

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127  
УДК: 618.19-006.6-08-059:615.849.1

Для цитирования: Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Середина Е.Е., Фролова И.Г., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Старцева Ж.А. Комбинированное лечение операбельного рака молочной железы с использованием интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 119–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127

For citation: Alaichiev N.A., Usynin E.A., Kondakova I.V., Sereda E.E., Frolova I.G., Doroshenko A.V., Garbukov E.Yu., Startseva Zh.A. Combined modality treatment of operable breast cancer using intraoperative radiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 119–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127

### КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

**Н.А. Алайчиев, Е.А. Усынин, И.В. Кондакова, Е.Е. Середина, И.Г. Фролова,  
А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Ж.А. Старцева**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com

#### Аннотация

**Цель исследования** – изучить литературные данные, посвященные эффективности комбинированного лечения с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) у больных операбельным раком молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** По теме найдено 110 зарубежных и российских публикаций (2000–21 гг.), представленных в базах данных Scopus, Pubmed, Elibrary и других, ключевыми словами поиска явились: рак молочной железы, местный рецидив, интраоперационная лучевая терапия и методика облучения. Более значимые из них (45) включены в данный литературный обзор. **Результаты.** Лучевая терапия занимает важнейшее место в программе органосохраняющего лечения РМЖ. Многочисленными рандомизированными исследованиями за рубежом и в России было показано, что применение послеоперационной лучевой терапии резко уменьшает число локорегионарных рецидивов. Использование ИОЛТ как эффективного метода профилактики рецидивов по сравнению со стандартной послеоперационной адъювантной лучевой терапией является важным направлением в радиационной онкологии. **Заключение.** Использование ИОЛТ в комбинированном лечении операбельного РМЖ должно быть дифференцировано и основано на совокупности клинико-морфологических факторов прогноза заболевания. Так, для различных молекулярных подтипов РМЖ характерны значительные отличия в патогенезе и ответе на проводимую терапию. Актуальным остается дальнейшее изучение эффективности ИОЛТ с целью выделения группы пациенток с абсолютными показаниями для проведения указанной методики.

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

### COMBINED MODALITY TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER USING INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY

**N.A. Alaichiev, E.A. Usynin, I.V. Kondakova, E.E. Sereda, I.G. Frolova,  
A.V. Doroshenko, E.Yu. Garbukov, Zh.A. Startseva**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russia  
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com

 **Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович,** alajcievnursultan4@gmail.com

## Abstract

**Objective of the study:** To review worldwide literature data on the efficacy of combined modality treatment including intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with operable breast cancer (BC). **Material and Methods.** Of 110 publications (2000–2021) available from Scopus, Pubmed, Elibrary and other databases, using the key “breast cancer”, “local recurrence”, “intraoperative radiotherapy” and “radiation technique”, 45 were included in the literature review. **Results.** Radiotherapy is of paramount importance in the organ-preserving treatment of breast cancer, as numerous randomised studies have shown that the use of post-operative radiotherapy dramatically reduces the number of locoregional recurrences. The use of IORT as an effective method of relapse prevention compared to standard postoperative adjuvant radiotherapy is an important trend in radiation oncology. **Conclusion.** The use of IORT in combination treatment modality for operable breast cancer should be differentiated and based on clinical and morphological prognostic factors. Different molecular subtypes of breast cancer are characterized by significant differences in pathogenesis and response to therapy. Further studies on the effectiveness of IORT are required to identify a group of patients with absolute indications for the use of IORT.

**Key words:** breast cancer, organ-preserving surgery, recurrence, intraoperative radiotherapy.

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование и одна из ведущих причин летальности у женщин в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РМЖ занимает лидирующие позиции в структуре опухолей женской репродуктивной системы. Ежегодно в мире выявляется более 2 млн новых случаев, в Российской Федерации за 2020 г. число заболевших РМЖ составило более 70 тыс. человек. Удельный вес I–II стадии из общего числа впервые выявленных случаев РМЖ составляет около 71,6 % [1, 2].

Исследования в области радиобиологии опухолей в 80–90-х гг. прошлого века привели к использованию новых способов лучевой терапии в лечении онкологических больных, что позволило развивать органосохраняющую хирургию РМЖ [3]. Ключевым моментом органосохраняющей хирургии раннего рака молочной железы остается проблема рецидива опухоли. Согласно данным литературы, от 60 до 80 % местных рецидивов локализуются в ложе удаленной опухоли и/или рядом с ним [4, 5]. Эффективным способом снижения риска возникновения рецидива является проведение лучевой терапии на всю оставшуюся часть молочной железы (WBRT – Whole Breast Radiotherapy) после органосохраняющих операций (ОСО), что подтверждено большим количеством проведенных исследований [6–10].

