

Для цитирования: 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): 11–17. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-11-17.

For citation: Doroshenko A.V., Slonimskaya E.M., Startseva Zh.A., Lisin V.A., Garbukov Ye. 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): 11–17. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-11-17.

ДЕСЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Дорошенко¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, Ж.А. Старцева¹, В.А. Лисин¹,
Е.Ю. Гарбуков¹, Н.А. Тарабановская¹, Ю.Л. Кокорина¹, Н.В. Литвяков¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: doroshenko@sibmail.com¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: slonimskaya@rambler.ru²

Аннотация

Целью исследования является анализ десятилетних результатов органосохраняющего лечения с применением электронной интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапии (ДГТ) у больных раком молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** В исследование включено 905 больных РМЖ T1–2N0–1M0 после комбинированного лечения с органосохраняющими операциями. В I группе (n=746) проводилась ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту) с последующей адьювантной ДГТ на молочную железу в стандартном режиме, средняя величина – СОД $46 \pm 8,1$ Гр, курсовая доза на область ложа удаленной опухоли – 60 изогр (100 усл. ед. ВДФ). Во II (контрольной) группе (n=159) проводилась ДГТ на оставшуюся молочную железу в СОД 40–44 Гр и электронная терапия на область послеоперационного рубца: РОД 3,0–4,0 Гр, 3 фракции в нед, СОД 15–18 изогр, курсовая доза – 58 изогр. **Результаты.** Лучевые реакции I степени по шкале RTOG/EORTC в I группе отмечались у 413 (55,3 %), во II группе – у 71 (44,6 %) больной (p=0,2); II степени – в 76 (10,1%) и 43 (27 %) случаях (p=0,0002); III степени – у 18 (2,4 %) и 9 (5,7 %) больных соответственно (p=0,1). Поздние лучевые повреждения I и II степени наблюдались преимущественно в группе контроля в виде пигментации кожи и лёгкой индукции подкожной клетчатки. Местные рецидивы диагностированы в I группе у 11 (1,47 %), во II (контроль) группе – у 14 (8,8 %) больных. Десятилетняя безрецидивная выживаемость составила в I группе $97,3 \pm 1,08$ %, в группе контроля – в $88,96 \pm 2,8$ % (p<0,05). Показатели безметастатической выживаемости составили: $94,4 \pm 2,7$ и $90,46 \pm 1,4$ % соответственно (p<0,05). **Заключение.** У больных РМЖ T1–2N0–1M0, получавших ИОЛТ и ДГТ в сочетании с органосохраняющими операциями, наблюдались значимо более высокие показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости, при умеренной частоте ранних и поздних лучевых реакций.

Ключевые слова: рак молочной железы, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия, органосохраняющие операции.

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения как в мире, так и в России. В России отмечается ежегодный прирост больных, у которых злокачественные новообразования в молочной железе выявляются на ранних стадиях заболевания. В 1993 г. удельный вес пациенток с I–II стадиями РМЖ составлял 57,6 %, в 2013 г. –

66,7 % [1], что позволяет увеличить количество органосохраняющих операций, обеспечивая при этом высокое качество жизни [2]. Изначально главной проблемой органосохраняющего лечения был более высокий риск развития местных рецидивов (8–39 %) по сравнению с радикальной мастэктомией (1–12 %). Известно, что проведение адьювантной лучевой терапии (АЛТ) позволяет существенно снизить частоту рецидивирования

после органосохраняющих операций, что подтверждено данными большого числа публикаций. По данным В. Fisher et al. [3], послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) позволяет в 3 раза уменьшить риск местных рецидивов при органосохраняющих операциях. Результаты оказались сопоставимы с выполнением радикальной мастэктомии. Метаанализ 17 рандомизированных исследований, который включал более 10 тыс. больных РМЖ после органосохраняющих операций за 10-летний период наблюдения, показал, что в группе пациенток, которым не проводилась дистанционная лучевая терапия на область молочной железы, местные рецидивы возникли в 25 %, в то время как при ДЛТ – в 8 % случаев [4].

