DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-36-44
УДК: 618.19-006.6-08:615.849.1

CC BY 4.0

Для цитирования: *Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э., Морозова А.В., Калинин И.В.* Сравнение эффективности интраоперационной лучевой терапии и дистанционной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 36–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-36-44
For citation: *Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E., Morozova A.V., Kalinin I.V.* Comparison of the effectiveness of intraoperative radiotherapy with external beam radiotherapy in patients with early breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 36–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-36-44

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Манихас[1,2], Л.А. Гор[2], Э.Э. Топузов[1,3], А.В. Морозова[2], И.В. Калинин[4]

[1]СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5
[2]ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
[4]Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»
Россия, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Аннотация

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения. Комплексное лечение РМЖ включает в себя хирургическое вмешательство, лекарственное лечение и лучевую терапию. Роль лучевой терапии в лечении злокачественных опухолей молочной железы продолжает изучаться. В настоящее время происходит деэскалация лучевой терапии с учетом использования интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и адъювантной эндокринной терапии. **Цель исследования** – сравнить эффективность интраоперационной лучевой терапии и дистанционной лучевой терапии при лечении раннего рака молочной железы. **Материал и методы.** В условиях 1-го онкологического (онкомаммологического) отделения СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» проведено ретроспективное исследование пациенток с ранним РМЖ. В исследование включено 559 пациенток. Основную группу составили 273 больных, которым выполнена органосохраняющая операция (ОСО) с интраоперационной лучевой терапией и биопсией сигнального лимфоузла (БСЛУ). В группу контроля вошло 286 пациенток, которым выполнена ОСО с биопсией сигнального лимфоузла и последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). **Результаты.** Для 559 пациенток медиана наблюдения составила 59,1 мес (интерквартильный размах – от 43,7 до 80,7), минимальный срок наблюдения – 0,6 мес, максимальный срок – 110,4 мес. За этот период в основной группе возникло 18 (6,6 %), в группе контроля – 8 (2,8 %) рецидивов заболевания. При этом выявлено значимое влияние ИГХ-подтипа на исход заболевания (p=0,02). Отношение рисков для люминального В – 1,88 (95 % ДИ 1,02, 3,46) соответствует 65 % более раннего наступления негативного исхода. Отношение рисков для трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) – 3,01 (95 % ДИ 1,53, 5,95) соответствует 75 % более раннего наступления негативного исхода. При оценке прогрессирования заболевания выявлено, что в основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 11 (4 %) пациенток, две из которых умерли от полиорганной недостаточности, в группе контроля частота прогрессирования была выше, оно наблюдалось у 18 (6,3 %) больных, 6 из которых впоследствии умерли. Однако при статистическом анализе общей выживаемости с помощью кривой Каплана–Майера лог-ранговое p-value (0,73) указывает на статистически незначимый результат. При анализе общей выживаемости,

Людмила Андреевна Гор, oncologist.gor@gmail.com

установлено, что показатели 3- и 5-летней выживаемости в основной группе лечения составили 100 % (100 – 100) и 99,3 % (97,9 – 100) соответственно, в контрольной группе – 98,2 % (96,7 – 99,8) и 97,8 % (96,2 – 99,6) (95 % ДИ), что показывает преимущество ИОЛТ по сравнению с дистанционной лучевой терапией. **Заключение.** Применение интраоперационной лучевой терапии по сравнению с дистанционной лучевой терапией при раннем раке молочной железы является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, рецидив рака молочной железы, косметические результаты, отдаленная выживаемость.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY WITH EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER

A.G. Manikhas[1,2], L.A. Gor[2], E.E. Topuzov[1,3], A.V. Morozova[2], I.V. Kalinin[4]

[1]City Clinical Oncology Center
3/5, 2nd Berezovaya Alley, Saint Petersburg, 197022, Russia
[2]A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology
and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia
70, Leningradskaya St., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia
[3]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia
[4]City Center of Treatment of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital № 31
3, Dynamo Ave., Saint Petersburg, 197110, Russia