По данным крупного обзора рандомизированных исследований, проведенных в период до 2000 г. и включающих 42 тыс. больных РМЖ, присоединение послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) к формирующемуся комбинированному подходу лечения раннего РМЖ привело к улучшению безрецидивной выживаемости на 17,4 % [11]. В настоящее время, согласно рекомендациям American Society for Radiation Oncology (ASTRO), после выполнения ОСО показана дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в режиме гипофракционирования суммарной очаговой дозы (СОД)

40–42,5 Гр за 15–16 фракций, а также может быть использован режим облучения в СОД 45–50,4 Гр за 25–28 фракций [5, 12, 13]. Дополнительно предлагается подведение источника облучения на область послеоперационного рубца (“boost”) пациенткам с высоким риском рецидива в дозе 10–16 Гр, последовательно после ДЛТ. Кроме того, используется интегрированный режим (методика «поле в поле»), когда подразумевается ежедневное облучение ложа удаленной опухоли в дозе 0,3–0,4 Гр. В качестве излучения могут быть использованы как электроны, так и фотоны [14].

В исследовании EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) фазы III представлен 20-летний опыт наблюдения за 5318 больными и продемонстрировано значимое (с 13 до 9 %,  $p=0,0001$ ) снижение показателей ипсилатеральных рецидивов в группе с boost СОД 16 Гр [15]. Однако проведение адьювантной лучевой терапии в ряде случаев может сопровождаться развитием лучевых осложнений со стороны нормальных органов и тканей. Наряду с этим одним из ограничений буст-терапии является высокая частота развития лучевого фиброза [16].

### Ускоренное частичное облучение молочной железы

В целях снижения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани был разработан ряд методов, предполагающих облучение только области ложа удаленной опухоли и получивших общее название Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) – ускоренное частичное облучение молочной железы. В клинической практике доступны многочисленные методы APBI, включая внутритканевую брахитерапию с применением мультикатетерных и баллонных аппликаторов, 3D-конформное облучение и интраоперационную лучевую терапию. Показаниями к проведению APBI, согласно критериям Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) и ASTRO, служат: возраст старше

50 лет; инвазивная протоковая карцинома pT1 (менее 2 см); отсутствие опухолевых клеток на краях резекции на расстоянии более 2 мм; отсутствие лимфоваскулярной инвазии и герминальных BRCA-мутаций, ER-позитивный статус; выявленная при скрининге протоковая карцинома in situ, размером менее 2,5 см, G1/2, с расстоянием от края хирургической резекции до опухоли более 3 см (таблица) [17–19].

Мультикатетерная внутритканевая брахитерапия (МВБ) разделяется на высокодозную (HDR – high dose rate brachytherapy) и низкодозную (LDR – low dose rate brachytherapy). Часто HDR брахитерапия проводится в течение пяти дней до СОД 34 Гр (10 фракций) с использованием пустотельных катетеров (интрастатов), таких как Харрисона–Андерсона–Мика (НАМ) или «superflab». Согласно парижской системе, иглы гибких аппликаторов помещаются в ложе удаленной опухоли на расстоянии 1–1,5 см друг от друга в нескольких плоскостях. В качестве источника облучения используется <sup>192</sup>Ir или <sup>137</sup>Cs [20, 21]. МВБ является методом ЛТ с самым высоким уровнем научных доказательств в отношении эффективности АРВИ при снижении ри-

ска локального рецидива [22, 23]. Однако данный способ, как и баллонная брахитерапия, оказался достаточно затратным по стоимости и сложным при установке интрастатов [24]. Кроме того, поскольку это инвазивная методика, то существует риск развития инфекции в послеоперационном периоде. По данным А. Vudrukhar et al., после МВБ раневая инфекция и расхождение швов наблюдались в 25 % случаев [25].

ГЕС-ESTRO провел рандомизированное исследование 3-й фазы у 1323 больных с ранней формой РМЖ (T1–2N0M0). Лечение включало: органосохраняющую операцию с последующей (или адьювантной) дистанционной лучевой терапией (n=551) 25 фракций по 2 Гр в день, СОД 50 Гр, МВБ (n=633) 10 фракций по 3,4 Гр 2 раза в день, СОД 34 Гр. После 5 лет наблюдения частота местных рецидивов в группе МВБ составила 1,44 % по сравнению с 0,92 % при ДЛТ [23].

Так называемая баллонная брахитерапия проводится с применением устройства «Mammosite» и представляет собой двухкамерный катетер, при этом через большой канал транспортируется в центр баллона источник <sup>192</sup>Ir, а маленький канал

