines*). Поиск статистически значимых различий между кривыми выполняли при помощи *log-rank*-критерия. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 59 лет (интерквартильная широта — от 50 до 66 лет). Минимальный возраст составил 30 лет, максимальный возраст — 83 года. Для 273 пациенток медиана наблюдения составила 59,1 мес (интерквартильная широта — от 43,7 до 80,7 мес), минимальный срок наблюдения — 0,6 мес, максимальный срок наблюдения — 110,4 мес. Распределение пациенток по стадиям и биологическому подтипу РМЖ представлено в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Распределение пациенток по молекулярному подтипу опухоли, $n = 273$ **Table 1.** Distribution of patients by their molecular subtype of the tumor, $n = 273$

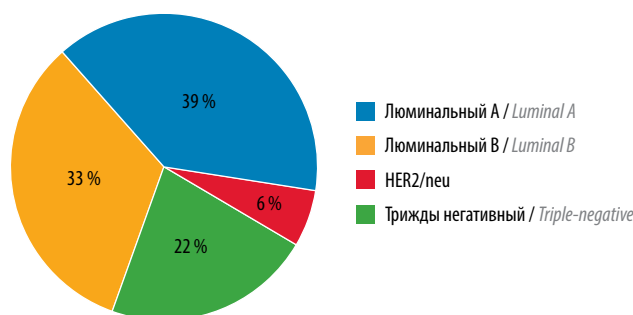
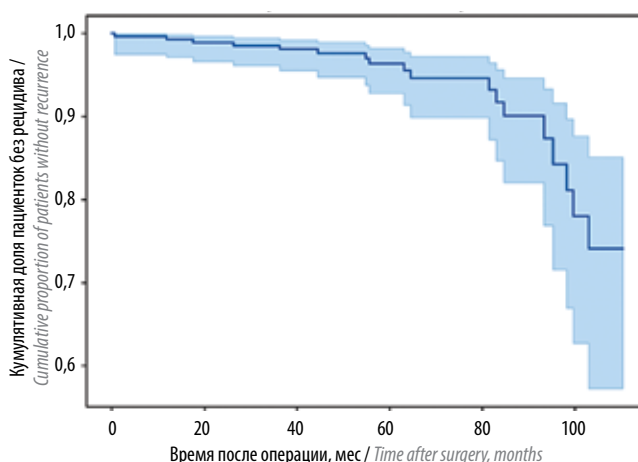
Молекулярный подтип Molecular subtype	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
Люминальный А Luminal A	145	53
Люминальный В (HER2/неу-отрицательный) Luminal B (HER2/neu-negative)	90	33
Люминальный В (HER2/неу-положительный) Luminal B (HER2/neu-positive)	4	1,5
HER2/неу-положительный HER2/neu-positive	5	2
Трижды негативный Triple-negative	29	10,5

Таблица 2. Распределение пациенток по стадии заболевания, $n = 273$ **Table 2.** Distribution of patients by their disease stage, $n = 273$

Стадия заболевания Disease stage	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
I	189	69,3
IIA	72	26,3
IIIB	11	4,0
IIIA	1	0,4

За этот период было отмечено 18 (6,6 %) местных рецидивов заболевания, из них 7 (39 %) пациенток были с люминальным А РМЖ, 6 (33 %) — с люминальным В, 1 (6 %) пациентка — с люминальным В HER2/неу 3+ и 4 (22 %) пациентки — с трижды негативным РМЖ (рис. 1); минимальный срок от хирургического лечения до рецидива заболевания составил 6 мес (люминальный В HER2/неу 3+). 16 пациенток из 18 не получали ДЛТ после ИОЛТ.

Число сигнальных ЛУ при биопсии сигнальных ЛУ составило от 1 до 10 (в среднем — 3). В ходе операции у 33 (11 %) пациенток было выявлено метастатическое поражение аксиллярных ЛУ, из них у 12 (4 %) была выполнена подмышечная лимфодиссекция, у 21 (7 %) пациентки было решено воздержаться от подмышечной лимфаденэктомии (это были пациентки с микрометастазами или с 1 макрометастазом в сигнальных ЛУ при

**Рис. 1.** Распределение пациенток с рецидивами в зависимости от подтипа опухоли по данным иммуногистохимического исследования**Fig. 1.** Distribution of patients with recurrent disease depending on their tumor molecular subtype (immunohistochemical examination)**Рис. 2.** Кривая безрецидивной выживаемости для всех больных, построенная по методу Каплана—Мейера**Fig. 2.** Kaplan—Meier relapse-free survival curve for all patients