Abstract

Background. Breast cancer is the most common cancer in women. The main treatment for breast cancer includes surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormone therapy. The role of radiation therapy in the management of breast cancer continues to evolve. Radiation therapy is currently being de-escalated to include the use of intraoperative radiotherapy (IORT) and adjuvant endocrine therapy. **Purpose of the study:** to compare the efficacy of IORT with that of external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of early breast cancer. **Material and Methods.** A retrospective study of 559 patients with early breast cancer was conducted in Clinical Oncology Center of Saint Petersburg. The main treatment group included 273 patients who underwent breast-conserving surgery with IORT and sentinel lymph node biopsy. The control group included 286 patients who underwent breast-conserving surgery with sentinel lymph node biopsy and EBRT. **Results.** For all patients, the median follow-up time was 59.1 months (interquartile range: 43.7 to 80.7), the minimum follow-up period was 0.6 months, and the maximum follow-up period was 110.4 months. Recurrence occurred in 18 (6.6 %) patients of the main group and in 8 (2.8 %) patients of the control group. A statistically significant association of biological subtype with survival outcomes was found (p=0.02). The hazard ratio for Luminal B of 1.88 (95 % CI 1.02, 3.46) corresponded to a 65 % chance of an earlier onset of a negative outcome. The hazard ratio for triple-negative breast cancer of 3.01 (95 % CI 1.53, 5.95) corresponded to a 75 % chance of an earlier negative outcome. In the main treatment group, 11 (4 %) patients developed disease progression, and 2 of them died of multiple organ failure. In the control group, disease progression was observed in 18 (6.3 %) patients, 6 of whom died. However, the analysis of overall survival using the Kaplan–Meier curve showed a statistically non-significant log-rank p-value (0.73). The 3-year survival rates were 100 % (100 – 100) in the treatment group and 98.2 % (96.7 – 99.8) in the control group. The 5-yaer survival rates were 99.3 % (97.9 – 100) in the treatment group and 97.8 % (96.2 – 99.6) in the control group. These results showed advantage of IORT over EBRT. **Conclusions.** Intraoperative radiotherapy is a safe and effective alternative to external beam radiotherapy for early breast cancer.

Key words: breast cancer, intraoperative radiation therapy, external beam radiation therapy, recurrence of breast cancer, cosmetic results, long-term survival.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частая онкологическая патология у женского населения. За 2021 г. абсолютное число впервые в жизни установленных РМЖ в России достигало 69 714 и занимало лидирующую позицию среди всех впервые выявленных злокачественных новообразований [1]. При комплексном лечении раннего рака молочной железы, которое включает в себя хирургическое вмешательство, лекарственное лечение и лучевую терапию, общая выживаемость достигает 92 % [2]. Роль лучевой терапии в лечении РМЖ продолжает изучаться. В настоящее

время при РМЖ ранних стадий гипофракционированное облучение всей молочной железы после органосохраняющей операции (ОСО) является стандартом лечения, основанным на данных рандомизированных исследований, показывающих длительную безрецидивную выживаемость и минимальную общую токсичность [3]. Достижения в этой области биологии, генетики опухолей и их чувствительности к лучевой терапии могут помочь выявить пациенток, в отношении которых возможно уменьшение дозировки лучевой терапии или безопасное ее исключение. С внедрением в практику интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и адъювантной эндокринной терапии появилась возможность безопасной деэскалации лучевого лечения раннего РМЖ [4, 5].

Эффективность интраоперационной лучевой терапии доказана в ряде крупных рандомизированных исследований [6–10]. Одно из них – TARGIT-A, которое подтвердило, что при четких критериях отбора пациенток для ИОЛТ не было обнаружено статистически значимых различий для безрецидивной и общей выживаемости, при медиане 8,6 года [6, 7].

Согласно рекомендациям Российского общества онкомаммологов от 2023 г. и рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), версия 1.2022, у больных РМЖ с низким риском локального рецидива возможно рассмотреть проведение ускоренного частичного облучения молочной железы (APBI) при соблюдении определенных критериев, но не рекомендуется APBI с использованием интраоперационной ЛТ электронами или низкоэнергетическими фотонами в рутинной практике [11].

На наш взгляд, методика интраоперационной лучевой терапии недооценена в рутинной практике и требует дальнейших исследований с четкими критериями отбора и сравнения данной методики для отдельных биологических подтипов рака молочной железы.

Цель исследования – сравнить эффективность интраоперационной лучевой терапии и дистанционной лучевой терапии при лечении раннего рака молочной железы.

Материал и методы

На базе ГБУЗ ГКОД г. Санкт-Петербурга проведено ретроспективное исследование (2012–2019 гг.). Дизайн исследования представлен на рис. 1. Подробные критерии включения и предоперационные обследования были описаны ранее [10].