Таблица/Table

### Рекомендации ASTRO/GEC-ESTRO по проведению ускоренного частичного облучения молочной железы [17–19]

#### ASTRO/GEC-ESTRO guidelines for accelerated partial breast irradiation [17–19]

Фактор/Factor	Показания к проведению ускоренного частичного облучения молочной железы/ Indications for accelerated partial irradiation of the breast
Возраст/Age	>50 лет/>50 years
BRCA 1/2 мутация/BRCA 1/2 mutation	Нет/No
Размер опухоли/Tumor size	≤2 см – ASTRO ≤3 см – GEC-ESTRO/ ≤2 cm – ASTRO ≤3cm – GEC-ESTRO
Края резекции/Resection margins	Негативные от 2 мм/Negative from 2 mm
Степень дифференцировки/Tumor grade	Любая/Any
Инвазия в лимфатические сосуды/ Invasion into lymphatic vessels	Нет/No
ER/ER	Позитивный/Positive
Мультицентричность/Multicentricity	Только уницентрический/Only unicentric
Мультифокальность/Multifocality	Клинически унифокальный, по результатам морфологического исследования – в пределах 2 см от основного очага/ Clinically unifocal, morphologically within 2 cm of the main focus
Гистологическая форма/Histological form	Инвазивный протоковый или муцинозный, тубулярный и коллоидный рак/ Invasive ductal or mucinous, tubular, and colloidal cancer
Протоковая карцинома in situ/ Ductal carcinoma in situ	Возможно – ASTRO/ недопустимо – GEC-ESTRO/ Possible – ASTRO/ unacceptable – GEC-ESTRO
Экстенсивный внутрипротоковый компонент/ Extensive intraductal component	Недопустимо/Unacceptable
Дольковая карцинома in situ/ carcinoma in situ	Допустимо/Allowed
N стадия/N stage	pN <sub>0</sub>
Удаление лимфоузлов/Removal of lymph nodes	Исследование сторожевого лимфоузла или аксиллярная лимфаденэктомия/ Investigation of sentinel lymph node or axillary lymphadenectomy
Неоадьювантная терапия/Neoadjuvant therapy	Недопустимо/Unacceptable

используется для заполнения баллона жидкостью. Облучение проводят в течение пяти дней в РОД 3,4–4 Гр, СОД 32–34 Гр (8–10 фракций). Диаметр баллона может достигать 5–6 см, при таких параметрах доза на его поверхности составляет около 200 % [26]. Однако важно подчеркнуть, что источник излучения всего один и расположен он в центре баллона, при асимметричных формах поля облучения происходит неравномерный захват облучаемого объема [27]. Кроме того, показано, что кожная токсичность была выше в группе с применением устройства «Mammosite», чем в группе МВБ (42,9 vs 17,3 %) [28].

Неинвазивным методом АРВИ является 3D-конформное облучение молочной железы, которое благодаря использованию многолепестковых коллиматоров позволяет сформировать поле облучения необходимой величины и конфигурации. Многолепестковые коллиматоры позволяют синхронизировать процесс лучевой терапии с дыхательными движениями для снижения лучевой нагрузки на ткань легких. Наиболее часто используемой схемой фракционирования является проведение облучения в РОД 3,8 Гр 2 раза в день, СОД 38 Гр (всего 10 фракций). Основным недостатком данного метода является необходимость горизонтальной укладки пациентки на животе для помещения молочной железы в отверстие стола, чтобы отвести мишень облучения от критических органов и ограничить ее подвижность, вызываемую дыхательными движениями грудной клетки [29].

Исследование NSABP B-39/RTOG 0413 является уникально выполненной рандомизированной работой, где сравнивалась эффективность сразу нескольких методов АРВИ с группой WBRT. В него включено 4216 пациенток с инвазивным РМЖ за период с 2005 по 2013 г. После выполнения ОСО часть пациенток была отобрана для проведения WBRT (n=2109) в режиме стандартного фракционирования РОД 2,0 Гр, СОД 50 Гр (25 фракций). В случае применения мультикатетерной (n=120) и баллонной (n=451) брахитерапии использовался РОД 3,4 Гр дважды в день, СОД 34 Гр (10 фракций), а в случае проведения 3D-конформной ЛТ (n=1536) – РОД 3,85 Гр дважды в день, СОД 38,5 Гр (10 фракций). При медиане наблюдения 10,2 года кумулятивная частота возникновения рецидива составила 4,6 % в группе АРВИ и 3,9 % в группе WBRT [30].

Несомненно, перспективным является выбор интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), представляющей собой воздействие на ложе удаленной опухоли однократной дозы ионизирующего излучения. С этой целью используются, по крайней мере, четыре портативных устройства: аппарат Intrabeam (Carl Zeiss, Германия), генерирующий низковольтное рентгеновское излучение (20–50 кВ), и мобильные ускорители, производя-

щие пучок электронов энергией 4–12 МэВ (Liac, Novac-7, Sordina, Италия и Mobetron, Intraop, США).

В институте онкологии Милана органосохраняющее лечение РМЖ начали применять в 90-е гг. XX в. При этом изучалась эффективность разработанной методики – ИОЛТ в монорежиме (21 Гр) на аппарате Novac-7 с применением энергии электронов, а метод был назван ELIOT (Electron Intraoperative Therapy) [31].

Время проведения облучения на ускорителях находится в пределах от 3 до 5 мин. По расчетам U. Veronosi et al. [31], проведенная ИОЛТ с однократной дозой 21 Гр эквивалентна 60 Гр в стандартном режиме. Энергия электронов (3–12 МэВ) направляется непосредственно в операционную рану при помощи коллиматоров диаметром от 4 до 10 см, при этом облучение проникает на глубину 1–3 см от поверхности операционной раны. Особенностью интраоперационной электронной лучевой терапии, благоприятно отличающей ее от других методик парциального облучения молочной железы, является высокая однородность дозы [27].