общем числе удаленных лимфатических узлов 3 и более, из них у 2 пациенток (трижды негативный РМЖ и люминальный А) диагностировано прогрессирование заболевания). Также отмечено суммарно 9 (3 %) случаев прогрессирования заболевания: 6 (2 %) случаев с люминальным А раком, 2 (0,7 %) случая с люминальным В и 1 (0,3 %) случай с трижды негативным РМЖ. У 3 из них опухоль была III степени злокачественности. По степени дифференцировки опухоли пациентки распределились следующим образом: высокая степень дифференцировки (G_1) — 53 пациентки, умеренная (G_2) — 187, низкая (G_3) — 33; локальные рецидивы были выявлены у 3 больных с низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3) (частота рецидива в данной группе составила 9 %) и у 15 больных с умеренной степенью дифференцировки (частота рецидива в данной группе — 8 %). У пациенток в группе опухолей высокой степени дифференцировки (G_1) ни одного рецидива выявлено не было. Медиана продолжительности госпитализации составила 16 дней (интерквартильная ширина — от 14 до 21 дня). На рис. 2 отражена

безрецидивная выживаемость больных, которым было проведено оперативное вмешательство. В течение 3 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 98,5 %, в течение 5 лет — 96,4 %.

Послеоперационных осложнений, связанных с ИОЛТ, со стороны раны выявлено не было, отмечалось только формирование сером, требующих эвакуации. Данное осложнение отмечается и при ОСО без ИОЛТ. Косметические результаты оценивались по глобальной косметической шкале. Из них превосходные косметические результаты отмечены у 142 (52 %) пациенток, хорошие — у 115 (42 %), удовлетворительные — у 14 (5,3 %), плохие — у 2 (0,7 %).

После 1-го этапа лечения следовала адъювантная терапия в виде системного лечения и ДЛТ. Адъювантную гормональную терапию получили 165 пациенток, гормональную терапию с химиотерапией — 19, химиотерапию/таргетную терапию — 81 пациентка. ДЛТ и ИОЛТ выполнены 55 пациенткам, ИОЛТ — 218.

За период наблюдения было отмечено 4 (1 %) случая смерти: 2 от прогрессирования заболевания (люминальный А РМЖ) и 2 от сопутствующей патологии.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали онкологическую безопасность использования ИОЛТ. Полученные нами данные схожи с данными проведенных ранее исследований TARGIT и ELIOT, в которых не было обнаружено статистически значимых различий для безрецидивной и общей выживаемости пациентов в группах ИОЛТ и ДЛТ [5–11]. Данное лечение имеет преимущества для пациента, такие как быстрота и удобство проведения процедуры, снижение затрат на поездки и личные расходы, улучшение качества жизни и меньшее количество побочных эффектов. Не менее значимо и то, что здоровые ткани получают гораздо меньшую дозу облучения, а окружающие органы не уменьшают свою функциональность [12–15]. Также, если обратить внимание на исследования и метаанализы, посвященные изучению риска развития локального рецидива при ОСО [3], можно отметить схожую частоту рецидивов в исследуемых группах ОСО + ДЛТ и нашей группе ОСО + ИОЛТ. Так, согласно систематическому обзору и метаанализу М. Clarke и соавт. [16], в котором была собрана информация о 42 тыс. женщин из 78 рандомизированных исследований (ОСО + ДЛТ и только хирургическое лечение), 5-летний риск местного рецидива составил 7 % по сравнению с 26 % в контрольной группе (только хирургическое лечение). Некоторые авторы счита-

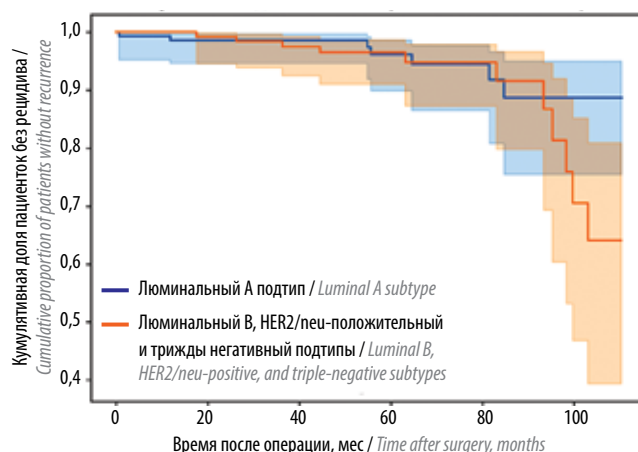


Рис. 3. Кривая безрецидивной выживаемости больных с различными подтипами рака молочной железы, построенная по методу Каплана—Мейера

Fig. 3. Kaplan—Meier relapse-free survival curves for patients with different molecular subtypes of breast cancer

ют, что ИОЛТ больше подходит для лечения благоприятных подтипов РМЖ [17], таких как люминальный А подтип, однако нами была оценена безрецидивная выживаемость для пациенток с разными биологическими подтипами РМЖ, и статистический анализ показал, что между группами с люминальным А подтипом и другими подтипами РМЖ (люминальным В, трижды негативным, HER2/неу-положительным) не было статистически значимой разницы по частоте возникновения рецидивов ($p = 0,34$) (рис. 3). Однако наше исследование имеет ряд недостатков анализируемой группы, таких как недостаточно большие выборки по различным подтипам РМЖ, что снижает убедительность наших выводов о связи рецидивов с биологическими подтипами.