Первым этапом у всех пациенток выполнялась секторальная резекция с определением сторожевых лимфатических узлов. Биопсия сигнального лимфоузла проводилась с использованием радиоизотопного метода, с применением гамма-датчика – Gamma Finder. В Российской Федерации для биопсии сигнальных лимфатических узлов зарегистрирована методика с применением радиоактивных коллоидных частиц [12]. За 2 ч до оперативного вмешательства в 4 точки перитуморозно вводился препарат Технефит ^{99m}Tc для радионавигации. Далее с помощью портативного гамма-детектора Gamma Finder II выявлялась проекция сигнальных лимфатических узлов. Под контролем гамма-детектора острым и тупым путем выделялись последовательно от 1 до 4 сигнальных лимфатических узлов, которые отправлялись на срочное гистологическое исследование. После удаления опухоли и сигнальных лимфоузлов выполнялся сеанс интраоперационной лучевой терапии. Интраоперационное облучение молочной железы осуществлялось с использованием мобильного линейного ускорителя INTRABEAM. Для облучения ложа опухоли применялись сферические аппликаторы размерами от 1,5 до 5,0 см в зависимости от объема удаляемых тканей (рис. 2). Для предотвращения лучевых повреждений неизмененных тканей края раны отводились лигатурами (рис. 3). Итоговый вид операционного поля после удаления основного препарата и установки аппарата INTRABEAM представлен на рис. 4. Время облучения составляло от 19 до 40 мин и зависело от размера аппликатора. Дальнейшее лечение назначалось согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ.

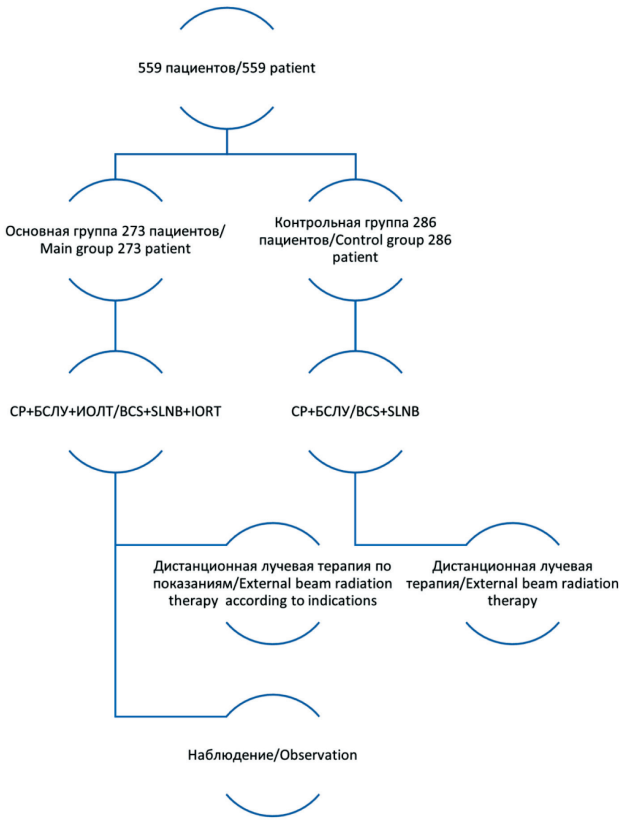

Рис. 1. Дизайн исследования.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Study design. Note: created by the authors

Рис. 2. Подбор сферического аппликатора.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Selection of spherical applicator.
Note: created by the authors

Рис. 3. Отведение краев раны лигатурами.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Retraction of wound edges with ligatures.
Note: created by the authors

Рис. 4. Итоговый вид операционного поля.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Final view of the surgical field.
Note: created by the authors

Статистический анализ производился с использованием языка программирования R (версия 4.2.2). Оценка нормальности распределения данных выполнялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. С учетом характера распределения для количественных данных рассчитывались медиана и интерквартильный размах. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана–Майера, определение статистически значимых различий между кривыми выполнялось при помощи логрангового критерия; 3- и 5-летняя выживаемость представлена в процентах с указанием 95 % доверительного интервала. Для оценки отношения рисков была построена модель пропорциональных рисков Кокса. Для всех произведенных тестов различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В основной группе средний возраст пациенток составил 62 года, (интерквартильный размах – от 54 до 69 лет), в группе контроля – 59 лет (интерквартильный размах – от 50 до 66 лет). Минимальный возраст – 30 лет, максимальный возраст – 88 лет, при сравнении двух групп исследования была выявлена статистически значимая разница ($p<0,001$). Средняя длительность госпитализации