Близкофокусная ИОЛТ рентгеновским пучком получила название TARGIT – Targeted Intraoperative Radiotherapy. Наиболее часто используемый рентгеновский аппарат – Intrabeam, в котором используется несколько сферических аппликаторов от 1,5 до 5 см в диаметре. При проведении лучевой терапии с аппликатором 3,5 см в диаметре доза 20 Гр доставляется на глубину 1 мм, 5 Гр – на 10 мм и 1 Гр – на глубину 27 мм в течение 20 мин [32]. Очевидным преимуществом ИОЛТ, по утверждению G. Suralik et al., является экономический выигрыш. Стоимость одного сеанса ИОЛТ, по подсчетам на 2020 г., составляла 1070 \$ США, тогда как мультикатетерная внутритканевая брахитерапия стоит дороже (4126 \$ США), как и аппликаторы для баллонной брахитерапии (2750 \$ США) [24].

Примерно в 40 % случаев микроскопические фокусы локализуются в пределах 2–3 см от опухоли, что заставляет обратить особое внимание на индексный квадрант [33]. Между тем при буст-облучении, направленном на область послеоперационного рубца, вероятность «пространственного промаха» выше, чем при ИОЛТ, что может привести к возникновению рецидива на ипсилатеральной стороне [34, 35]. Еще одно преимущество ИОЛТ состоит в предотвращении репопуляции остаточных опухолевых клеток, поскольку исключается интервал времени между хирургическим вмешательством и фракциями адьювантной лучевой терапии. Исходя из этих данных, можно сказать, что преимущество идеи использования ИОЛТ заключается в отсутствии «географического и/или временного промаха» [36].

J. Vaidya et al. продемонстрировали, что ИОЛТ увеличивает длительность операции всего на 5–45 мин, однако значительно сокращает время

проведения адьювантной ЛТ [32]. Также были опубликованы результаты исследования, в котором применение ИОЛТ позволило у 80 % больных полностью исключить адьювантную лучевую терапию (АЛТ) [37].

### Результаты клинических исследований

R. Orecchia et al. опубликовали результаты исследования оценки эффективности ELIOT фазы III по сравнению со стандартной лучевой терапией. Рандомизированное исследование включало 1305 пациенток, разделенных на две группы. В одной группе (n=651) проводилась интраоперационная электронная лучевая терапия в дозе 21 Гр, во второй группе (n=654) – лучевая терапия на всю молочную железу в стандартном режиме (РОД 2,0 Гр, 25 фракций, СОД 50 Гр, +10 Гр boost). Показаниями к проведению ИОЛТ служили: возраст старше 48 лет; инвазивная протоковая карцинома; размер опухоли  $\leq 2,5$  см; уницентрический тип роста опухоли; отсутствие опухоли по краям резекции и метастазов в аксиллярные лимфоузлы. Средний срок наблюдения пациенток – 12,4 года. Частота местных рецидивов в группе с ИОЛТ за 5 лет наблюдения составила 4,2 %, за 10 лет – 8,1 %, за 15 лет – 12,6 %. В группе с полным курсом АЛТ показатели локального контроля составили за 5 лет – 0,5 %, за 10 лет – 1,1 %, за 15 лет – 2,2 %. Не отмечено значимой разницы в общей выживаемости за указанные периоды наблюдения (96,8; 90,7; 83,1 % – в группе с ИОЛТ vs 96,8; 92,7; 82,4 % – в группе с ДЛТ). Косметический эффект был значительно выше у пациенток с ИОЛТ [38].

J. Vaidya et al. (2020) представили данные крупнейшего международного многоцентрового рандомизированного исследования, состоящего из нескольких фаз – TARGIT-A, в которое были включены 2298 пациенток в возрасте старше 45 лет из 32 клинических центров и 10 стран. Всем пациенткам с инвазивной карциномой молочной железы (T1–2 $\leq$ 3,5 см, N0–1) была выполнена СО. В основной группе (n=1140) проводилась ИОЛТ на аппарате INTRABEAM, в контрольной группе (n=1158) – стандартная ДЛТ. Основными критериями исключения из исследования были: билатеральное поражение молочных желез; мультифокальный рост опухоли; пациентки с герминальной мутацией в гене BRCA2; дольковый рак; обширный внутрипротоковый компонент (EIC – 25 % опухоли располагается в протоке); ранее облученная ипсилатеральная молочная железа; пациентки, получившие неоадьювантную системную терапию в качестве стартового метода лечения. Также была сформирована экспериментальная группа, в случае выявления факторов неблагоприятного прогноза заболевания (дольковая карцинома с обширным участком *in situ*, опухолевые эмболы в просвете сосудов, негативные края резекции  $\leq 1$  мм, N+, G3) по результатам окончательного

гистологического исследования этим больным дополнительно назначали ДЛТ в стандартном режиме. В течение 5-летнего периода наблюдения частота рецидивов при TARGIT составила 2,11 %, после ДЛТ – 0,95 % (p=0,0116). Однако в группе с ДЛТ отмечалось увеличение числа летальных исходов (56/1158 vs 42/1140), что в ряде случаев было связано с большим количеством сердечно-сосудистых осложнений [37].