Рецидивы рака молочной железы преимущественно выявляются в области послеоперационного рубца – в 44–86 % наблюдений и значительно реже в других квадрантах [5]. Это обусловлено тем, что самая высокая плотность опухолевых клеток (до 90 %) определяется на расстоянии до 4 см вокруг макроскопически определяемого узла [6], что определяет необходимость усиления локального воздействия на ложе удаленной опухоли. В исследовании EORTC 22881–10882 было показано значимое снижение частоты местных рецидивов при применении буста 16 Гр на область послеоперационного рубца дополнительно к ДЛТ всей молочной железы в дозе 50 Гр – 6,2 % против 10,2 % соответственно [7].

Несмотря на доказанную эффективность АЛТ при органосохраняющем лечении больных раком молочной железы, её проведение в ряде случаев может сопровождаться развитием осложнений со стороны здоровых органов и тканей. Наблюдается гиперпигментация и атрофия кожи, нередко в зоне облучения развивается фиброз, что позднее вызывает деформацию органа и ухудшение эстетических результатов лечения [8]. Со стороны легких возникают пульмониты, фиброз, приводящие к нарушению функции дыхания [9]. Было отмечено увеличение частоты рака легких после проведения дистанционной лучевой терапии на область оставшейся молочной железы [10]. Имеются сообщения о влиянии облучения на сердце, что приводит к повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Именно эти обстоятельства определяют целесообразность поиска новых, более эффективных и безопасных методов локального воздействия, одним из которых является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

Очевидным преимуществом ИОЛТ является то, что во время хирургического вмешательства источник излучения можно подвести непосредственно к ложу опухоли, вследствие чего удаётся избежать воздействия облучения на кожу, подкожную клетчатку и, соответственно, уменьшить риск развития фиброза, а также сохранить косметический результат [12]. Кроме этого, ИОЛТ позволяет несколько сократить сроки проведения АЛТ.

Для проведения ИОЛТ используют как энергию электронов [13], так и рентгеновское излучение в дозах 50–200 кВ [14]. В некоторых исследовательских центрах ИОЛТ применяют в качестве единственного способа облучения при органосохраняющих операциях. Считается, что доза облучения 21 Гр (фотонэквивалентная доза – 60 Гр) является достаточной для осуществления местного контроля и не сопровождается развитием серьезных послеоперационных осложнений. Однако в исследовании TARGIT-A, в котором лучевая терапия проводилась только интраоперационно, частота рецидивов оказалась почти в 3 раза выше по сравнению с больными, получавшими традиционный курс лучевой терапии – 3,3 и 1,3 % соответственно ($p=0,042$) [14]. При этом исследователи отмечают, что частота развития фиброза в области послеоперационного рубца может достигать 53 % [15]. Несмотря на большой мировой опыт по использованию этого метода, единой точки зрения в отношении определения показаний, выбора вида и дозы интраоперационной лучевой терапии, возможности ее сочетания с ДЛТ, оценки характера осложнений до настоящего времени нет [16, 17]. В НИИ онкологии Томского НИМЦ накоплен значительный опыт проведения интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении различных злокачественных новообразований: рака желудка, легкого, пищевода, опухолей головы и шеи, опорно-двигательного аппарата [18]. При лечении больных операбельными формами рака молочной железы ИОЛТ используется с 2005 г. [19].

Цель исследования – анализ десятилетних результатов органосохраняющего лечения с интраоперационной электронной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией у больных раком молочной железы T1–2N0–1M0.