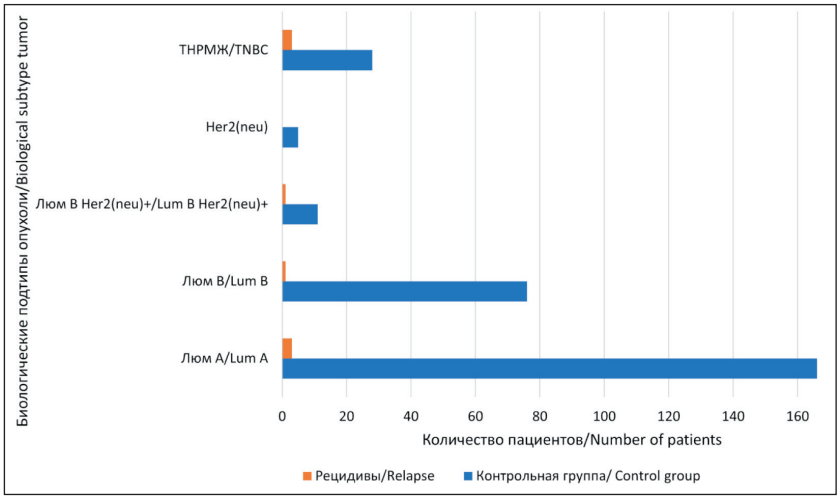

Рис. 5. Распределение пациенток по биологическим подтипам опухоли в группе контроля. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Distribution of patients by biological subtypes of tumor in the control group. Note: created by the authors

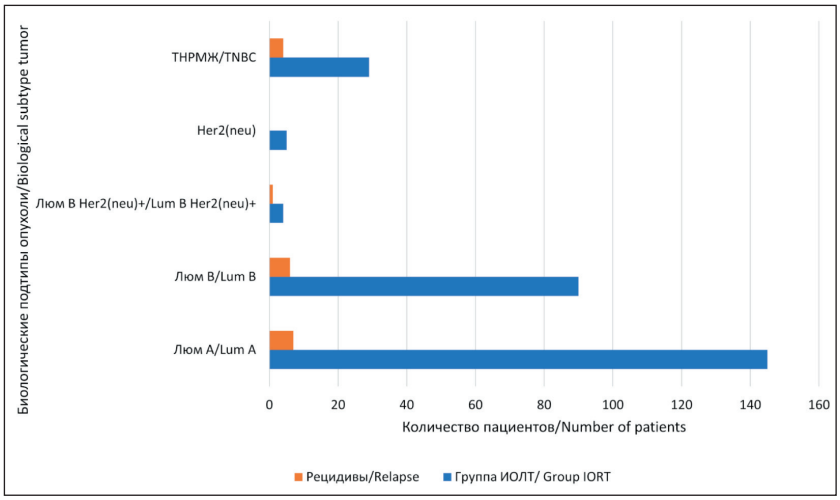

Рис. 6. Распределение пациенток по биологическим подтипам опухоли в основной группе. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Distribution of patients by biological subtypes of tumor in the main group. Note: created by the authors

в основной группе составила – 3 дня, в группе контроля – 4 дня (p-value 0,03).

Для всех пациенток, включенных в исследование, медиана наблюдения составила 59,1 мес (интерквартильный размах – от 43,7 до 80,7), минимальный срок наблюдения – 0,6 мес, максимальный срок – 110,4 мес. За период наблюдения в основной группе выявлено 18 (6,6 %), в группе контроля – 8 (2,8 %) пациенток с рецидивом заболевания. Распределение больных по биологическим подтипам РМЖ и частоте рецидивов в сравниваемых группах представлено на рис. 5 и 6.

Для анализа рисков рецидива, прогрессирования или смерти от заболевания в разных по иммуногистохимическому типу опухоли группах мы использовали модель пропорциональных рисков Кокса (любой негативный исход). Выявлено значимое влияние ИГХ-подтипа на исход (p=0,02). Отношение рисков для люминального В подтипа 1,88 (95 % ДИ 1,02, 3,46) соответствует 65 % вероятности более раннего наступления негативного исхода. Отношение рисков для трижды негативного рака молочной железы 3,01 (95 % ДИ 1,53, 5,95) соответствует 75 % вероятности более раннего наступления негативного исхода (рис. 7). Другие переменные (Grade, получение гормональной, лучевой, химиотерапии, таргетной терапии, длительность госпитализации) не оказали значимого влияния на исход. При оценке степени дифференцировки опухоли установлено, что высокая степень дифференцировки (G1) выявлена у 115 (20 %) пациенток, умеренная степень дифференцировки (G2) – у 367 (66 %), низкая степень дифференцировки (G3) – у 77 (14 %) больных.