Еще одно многоцентровое одностороннее проспективное исследование II фазы TARGIT-E (Iderly) включало 538 пациенток в возрасте  $\geq 70$  лет с низким риском прогрессирования опухоли. Всем больным выполнена СО на молочной железе с комбинацией ИОЛТ в дозе 20 Гр на аппарате INTRABEAM®. Дополнительно ДЛТ (46–50 Гр) назначалась пациенткам при наличии факторов неблагоприятного прогноза заболевания. По результатам исследования за пятилетний период наблюдения безрецидивная выживаемость составила 99,0 %, общая – 98,6 % [39].

Полученные результаты показали, что адаптированная к риску TARGIT-IORT, подводимая во время операции, эквивалентна традиционному облучению молочной железы в отношении частоты возникновения ипсилатерального рецидива. Численное преобладание выявленных рецидивов в группе ИОЛТ объясняется тем, что гораздо более высокая доля пациенток (1737 из 2298) в когорте TARGIT-A изначально имела высокий риск рецидивирования. В том же самом исследовании ELIOT лишь 23 % пациенток соответствовали требованиям ASTRO по проведению APBI. То есть анализ, проведенный еще в 2014 г., показал, что 5-летний риск локального рецидива составила 1,5 % для пациенток с низким риском прогрессирования. Иначе говоря, подбор наиболее благоприятной подгруппы пациенток на этапах лечения позволяет завершить местное лечение сразу же после лампэктомии с процедурой ИОЛТ [40, 41].

Интраоперационная лучевая терапия используется как в качестве APBI, так и классического «буста». G. Fastner et al. представили результаты анализа – НИОВ (Hypofractionated Whole Breast Irradiation) [42]. В исследование включено 1119 больных РМЖ стадии T1–2N0M0 после СО. Все пациентки получили гипофракционированное облучение молочной железы (40,5 Гр) за 15 фракций, которому предшествовала интраоперационная электронная лучевая терапия (11,1 Гр). При медиане наблюдения 50 (0,7–104) мес ипсилатеральные рецидивы возникли у 2 больных. Лишь в 2 случаях косметический эффект был оценен как неприемлемый, что стало отличительным результатом. В свою очередь, главный вопрос TARGIT-Boost, эквивалентны ли TARGIT-IORT с последующей облучением всей молочной железы (ИОЛТ-ДЛТ) традиционному подходу (ДЛТ-Boost), остался открытым [36].

Стоит отметить, что в России техническая возможность проведения ИОЛТ весьма ограничена и может быть использована лишь в онкологических учреждениях с соответствующей аппаратурой. С.И. Чумаченко и соавт. проанализировали взаимосвязь отдаленных результатов лечения с морфологическими параметрами РМЖ после ОСО с применением ИОЛТ (20 Гр). Выявленные рецидивы (n=3) из числа всех исследуемых больных (n=104) соответствовали трижды негативному и люминальному В подтипу РМЖ (G3), а также в одном случае рецидив ассоциировался с люминальным В HER2 (+) подтипом (G2), по истечении наблюдаемого срока (36 мес) [43].

Особое внимание привлекают данные ретроспективного анализа, проведенного А.Г. Манихасом и соавт. Были выполнены 273 секторальные резекции по поводу РМЖ I–IIA (T1–2N0M0) с использованием интраоперационной лучевой терапии на аппарате INTRABEAM (20 Гр). При медиане наблюдения 59 мес частота ипсилатеральных рецидивов составила 18 (6,6 %) случаев. Показатели безрецидивной выживаемости составили за 3 года наблюдения 98,5 %, за 5 лет – 96,4 %, что соответствует результатам рандомизированных исследований [44].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2005 г. изучается эффективность органосохраняющего лечения у больных операбельным раком молочной железы с применением смешанной лучевой терапии. Разработана и апробирована методика интраоперационной лучевой терапии на малогабаритном бетатроне МИБ–6Э с однократной дозой 10 Гр на ложе удаленной опухоли в сочетании с дистанционной гамма-терапией (ДГТ) до СОД 60–65 Гр по изоэффекту. В исследование входили 905 больных, получавших лечение с 2005 по 2015 г., с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ T1–2N0–1M0, в возрасте от 20 до 70 лет. В основной группе (n=746) проводились ИОЛТ и ДЛТ, в контрольной группе (n=159) – ДГТ в СОД 40–44 Гр, и дополнительно на область послеоперационного рубца выполняли электронную терапию на малогабаритном бетатроне 7 МэВ в режиме: РОД 3,0–4,0 Гр, СОД 15–18 изоГр. Переносимость сеанса интраоперационной лучевой терапии с однократной дозой 10 Гр у больных основной

группы во время выполнения хирургического вмешательства была вполне удовлетворительной. Побочных осложнений, связанных с проведением сеанса ИОЛТ, отмечено не было. Заживление раны происходило первичным натяжением, послеоперационный период протекал без особенностей. Местные рецидивы возникли у 11 (1,5 %) пациенток основной группы, тогда как в группе контроля число рецидивов составило 14 (8,8 %) случаев. Важно отметить, что в 4 из 11 случаев (0,5 %) основной группы рецидивы опухоли возникли в области послеоперационного рубца. В контрольной группе рецидивы РМЖ в области послеоперационного рубца наблюдались значимо чаще – у 8 (5,0 %) больных (p<0,05). Различия 10-летней безрецидивной выживаемости оказались статистически значимыми (p<0,05), в основной группе БРВ составила 97,3 %, в группе контроля – 88,9 %. Показатели безметастатической выживаемости в I и II группах составили 94,4 и 90,5 % соответственно (p<0,05). Анализ результатов исследования показал, что у больных РМЖ, получавших сочетанную лучевую терапию (ИОЛТ и ДГТ), наблюдались значимо лучшие 10-летние показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости по сравнению с пациентками контрольной группы [45].