Материал и методы

В исследование было включено 905 больных раком молочной железы со стадией процесса T1–2N0–1M0, получавших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2000 по 2015 г. Возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет, в среднем – $48 \pm 5,8$ года. Во всех случаях диагноз РМЖ был верифицирован морфологически. На хирургическом этапе комбинированного лечения всем пациенткам были выполнены органосохраняющие операции. Системное лечение в неoadьювантном режиме проведено 44,1 % больным, в адьювантном режиме – 45,6 %, гормонотерапию получили 77 % пациенток. Всем больным, включенным в исследование, проводилось облучение. В зависимости от применяемой методики лучевой терапии были сформированы 2 группы пациенток (рис. 1):

В I группу (основную) включено 746 пациенток, которым проводилась интраоперационная лучевая

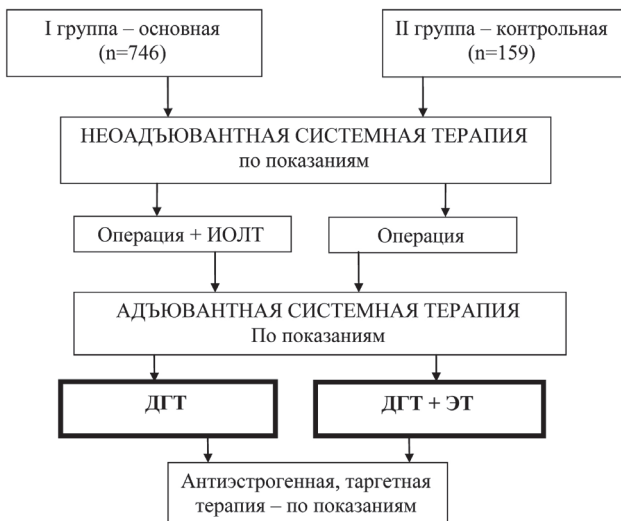


Рис. 1. Дизайн исследования

терапия на малогабаритном бетатроне МИБ–6Э, установленном непосредственно в операционной. Однократная доза ИОЛТ на ложе удаленной опухоли составила во всех случаях 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту). Для облучения использовались специально разработанные коллиматоры (патент РФ на полезную модель № 71074), которые подбирались в зависимости от размеров операционной раны. В послеоперационном периоде осуществлялась дистанционная гамма-терапия на оставшуюся молочную железу. Режим фракционирования был стандартным: разовая очаговая доза 2 Гр, 5 фракций в нед. Расчет необходимого числа сеансов и курсовой дозы смешанного облучения проводили

по специально разработанной формуле в зависимости от интервала между ИОЛТ и началом ДЛТ. Средняя величина суммарной очаговой дозы гамма-терапии на оставшуюся молочную железу составляла $46 \pm 8,1$ Гр, курсовая доза смешанного облучения в области ложа удаленной опухоли после проведения ИОЛТ и ДГТ – 60 изоГр (100 усл. ед. ВДФ).

Во II (контрольной) группе, включавшей 159 больных, дистанционная гамма-терапия на оставшуюся молочную железу проводилась после органосохраняющей операции в СОД 40–44 Гр. Дополнительно на область послеоперационного рубца выполняли электронную терапию, средней энергией 7–8 МэВ на малогабаритном бетатроне в режиме: РОД 3,0–4,0 Гр, 3 фракции в нед, СОД 15–18 изоГр. Курсовая доза облучения в области ложа удаленной опухоли составляла 58 изоГр.

По основным клинико-морфологическим параметрам, а также по объему выполненного лечения сформированные группы были репрезентативны (таблица).

Анализ данных осуществляли при помощи прикладного пакета STATISTICA 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Продолжительность жизни больных высчитывалась моментным методом по Kaplan – Meier с применением log-rank-теста. Сроки наблюдения составили от 2 до 10 лет. Лучевые повреждения оценивались по шкале RTOG/EORTC.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования был разработан и клинически апробирован метод органосохраняющего лечения с применением ИОЛТ у боль-

Таблица

Характеристика групп больных по основным клинико-морфологическим критериям и проведенному объему лечения