Также было отмечено, что в группе пациенток с низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3) частота рецидива выше, чем в других группах. Возможно, при отборе пациенток для этой методики стоит уделять внимание данному фактору.

Выводы

Применение ИОЛТ при раннем РМЖ является эффективным и безопасным методом лечения. Статистический анализ нашего исследования показал, что при применении ИОЛТ 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 96 %, что сопоставимо с результатами крупных рандомизированных исследований, таким образом, ИОЛТ не уступает ДЛТ по безопасности, эффективности и качеству жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак молочной железы. Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. [Breast cancer. World Health. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Руководство по органосохраняющему лечению рака молочной железы. СПб.: Аграф, 2015. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Manikhas A.G. Guideline for organ-sparing treatment of breast cancer. Saint Petersburg: Agraph, 2015. (In Russ.)].
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Darby S., McGale P. 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):1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
4. Smith B.D., Bellon J., Blitzblau R. et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):145–52. DOI: 10.1016/j.prro.2018.01.012.
5. Vaidya J., Bultsara M., Baum M. et al. Long-term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT – A randomised clinical trial. *BMJ* 2020;370:m2836. DOI: 10.1136/bmj.m2836.
6. Vaidya J., Wenz F., Bultsara 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 randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):603–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9.
7. Orecchia R., Veronesi U., Maisonneuve P. et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):597–608. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2.
8. Neumaier C., Sperk E., Welzel G. et al. TARGIT E (Iderly): Prospective phase II trial of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer* 2012;12:171. DOI: 10.1186/1471-2407-12-171.
9. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Обоснование метода комплексного лечения локализованного рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии после неоадьювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов. *Вопросы онкологии* 2016;62(6):767–74. [Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganessian A.S. et al. Rationale for comprehensive treatment for local breast cancer using intraoperative radiation therapy after neoadjuvant systemic chemotherapy and sentinel lymph node biopsy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2016;62(6):767–74. (In Russ.)].
10. Манихас А.Г., Оганесян А.С., Скворцов В.А. и др. Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. *Уральский медицинский журнал* 2014;116(2):23–9. [Manikhas A.G., Oganessian A.S., Skvortsov V.A. et al. Current aspects of intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2014;116(2):23–9. (In Russ.)].
11. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Органосохраняющее лечение рака молочной железы с интраоперационной лучевой терапией. *Врач-аспирант* 2016;4(77):15–21. [Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganessian A.S. et al. Organ-sparing treatment for breast cancer using intraoperative radiation therapy. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor* 2016;4(77):15–21. (In Russ.)].
12. Coombs N., Coombs J., Vaidya U. et al. Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open* 2016;6(5):e010703. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010703.
13. Andersen K., Gärtner R., Kroman N., Flyger H. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial. *Breast* 2012;21(1):46–9. DOI: 10.1016/j.breast.2011.07.011.
14. Welzel G., Boch A., Sperk E. et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013;8:9. DOI: 10.1186/1748-717X-8-9.
15. Keshtgar M., Williams N., Bultsara M. et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(3):519–25. DOI: 10.1007/s10549-013-2641-8.
16. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
17. 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. [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.

Вклад авторов

А.Г. Манихас: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации;

Л.А. Гор: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Э.Э. Топузов: разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации;

А.С. Оганесян, О.И. Федорова: сбор данных;

И.В. Калинин: статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.G. Manikhas: developing the study design, performing data analysis and interpretation, approving the final version of the manuscript before its submission;

L.A. Gor: performing data collection, interpretation, and analysis, writing the article, reviewing relevant articles;
E.E. Topuzov: developing the study design, approving the final version of the manuscript before its submission;
A.S. Oganessian, O.I. Fedorova: performing data collection;
I.V. Kalinin: performing data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.А. Гор / L.A. Gor: <https://orcid.org/0000-0001-6404-4051>

А.Г. Манихас / A.G. Manikhas: <https://orcid.org/0000-0001-9616-6635>

Э.Э. Топузов / E.E. Topuzov: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>

И.В. Калинин / I.V. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-8297-1529>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова». Все пациентки подписали информированное согласие на использование своих персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to the use of their personal data.