### Заключение

Использование ИОЛТ в комбинированном лечении операбельного РМЖ должно быть дифференцировано и основано на совокупности клинико-морфологических факторов прогноза заболевания. Для различных молекулярных подтипов РМЖ характерны значительные отличия в патогенезе и ответе на терапию, неодинаковая потенция к рецидивированию, лимфогенному и гематогенному метастазированию. Несмотря на большой мировой опыт применения ИОЛТ при ОСО у больных операбельным РМЖ, нет единой точки зрения в отношении выбора вида, дозы облучения, сочетания с АЛТ. Неоднозначны ответы в отношении лучевых осложнений и косметического эффекта, что оказывает влияние на качество жизни больных. Поэтому актуальным остается дальнейшее изучение эффективности ИОЛТ с целью выделения группы пациенток с абсолютными показаниями для использования данной методики.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(4): 313.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М., 2021. 239 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The status of cancer care for the population of Russia in 2020. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
3. Boyages J., Baker L. Evolution of radiotherapy techniques in breast conservation treatment. *Gland Surg*. 2018; 7(6): 576–95. doi: 10.21037/gs.2018.11.10.
4. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J., Cameron D.A., Dixon J.M.; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 266–73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015; 16(3).

5. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R., Freedman G., Haffty B., Hahn C., Halberg F., Hoffman K., Horst K., Moran J., Patton C., Perlmutter J., Warren L., Whelan T., Wright J.L., Jagst R. 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.
6. Fisher E.R., Anderson S., Tan-Chiu E., Fisher B., Eaton L., Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001; 91(8 s): 1679–87.
7. Veronesi U., Marubini E., Del Vecchio M., Manzari A., Andreola S., Greco M., Luini A., Merson M., Saccozzi R., Rilke F. Local recurrences