Характеристика групп больных		I (основная) группа (n=746)	II (контрольная) группа (n=159)
Возраст	< 40 лет	204 (27,3%)	39 (24,5%)
	> 40 лет	541 (72,5%)	120 (75,5%)
Стадия опухолевого процесса	T1N0M0	183 (24,5%)	32 (20,1%)
	T2N0M0	293 (39,2%)	65 (40,9%)
	T1-2N1M0	269 (36%)	62 (39%)
Гистологический вариант опухоли	Инфильтрирующий протоковый	675 (90,4%)	146 (91,8%)
	Инфильтрирующий дольковый	41 (5,4%)	7 (4,4%)
	Другие формы	29 (3,8%)	6 (3,8%)
Вид операции	Радикальная резекция	395 (52,9%)	104(65,4%)
	Секторальная резекция, лимфаденэктомия	317 (42,4%)	55 (34,6%)
	Неоадьювантная химиотерапия	331 (44,3%)	71 (44,6%)
Системная терапия	Адьювантная химиотерапия	337 (45,1%)	74 (46,5%)
	Гормонотерапия	529 (70,9%)	133 (83,6%)

ных РМЖ. Суть метода состоит в том, что после удаления опухоли молочной железы формируется поле облучения: нижние края раны стягиваются лигатурами, что позволяет вывести из зоны лучевой терапии большую грудную мышцу, создать достаточно равномерную поверхность раны. Затем в рану устанавливается коллиматор, соответствующий размерам операционного поля, по нижнему краю которого просверлены отверстия, позволяющие фиксировать нижние края раны нитками к устройству, что исключает попадание в область облучения кожи и подлежащей жировой клетчатки и придает «жесткость» конструкции. Далее проводится сеанс ИОЛТ в дозе 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту). Процедура по установке коллиматора в рану и проведение облучения занимали не более 15 мин.

Какого-либо влияния ИОЛТ на ход операции и течение послеоперационного периода отмечено не было. Лучевых реакций, связанных непосредственно с ИОЛТ, в послеоперационном периоде не возникло. Наиболее часто встречающимися ранними лучевыми реакциями на фоне проведения ДЛТ у больных обеих групп были проявления слабо выраженной эритемы и сухого эпидермита – повреждения I степени. Они проявились у 413 (55,3%) пациенток, получавших ИОЛТ и ДГТ, и у 71 (44,6%) больной, получавших гамма-электронную терапию, различия не имеют статистической значимости ($p=0,2$). Более существенные изменения, относящиеся к II степени повреждений и проявляющиеся развитием умеренного отека, островкового влажного эпидермита, значительно чаще отмечались в контрольной группе – в 43 (27 %) случаях, тогда как в основной группе они наблюдались у 76 (10,1 %) больных ($p=0,0002$). Развитие влажного эпидермита на фоне выраженного отека ткани молочной железы (III степень по шкале RTOG) было отмечено у 18 (2,4 %) больных, получивших сочетанную ИОЛТ и ДЛТ, и у 9 (5,7 %) пациенток, которым в послеоперационном периоде проводили гамма-электронную лучевую терапию. Различия оказались статистически не значимыми ($p=0,1$).

Поздние лучевые повреждения I степени достоверно чаще наблюдались во II (контрольной) группе как со стороны кожи в виде пигментации – у 53 (7,1 %) и 23 (14,5 %) пациенток, так и со стороны подкожной клетчатки в виде легкой индурации – у 244 (32,7 %) и 78 (49 %) соответственно ($p=0,03$). Развитие умеренного фиброза, относящегося ко II степени поздних лучевых повреждений, значительно чаще проявлялось у больных РМЖ при послеоперационной гамма-электронной терапии – в 21,3 % наблюдений. В группе пациенток, получивших ИОЛТ и ДГТ, подобные изменения отмечены лишь в 12,4 % случаев ($p=0,04$). Лучевые реакции III степени наблюдались крайне редко. Выраженный

фиброз в области послеоперационного рубца развился у 3 (0,4 %) пациенток в группе с ИОЛТ и у 3 (1,8 %) больных контрольной группы ($p=0,1$).