Прогрессирование заболевания в основной группе отмечено у 11 (4 %) пациенток, две из которых умерли от полиорганной недостаточности, в группе контроля – у 18 (6,3 %) пациенток, шесть из которых впоследствии умерли. Прогрессирование заболевания чаще наблюдалось у больных РМЖ в группе контроля, однако при статистическом анализе общей выживаемости с помощью кривой Каплана–Майера лог-ранговое p-value (0,73) указывает на статистически незначимый результат (рис. 8). Также отмечены летальные исходы, не связанные с основным заболеванием, в основной группе они наблюдались в 2 (0,7 %) случаях, в группа контроля – в 1 (0,3 %) случае. При оценке всех рецидивов заболевания с использованием кривой Каплана–Майера лог-ранговое p-value (0,33) ука-

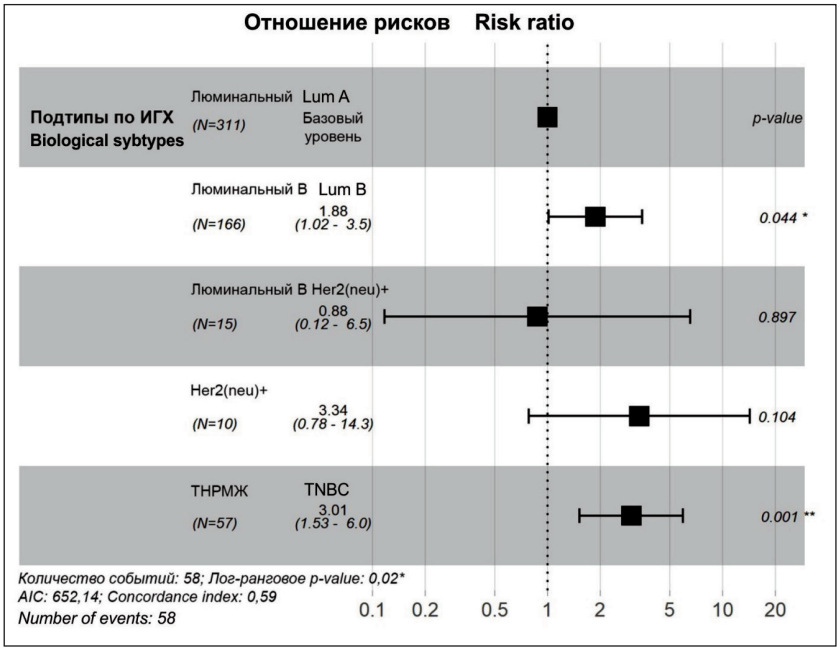

Рис. 7. Отношение рисков более раннего наступления негативного исхода.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Risk ratio of an earlier onset of negative outcome.
Note: created by the authors

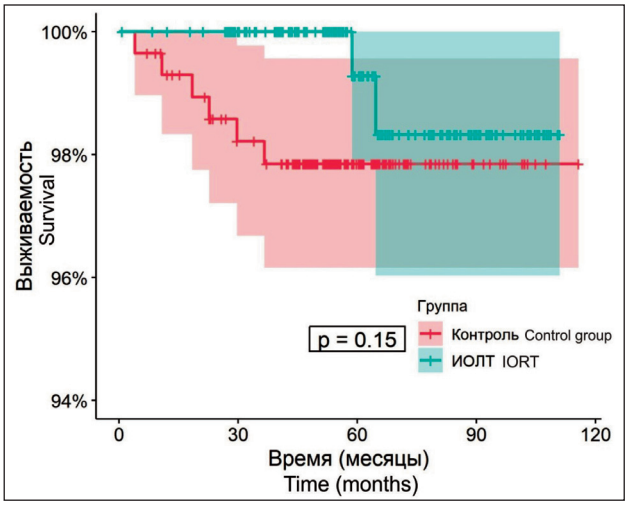

Рис. 8. Оценка прогрессирований заболевания с использованием кривой Каплана–Майера.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 8. Assessment of disease progression using the Kaplan–Meier curve. Note: created by the authors