- and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(1): 19–27. doi: 10.1093/jnci/87.1.19.
8. Veronesi U., Marubini E., Mariani L., Galimberti V., Luini A., Veronesi P., Salvadori B., Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001; 12(7): 997–1003. doi: 10.1023/a:1011136326943.
  9. Gage I., Recht A., Gelman R., Nixon A.J., Silver B., Bornstein B.A., Harris J.R. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33(2): 245–51. doi: 10.1016/0360-3016(95)02001-R.
  10. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16): 1233–41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.
  11. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y.; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*. 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.
  12. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., McCormick B., McQueen J.R., Pierce L.J., Powell S.N., Recht A., Taghian A.G., Vicini F.A., White J.R., Haffty B.G. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(1): 59–68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042.
  13. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., Dobbs H.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Simmons S., Sydenham M.A., Venables K., Bliss J.M., Yarnold J.R.; *START Trialists' Group*. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1086–94. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
  14. Kindt I., Laenen A., Depuydt T., Welteens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11(11). doi: 10.1002/14651858.CD011987.pub2.
  15. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P., Weltens C., Fourquet A., Jager J., Schinagel D., Oei B., Rodenhuis C., Horiot J.C., Struikmans H., Van Limbergen E., Kirova Y., Elkhuizen P., Bongartz R., Miralbell R., Morgan D., Dubois J.B., Remouchamps V., Mirimanoff R.O., Collette S., Collette L.; *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups*. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 47–56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015; 16(1).
  16. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J.J., Hoogenraad W.J., Oei S.B., Wärlam-Rodenhuis C.C., Pierart M., Collette L. 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.
  17. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A., Haffty B.G., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Julian T.B., Marks L.B., Todor D.A., Vicini F.A., Whelan T.J., White J., Wo J.Y., Harris J.R. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(4): 987–1001. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.031.
  18. Correa C., Harris E.E., Leonard M.C., Smith B.D., Taghian A.G., Thompson A.M., White J., Harris J.R. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017; 7(2): 73–9. doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007.
  19. Polgár C., Van Limbergen E., Pötter R., Kovács G., Polo A., Lyczek J., Hildebrandt G., Niehoff P., Guinot J.L., Guedea F., Johansson B., Ott O.J., Major T., Strnad V.; *GEC-ESTRO breast cancer working group*. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010; 94(3): 264–73. doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.014.
  20. Pierquin B., Dutreix A., Paine C.H., Chassagne D., Marinello G., Ash D. The Paris system in interstitial radiation therapy. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol.* 1978; 17(1): 33–48. doi: 10.3109/02841867809127689.
  21. Strnad V., Major T., Polgar C., Lotter M., Guinot J.L., Gutierrez-Miguel G., Galalae R., Van Limbergen E., Guix B., Niehoff P., Lössl K., Hannoun-Levi J.M. 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(3): 411–20. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.009.
  22. Hickey B.E., Lehman M., Francis D.P., See A.M. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7(7). doi: 10.1002/14651858.CD007077.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 8.
  23. Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G., Kauer-Dörner D., Knauerhase H., Major T., Lyczek J., Guinot J.L., Dunst J., Gutierrez Miguez C., Slampa P., Allgauer M., Lössl K., Polat B., Kovács G., Fishedick A.R., Wendt T.G., Fietkau R., Hindemith M., Resch A., Kulik A., Arribas L., Niehoff P., Guedea F., Schlamann A., Pötter R., Gall C., Malzer M., Uter W., Polgár C.; *Groupe Européen de Curiothérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)*. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016; 387(10015): 229–38. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
  24. Suralik G., Rudra S., Dutta S.W., Yu J., Sanders J.C., Schad M.D., Janowski E.M., Su L., Libby B., Showalter S.L., Lobo J.M., Showalter T.N. Time-driven activity-based costing of a novel form of CT-guided high-dose-rate brachytherapy intraoperative radiation therapy compared with conventional breast intraoperative radiation therapy for early stage breast cancer. *Brachytherapy.* 2020; 19(3): 348–54. doi: 10.1016/j.brachy.2020.02.005.
  25. Budrukkar A., Pandit P., Wadasadawala T., Upreti R.R., Jalali R., Gupta S., Shet T., Parmar V., Badwe R., Sarin R. Impact of adjuvant systemic chemotherapy on wound healing and cosmetic outcome in 224 women treated with accelerated partial breast irradiation using interstitial brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017; 16(5): 935–42. doi: 10.1016/j.brachy.2017.06.005.
  26. Tsai P.I., Ryan M., Meek K., Ryoo M.C., Tome M., Takasugi J., Haigh P., Difronzo L.A. Accelerated partial breast irradiation using the MammoSite device: early technical experience and short-term clinical follow-up. *Am Surg.* 2006; 72(10): 929–34. doi: 10.1177/000313480607201020.
  27. Nairz O., Deutschmann H., Kopp M., Würstbauer K., Kametriser G., Fastner G., Merz F., Reitsamer R., Menzel C., Sedlmayer F. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182(6): 342–8. doi: 10.1007/s00066-006-1580-2.
  28. Shah N.M., Tenenholz T., Arthur D., DiPetrillo T., Bornstein B., Cardarelli G., Zheng Z., Rivard M.J., Kaufman S., Wazer D.E. MammoSite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: factors that affect toxicity and cosmesis. *Cancer.* 2004; 101(4): 727–34. doi: 10.1002/cncr.20424.
  29. Jozsef G., Luxton G., Formenti S.C. Application of radiosurgery principles to a target in the breast: a dosimetric study. *Med Phys.* 2000; 27(5): 1005–10. doi: 10.1118/1.598965.
  30. Vicini F.A., Cecchini R.S., White J.R., Arthur D.W., Julian T.B., Rab-inovitch R.A., Kuske R.R., Ganz P.A., Parda D.S., Scheier M.F., Winter K.A., Paik S., Kuerer H.M., Vallow L.A., Pierce L.J., Mamounas E.P., McCormick B., Costantino J.P., Bear H.D., Germain I., Gustafson G., Grossheim L., Petersen I.A., Hudes R.S., Curran W.J. Jr, Bryant J.L., Wolmark N. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019; 394(10215): 2155–64. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32514-0.
  31. Veronesi U., Orecchia R., Luini A., Galimberti V., Gatti G., Intra M., Veronesi P., Leonardi M.C., Ciocca M., Lazzari R., Caldarella P., Simsek S., Silva L.S., Sances D. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg.* 2005; 242(1): 101–6. doi: 10.1097/01.sla.0000167927.82353.bc.
  32. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S., Morgan S., D'Souza D. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28(4): 447–54. doi: 10.1053/ejso.2002.1275.
  33. Holland R., Connolly J.L., Gelman R., Mravunac M., Hendriks J.H., Verbeek A.L., Schnitt S.J., Silver B., Boyages J., Harris J.R. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol.* 1990; 8(1): 113–8. doi: 10.1200/JCO.1990.8.1.113.
  34. Benda R.K., Yasuda G., Sethi A., Gabram S.G., Hinerman R.W., Mendenhall N.P. Breast boost: are we missing the target? *Cancer.* 2003; 97(4): 905–9. doi: 10.1002/cncr.11142.
  35. Poortmans P.M., Collette L., Horiot J.C., Van den Bogaert W.F., Fourquet A., Kuten A., Noordijk E.M., Hoogenraad W., Mirimanoff R.O., Pierart M., van Limbergen E., Bartelink H.; *EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups*. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised

EORTC 2008 trial. *Radiother Oncol.* 2009; 90(1): 80–5. doi: 10.1016/j.radonc.2008.07.011.