Местные рецидивы были диагностированы у 11 (1,5 %) пациенток I группы, тогда как в группе контроля число рецидивов составило 14 (8,8 %) случаев. Важно отметить, что в зоне проведения ИОЛТ (в области послеоперационного рубца) рецидивы опухоли возникли у 4 (0,5 %) больных, у остальных пациенток рост новообразований наблюдался в других квадрантах молочной железы. В контрольной группе рецидивы РМЖ в области послеоперационного рубца наблюдались значительно чаще – у 8 (5,0 %) больных ($p<0,05$). Десятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила $97,3 \pm 1,1$ %, в группе контроля – $88,9 \pm 2,8$ %. Различия статистически значимы ($p<0,05$). Наибольшая частота местных рецидивов в обеих группах отмечена у больных с размером опухоли T2: в основной группе – 81,8 %, в контрольной – 78,5 % ($p>0,05$). При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов рецидивы возникли у 72,7 % пациенток I группы и у 71,4 % больных II группы ($p>0,05$). Частота рецидивов в зависимости от молекулярных подтипов опухоли в основной группе составила при люминальном РМЖ – 54,5 %, при трижды негативном – 27,3 %, Her2Neu-положительном статусе – 18,2 % наблюдений. В контрольной группе – в 50, 35,7 и 14,2 % случаев соответственно ($p>0,05$).

За 10 лет наблюдения в основной группе больных метастазы опухоли были выявлены в 19 (3,9 %), в группе контроля – в 16 (10,1 %) случаях. Показатели безметастатической выживаемости в I и II группах составили $94,4 \pm 2,7$ и $90,5 \pm 1,4$ % соответственно ($p<0,05$). Метастазирование чаще возникало при размерах опухоли, соответствующей T2: в I группе – у 63,5 %, во II группе – 62,5 % больных. При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов отдаленные метастазы возникли у 74 % больных, получавших ИОЛТ, и у 75 % – дистанционную гамма-электронную терапию. Значимых различий отдаленных результатов в сравниваемых группах в зависимости от молекулярного подтипа опухоли не отмечено.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных РМЖ, получавших смешанную лучевую терапию (ИОЛТ и ДГТ) в сочетании с органосохраняющими операциями, наблюдались значительно лучшие 10-летние показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости по сравнению с пациентками контрольной группы. Кроме того, при применении ИОЛТ отмечается меньшая частота ранних и поздних лучевых реакций.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 17-15-01203.

ЛИТЕРАТУРА

- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России (обзор статистической информации за 1993–2013 гг.). М., 2015. 511.
- Kim M.K., Kim T., Moon H.G., Jin U.S., Kim K., Kim J., Lee J.W., Kim J., Lee E., Yoo T.K., Noh D.Y., Minn K.W., Han W. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Mar; 41 (3): 426–32. doi: 10.1016/j.ejso.2014.12.002
- 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 Oct 17; 347 (16): 1233–41.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. 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 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
- Sanders M.E., Scroggins T., Ampil F.L., Li B.D. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10; 25 (8): 996–1002.
- Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985 Sep 1; 56 (5): 979–90.
- 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., Wårlåm-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 Aug 1; 25 (22): 3259–65.
- Schmur J.B., Graff Zivin J., Mattson D.M. Jr., Green S., Jandorf L.H., Wernicke A.G., Montgomery G.H. Acute skin toxicity-related, out-of-pocket expenses in patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy: a descriptive, exploratory study. *Support Care Cancer*. 2012 Dec; 20 (12): 3105–13. doi: 10.1007/s00520-012-1435-6.
- Chargari C., Riet F., Mazzev M., Morel E., Lepechoux C., Deutsch E. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med*. 2013 Sep; 42 (9 Pt 2): e342–51. doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.012.
- Grantzau T., Thomsen M.S., Væth M., Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Jun; 111 (3): 366–73. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.004.
- Taylor C.W., Kirby A.M. Cardiac Side-effects from Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Nov; 27 (11): 621–9. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.007.
- Zhang L., Zhou Z., Mei X., Yang Z., Ma J., Chen X., Wang J., Liu G., Yu X., Guo X. Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul; 94 (27): e1143. doi: 10.1097/MD.0000000000001143.
- 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 Nov; 21 (12): 3787–92. doi: 10.1245/s10434-014-3998-6.
- 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 2–TARGIT. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov; 21 (12): 3793–9. doi: 10.1245/s10434-014-3999-5.
- Chang D.W., de Marvelde L., Chua B.H. Prospective study of local control and late radiation toxicity after intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jan 1; 88 (1): 73–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.049.
- Corica T., Joseph D., Saunders C., Bulsara M., Nowak A.K. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiat Oncol*. 2014 Jan 25; 9: 33. doi: 10.1186/1748-717X-9-33.
- Esposito E., Anninga B., Harris S., Capasso I., D'Aiuto M., Rinaldo M., Douek M. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg*. 2015 May; 102 (6): 599–610. doi: 10.1002/bjs.9781.
- Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А. Интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона. *Российский онкологический журнал*. 1998; 6: 32–36.
- Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований / Под ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.И. Мусабаевой. Томск, 2006, 216.