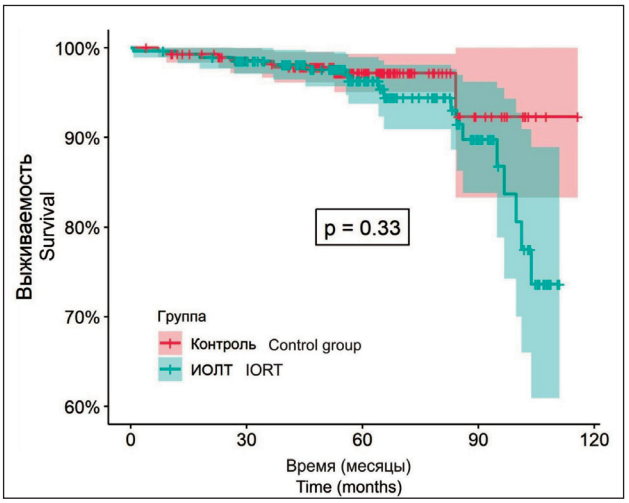

Рис. 9. Оценка рецидивов заболевания с использованием кривой Каплана–Майера.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 9. Assessment of disease relapse using the Kaplan–Meier curve. Note: created by the authors

зывает на статистически незначимый результат при оценке безрецидивной выживаемости (рис. 9).

При оценке послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах отмечалось формирование сером, требующих эвакуации, частота которых не была значимой и не влияла на длительность послеоперационного периода. В среднем длительность послеоперационного наблюдения в основной группе составила 15 дней, в группе контроля – 14 дней (p-value 0,14). Косметические результаты оценивались с помощью самооценки по 4-балльной Гарвардской косметической шкале [13]. В основной группе превосходные косметические результаты отмечены у 142 (52 %), хорошие – у 115 (42 %), удовлетворительные – у 14 (5,3 %), плохие – у 2 (0,7 %) пациенток. В группе контроля превосходные косметические результаты отмечены у 123 (43 %), хорошие – у 109 (38 %), удовлетворительные – у 29 (10 %), плохие – у 25 (9 %) пациенток.

В послеоперационном периоде все пациентки получали адъювантное лечение: антиэстрогенную терапию (АЭТ) в основной группе – 229, в группе контроля – 259 больных; химиотерапию в основной группе – 54, в группе контроля – 47; дистанционную лучевую терапию в основной группе – 55, в группе контроля – 275 пациенток.

Обсуждение

При анализе полученных результатов обращают на себя внимание значимые различия в возрасте пациенток, включенных в исследование. В основной группе возраст пациенток был больше, чем в группе контроля. Возможно, при включении пациенток в основную группу мы учитывали сопутствующую сердечно-сосудистую и дыхательную патологию, которая чаще встречается в более старшей группе пациенток с учетом низкой перспективы дальнейшего выполнения дистанционной лучевой терапии. Также стоит отметить, что не было значимой разницы в длительности госпитализации и послеоперационного наблюдения, что свидетельствует о схожем течении послеоперационного периода в сравниваемых группах. При оценке косметических результатов была значительная разница по удовлетворенности внешним видом у пациенток в основной и контрольной группе. Это можно объяснить возникновением лучевых дерматитов, постлучевым отеком молочной железы и верхней конечности, гиперпигментацией кожи, часто встречающихся при дистанционной лучевой терапии [14] в отличие от ИОЛТ [6]. Безусловно, важным результатом исследования является значимое влияние ИГХ-подтипа на исход заболевания (p=0,02). Люминальный В и трижды негативный подтипы РМЖ значимо чаще приводили к негативному исходу, такому как рецидив, прогрессирование или смерть, что сопоставимо с результатами крупных исследований [15–19]. В дальнейшем при использовании данной методики стоит тщательнее отбирать пациентов, в том числе учитывая ИГХ-подтип опухоли. При анализе общей выживаемости установлено, что показатели 3- и 5-летней выживаемости в основной группе лечения составили 100 % (100 – 100) и 99,3 % (97,9 – 100) соответственно, в контрольной группе – 98,2 % (96,7 – 99,8) и 97,8 % (96,2 – 99,6) (95 % ДИ), что показывает преимущество ИОЛТ по сравнению с дистанционной лучевой терапией. Также отсутствовали значимые различия в частоте рецидивов заболевания. Учитывая этот факт, следует рассмотреть возможность деэскалации лучевой терапии у определенной группы пациенток и заменить ее на ИОЛТ. В опубликованных долгосрочных результатах исследования TARGIT-A также не выявлено значимых различий в безрецидивной выживаемости, но отмечено, что рецидивы в группе дистанционной лучевой терапии чаще приводили к прогрессированию заболевания или смерти [20]. Риск прогрессирования или смерти составлял 43 % для пациентов с рецидивом в группе ДЛТ, что значительно выше, чем 9 % риск после местного рецидива в группе TARGIT-IORT. Авторы объяснили это тем, что местные рецидивы, возникающие после ДЛТ, наблюдались при более агрессивных подтипах РМЖ, которые имеют неблагоприятный прогноз. Помимо этого, авторы указывали на возможность абскопального эффекта при применении однократной высокой дозы облучения, что могло как влиять на микроокружение опухоли, так и проявлять отдаленные иммунологические механизмы [8, 20]. Еще один важный результат исследования TARGIT-A: смертность от рака молочной железы в обеих группах была одинаковой, что подтверждается и в нашем исследовании, однако в группе TARGIT-IORT сообщалось о гораздо меньшем количестве смертей от сопутствующих заболеваний. Даже современная конформная лучевая терапия увеличивает смертность от сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Возможно, при более длительной медиане наблюдения в нашем исследовании появятся различия в общей выживаемости.