36. *Sedlmayer F., Reitsamer R., Wenz F., Sperk E., Fussl C., Kaiser J., Ziegler I., Zehentmayr F., Deutschmann H., Kopp P., Fastner G.* Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 23. doi: 10.1186/s13014-016-0749-9.

37. *Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Wenz F., Massarut S., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Saunders C., Flyger H.L., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N.R., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Corica T., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Le Blanc-Onfroy M., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McCready D., Hoefler R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Joseph D.J., Tobias J.S.* 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; doi: 10.1136/bmj.m2836.

38. *Orecchia R., Veronesi U., Maisonneuve P., Galimberti V.E., Lazzari R., Veronesi P., Jereczek-Fossa B.A., Cattani F., Sangalli C., Luini A., Caldarella P., Venturino M., Sances D., Zurrada S., Viale G., Leonardi M.C., Intra M.* 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.

39. *Wenz F.* First Outcome Analysis of the TARGIT E (Elderly) Trial—Prospective Phase 2 Study of Intraoperative Radiation Therapy (IORT) in Elderly Patients With Small Breast Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2016; 96(2). doi:10.1016/j.ijrobp.2016.06.616.

40. *Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Alvarado M., Bernstein M., Massarut S., Saunders C., Sperk E., Wenz F., Tobias J.S.; TARGIT-A investigators.* Intraoperative radiotherapy for breast cancer: powerful evidence to change practice. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 187–8. doi: 10.1038/s41571-021-00471-7.

41. *Silverstein M.J., Fastner G., Maluta S., Reitsamer R., Goer D.A., Vicini F., Wazer D.* Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1—ELIOT. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(12): 3787–92. doi: 10.1245/s10434-014-3998-6.

42. *Fastner G., Reitsamer R., Gaisberger C., Hitzl W., Urbanski B., Murawa D., Matuschek C., Budach W., Ciabattini A., Reiland J., Molnar M., Vidali C., Schumacher C., Sedlmayer F., on behalf of the HIOB Trialist Group.* Hypofractionated Whole Breast Irradiation and Boost-IORT in Early Stage Breast Cancer (HIOB): First Clinical Results of a Prospective Multicenter Trial (NCT01343459). *Cancers (Basel).* 2022; 14(6): 1396. doi:10.3390/cancers14061396.

43. *Чумаченко И.С., Мурашко П.А., Кешабян А.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н.* Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(3): 16–23. [*Chumachenko I.S., Murashko P.A., Keshabyan A.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N.* Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy. *Tumors of Female Reproductive System.* 2021; 17(3): 16–23. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

44. *Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э., Оганесян А.С., Федорова О.И., Калинин И.В.* Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18(2): 14–20. [*Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E., Oganessian A.S., Fedorova O.I., Kalinin I.V.* Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2022; 18(2): 14–20. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-14-20.

45. *Дорошенко А.В., Слонимская Е.М., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.А., Кокорина Ю.Л., Литвяков Н.В.* Десятилетние результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(6): 11–7. [*Doroshenko A.V., Slonimskaya E.M., Startseva Z.A., Lisin V.A., Garbukov Y.Yu., Tarabanovskaya N.A., Kokorina Yu.L., Litviakov N.V.* Ten-year outcomes after breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(6): 11–7. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-11-17.

Поступила/Received 24.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 02.02.2023

Принята к публикации/Accepted 10.02.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович**, аспирант отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com.

**Усынин Евгений Анатольевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1804-0292.

**Кондакова Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149.

**Середа Елена Евгеньевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5079-8784.

**Фролова Ирина Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5525-7131.

**Дорошенко Артем Васильевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7874-7606.

**Гарбуков Евгений Юрьевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3630-2324.

**Старцева Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович**: обзор литературы, отбор публикаций, написание статьи.

**Усынин Евгений Анатольевич**: сбор и интерпретация данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

**Кондакова Ирина Викторовна**: анализ литературных данных

**Серда Елена Евгеньевна:** анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна.

**Фролова Ирина Георгиевна:** анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

**Дорошенко Артем Васильевич:** написание статьи, техническое редактирование.

**Гарбуков Евгений Юрьевич:** сбор и обработка материала.

**Старцева Жанна Александровна:** анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Nursultan A. Alaichiev**, MD, Postgraduate, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com.

**Evgeniy A. Usynin**, MD, DSc, Head of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Irina V. Kondakova**, MD, Professor, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Elena E. Sereda**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Irina G. Frolova**, MD, Professor, Head of Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Artem V. Doroshenko**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Evgeniy Yu. Garbukov**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Zhanna A. Startseva**, MD, Professor, Head of Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Nursultan A. Alaichiev:** literature review, structure of the literature review, writing of the manuscript, technical editing.

**Evgeniy A. Usynin:** data collection and analysis, critical revision for important intellectual content, scientific and technical editing.

**Irina V. Kondakova:** literature review, study analysis.

**Elena E. Sereda:** data analysis and interpretation, study conception and design.

**Irina G. Frolova:** data analysis and interpretation, scientific editing.

**Artem V. Doroshenko:** writing of the manuscript, technical editing.

**Evgeniy Yu. Garbukov:** data collection and analysis.

**Zhanna A. Startseva:** data analysis and interpretation, scientific editing.

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interest**

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