Поступила 23.09.17
Принята в печать 15.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965.

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). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3630-2324.

Тарабановская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Россия). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-код: 7481-2159.

Кокорина Юлия Леонидовна, хирург-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181.

TEN-YEAR OUTCOMES AFTER BREAST-CONSERVING SURGERY WITH INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER

A.V. Doroshenko¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, Zh.A. Startseva¹, V.A. Lisin¹,
Ye.Yu. Garbukov¹, N.A. Tarabanovskaya¹, Yu.L. Kokorina¹, N.V. Litviakov¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: doroshenko@sibmail.com¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: slonimskaya@rambler.ru²

Abstract

The purpose of the study was to analyze the 10-year outcomes after breast-conserving surgery with electron-beam intraoperative radiation therapy (IORT) followed by external beam radiotherapy (EBRT) in patients with breast cancer. **Material and methods.** The study included 905 patients with stage T1–2N0–1M0 breast cancer, who underwent breast-conserving surgery. Group I consisted of 746 patients who received IORT at a single dose of 10 Gy, biologically equivalent to 24.8 in standard fractionation, followed by EBRT at a total dose of 46 ± 8.1 Gy. A combined IORT and EBRT photon-equivalent dose delivered to the tumor bed was 60 Gy. Group II (control group) comprised 159 who received EBRT at a total dose of 40–44 Gy delivered to the remaining breast tissue and electron therapy delivered to the area of postoperative scar (a single 3–4 Gy fraction, 3 days per week, to the total photon-equivalent dose of 15–18 Gy). The combined photon-equivalent dose was 58 Gy. **Results.** According to RTOG/EORTC toxicity criteria, grade 1 radiation-induced damage was observed in 413 (55.3 %) patients of Group I and in 71 (44.6 %) patients of Group II ($p=0.2$); grade 2 radiation-induced damage in 76 (10.1%) and 43 (27 %) patients ($p=0.0002$) and grade 3 in 18 (2.4 %) and 9 (5.7 %) patients, respectively ($p=0.1$). Late radiation-induced injuries (grade I and 2) were mostly observed in the control group. Local recurrence was diagnosed in 11 (1.47 %) patients of Group I and in 14 (8.8 %) patients of Group II. The 10-year disease-free survival rates were 97.3 ± 1.08 % and 88.96 ± 2.8 % in Group I and Group II patients, respectively ($p<0.05$). The metastasis-free survival rates were 94.4 ± 2.7 and 90.46 ± 1.4 %, respectively ($p<0.05$). **Conclusion.** In patients with stage T1–2N0–1M0 breast cancer, combination of IORT and EBRT resulted in higher recurrence-free and metastasis-free survival rates than EBRT alone.