Заключение

Сравнение результатов применения интраоперационной лучевой терапии с дистанционной лучевой терапией при раннем раке молочной железы показало, что ИОЛТ является эффективным и безопасным методом лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Злокачественные новообразования в России* в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia* in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].

2. *Мерабишвили В.М.* Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022; 68(3): 303–12. [*Merabishvili V.M.* The state of cancer care in Russia: breast cancer among the male population. Prevalence and survival of patients (Population study at the federal district level). Problems in Oncology. 2022; 68(3): 303–12. (in Russian)].

3. *Kunkler I.* The role of adjuvant radiotherapy in the management of breast cancer. Breast Surgery. WB Saunders. 2014; 242–57.

4. *Shah C., Vicini F., Shaitelman S.F., Hepel J., Keisch M., Arthur D., Khan A.J., Kuske R., Patel R., Wazer D.E.* The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. Brachytherapy. 2018; 17(1): 154–70. doi: 10.1016/j.brachy.2017.09.004.

5. *Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R., Cirrincione C.T., Berry D.A., McCormick B., Muss H.B., Smith B.L., Hudis C.A., Winer E.P., Wood W.C.* Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013; 31(19): 2382–7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2615.

6. *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., Hoefer 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. BMJ. 2020 Aug 19; 370: m2836. doi: 10.1136/bmj.m2836.

7. *Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M., Tobias J.S., Joseph D.J., Keshtgar M., Flyger H.L., Massarut S., Alvarado M., Saunders C., Eiermann W., Metaxas M., Sperk E., Sütterlin M., Brown D., Esserman L., Roncadin M., Thompson A., Dewar J.A., Holtveg H.M., Pigorsch S., Falzon M., Harris E., Matthews A., Brew-Graves C., Potyka I., Corica T., Williams N.R., Baum M.; TARGIT trialists' group.* 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. Erratum in: Lancet. 2014; 383(9917): 602.

8. *Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А., Криворотько 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 R.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.

9. *Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Середа 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): 119–27. [*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): 119–27. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127.

10. *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., Oganesyan 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.

11. *Золотой стандарт профилактики*, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. М., 2023. [*The gold standard* for the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer. Moscow, 2023. (in Russian)].

12. *Криворотько П.В., Дашян Г.А., Шинкарев С.А., Зернов К.Ю., Петровский С.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н.* Рекомендации РООМ по биопсии сигнальных лимфоузлов. Клинические рекомендации РООМ 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы. М., 2018. С. 227–33. [*Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Shinkarev S.A., Zernov K.Yu., Petrovsky S.G., Manikhas A.G., Novikov S.N.* ROOM recommendations for sentinel lymph node biopsy. Clinical recommendations of the ROOM 2018 for the diagnosis and treatment of breast cancer. Moscow, 2018. P. 227–33. (in Russian)].

13. *Harris J.R., Levene M.B., Svensson G., Hellman S.* Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979; 5(2): 257–61. doi: 10.1016/0360-3016(79)90729-6.

14. *Bazyka D.A., Litvinenko O.O., Bugaytsov S.G., Shakhrai G.F.* Skin and subcutaneous adipose tissue damage after radiation therapy in breast cancer patients. Probl Radiac Med Radiobiol. 2021; 26: 18–35. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-18-35.