Key words: breast cancer, combined modality treatment, intraoperative radiation therapy, breast-conserving surgery.

REFERENCES

- Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. Malignant Neoplasms in Russia (Review of Statistical Information for 1993–2013). Moscow, 2015. 511. [in Russian]
- Kim M.K., Kim T., Moon H.G., Jin U.S., Kim K., Kim J., Lee J.W., Kim J., Lee E., Yoo T.K., Noh D.Y., Minn K.W., Han W. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Mar; 41 (3): 426–32. doi: 10.1016/j.ejso.2014.12.002
- 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 Oct 17; 347 (16): 1233–41.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. 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 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
- Sanders M.E., Scroggins T., Ampil F.L., Li B.D. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 10; 25 (8): 996–1002.
- Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985 Sep 1; 56 (5): 979–90.
- 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., Wárlám-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 Aug 1; 25 (22): 3259–65.
- Schnur J.B., Graff Zivin J., Mattson D.M. Jr., Green S., Jandorf L.H., Wernicke A.G., Montgomery G.H. Acute skin toxicity-related, out-of-pocket expenses in patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy: a descriptive, exploratory study. *Support Care Cancer.* 2012 Dec; 20 (12): 3105–13. doi: 10.1007/s00520-012-1435-6.
- Chargari C., Riet F., Mazevet M., Morel E., Lepechoux C., Deutsch E. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med.* 2013 Sep; 42 (9 Pt 2): e342–51. doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.012.
- Grantzau T., Thomsen M.S., Vaeth M., Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2014 Jun; 111 (3): 366–73. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.004.
- Taylor C.W., Kirby A.M. Cardiac Side-effects from Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2015 Nov; 27 (11): 621–9. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.007.
- Zhang L., Zhou Z., Mei X., Yang Z., Ma J., Chen X., Wang J., Liu G., Yu X., Guo X. Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul; 94 (27): e1143. doi: 10.1097/MD.0000000000001143.
- 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 Nov; 21 (12): 3787–92. doi: 10.1245/s10434-014-3998-6.
- 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 2--TARGIT. *Ann Surg Oncol.* 2014 Nov; 21 (12): 3793–9. doi: 10.1245/s10434-014-3999-5.

15. Chang D.W., te Marvelde L., Chua B.H. Prospective study of local control and late radiation toxicity after intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jan 1; 88 (1): 73–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.049.

16. Corica T., Joseph D., Saunders C., Bulsara M., Nowak A.K. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiat Oncol.* 2014 Jan 25; 9: 33. doi: 10.1186/1748-717X-9-33.

17. Esposito E., Anninga B., Harris S., Capasso I., D'Aiuto M., Rinaldo M., Douek M. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2015 May; 102 (6): 599–610. doi: 10.1002/bjs.9781.

18. Zyryanov B.N., Afanasyev S.G., Zavyalov A.A. Intraoperative radiation therapy using small-sized betatron. *Russian Journal of Oncology.* 1998; 6: 32–36. [in Russian]

19. *Intraoperative electron and distant gamma-radiation therapy of malignant tumors* / Eds. E.L. Choinzonov., L.I. Musabaeva. Tomsk, 2006, 216. [in Russian]

Received 23.09.17
Accepted 15.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Artem V. Doroshenko, MD, PhD, Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-code: 7874-7606.

Elena M. Slonimskaya, MD, DSc, Professor, Head General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Head of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Head of Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

Valeriy A. Lisin, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1431-3965.

Yevgeny Yu. Garbukov, MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3630-2324.

Natalya A. Tarabanovskaya, MD, PhD, Junior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-code: 7481-2159.

Yulia L. Kokorina, MD, Physician, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Nikolai V. Litviakov, PhD, DSc, Head of Oncvirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-code: 2546-0181.

Yulia L. Kokorina, MD, Physician, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).