15. *Shim H.J., Kim S.H., Kang B.J., Choi B.G., Kim H.S., Cha E.S., Song B.J.* Breast cancer recurrence according to molecular subtype. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(14): 5539–44. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5539.

16. *Kim R.G., Kim E.K., Kim H.A., Koh J.S., Kim M.S., Kim K.I., Lee J.I., Moon N.M., Ko E., Noh W.C.* Prognostic significance of molecular subtype in T1N0M0 breast cancer: Korean experience. Eur J Surg Oncol. 2011; 37(7): 629–34. doi: 10.1016/j.ejso.2011.04.014.

17. *Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Wenz F., Massarut S., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Saunders C., Flyger H., 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., Blanc-Onfroy M.L., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McReady D., Hoefer R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Joseph D., Tobias J.S.* New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. Br J Cancer. 2021; 125(3): 380–9. doi: 10.1038/s41416-021-01440-8.

18. *Манихас А.Г., Оганесян А.С., Скворцов В.А., Чикризов С.И., Ли Л.А., Бабешкин Р.Н., Гринев И.А., Федорова О.И., Манихас Г.М.* Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2014; 2(116): 23–8. [*Manihas A.G., Oganesjan A.S., Skvorcov V.A., Chikrizov S.I., Li L.A., Babeshkin R.N., Grinev I.A., Fedorova O.I., Manihas G.M.* Modern aspects of intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer. Ural Medical Journal. 2014; 2(116): 23–8. (in Russian)].

19. *Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С., Чикризов С.И.* Органосохраняющее лечение рака молочной железы с интраоперационной лучевой терапией. Врач-аспирант. 2016; 77(4): 15–22. [*Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganesyan A.S., Chikrizov S.I.* Breast conserving therapy with intraoperative radiotherapy of breast cancer. Journal Postgraduate Doctor. Врач-аспирант. 2016; 77(4): 15–22. (in Russian)].

20. *Vaidya J.S., Bulsara M., Wenz F., Sperk E., Massarut S., Alvarado M., Williams N.R., Brew-Graves C., Bernstein M., Holmes D., Vinante L., Pigorsch S., Lundgren S., Uhl V., Joseph D., Tobias J.S.; TARGIT-A authors*. The TARGIT-A Randomized Trial: TARGIT-IORT Versus Whole Breast Radiation Therapy: Long-Term Local Control and Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023; 115(1): 77–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.08.029.

Поступила/Received 04.06.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 21.12.2023
Принята к публикации/Accepted 16.01.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Манихас Алексей Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»; заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1 (опухолей молочной железы), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9616-6635.

Гор Людмила Андреевна, врач-онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: oncologist.gor@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6404-4051.

Топузов Эльдар Эскендерович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; главный врач, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1700-1128.

Морозова Анна Валерьевна, врач-онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0009-8157-0294.

Калинин Иван Владимирович, врач-невролог, Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-8297-1529.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

Гор Людмила Андреевна: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

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

Морозова Анна Валерьевна: сбор данных.
Калинин Иван Владимирович: статистический анализ данных, написание текста статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики
Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70), протокол № 14 от 28.10.2020.
Информированное согласие
От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Alexey G. Manikhas, MD, DSc, Head of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia; Head of Oncology Department of Surgical Treatment Methods № 1 (breast tumors), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9616-6635.
Lyudmila A. Gor, MD, Oncologist, Postgraduate, Department of Radiology, Surgery and Oncology, A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). E-mail: oncologist.gor@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6404-4051.
Eldar E. Topuzov, MD, DSc, Professor, Head of the V.A. Oppel Department of Hospital Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head Physician, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1700-1128.
Anna V. Morozova, MD, Oncologist, Postgraduate, Department of Radiology, Surgery and Oncology, A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0009-8157-0294.
Ivan V. Kalinin, MD, Neurologist, City Center of Treatment of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital № 31 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8297-1529.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey G. Manikhas: study design, data analysis and interpretation, approval of the final version of the manuscript before its submission.
Lyudmila A. Gor: data collection, interpretation, and analysis, writing of the manuscript, literature review.
Eldar E. Topuzov: study design, approval of the final version of the manuscript before its submission.
Anna V. Morozova: data collection.
Ivan V. Kalinin: data analysis, writing of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Compliance with Ethical Standards
The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies (70, Leningradskaya St., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 14 dated October 28, 2020.
Voluntary informed consent
Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data and photographs in medical journal.