

И.С. Чумаченко¹, Р.А. Мурашко¹, А.А. Кешабян¹, П.В. Криворотько², С.Н. Новиков²

Роль интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении рака молочной железы

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Оценить роль интраоперационной лучевой терапии в сравнении с обычной дистанционной лучевой терапией при комбинированном лечении рака молочной железы.

Материал и методы. Исследование было проведено на базе отделения опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Основную группу исследования составили 104 пациентки, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение в комбинации с интраоперационной лучевой терапией, группу сравнения – 180 больных в комбинации органосохраняющих операций со стандартной дистанционной лучевой терапией. Анализ косметических результатов лечения проводили с помощью четырехбалльной Гарвардской шкалы, для оценки поздней токсичности использовалась модифицированная для рака молочной железы шкала LENT-SOMA. Статистический анализ был проведен при помощи пакета STATISTICA (v.10. Tibco. USA).

Результаты. Показатель безрецидивной выживаемости у женщин основной группы на протяжении 36-48 мес (медиана $43 \pm 0,8$ мес) наблюдения и группы контроля на протяжении 36-48 мес (медиана $45 \pm 0,6$ мес) наблюдения составил 95,0% и 97,0%, соответственно ($p > 0,05$). Локальные рецидивы были диагностированы практически с одинаковой частотой в группах сравнения: 3,8% – в группе интраоперационной лучевой терапии и 3,3% – в группе дистанционной лучевой терапии. Косметические результаты лечения в группах достоверно не отличались, однако отмечается значительное снижение частоты возникновения гиперпигментации кожи после интраоперационной лучевой терапии, в сравнении со стандартной дистанционной лучевой терапией.

Выводы. Применение интраоперационной лучевой терапии при органосохраняющих операциях у пациенток РМЖ позволяет существенно уменьшить лучевую нагрузку, продолжительность и стоимость лечения, что особен-

но важно для пациентов старшего возраста, работающих женщин и тех, кто живет на значительном удалении от места проводимого лучевого лечения. Частота локальных рецидивов в сравниваемых группах статистически значимо не отличается. Предложенный комбинированный метод лечения РМЖ способствует снижению частоты поздних лучевых осложнений, таких как гиперпигментация и фиброз, улучшая косметические результаты.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, поздние лучевые осложнения, косметический эффект

Для цитирования: Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А., Криворотько П.В., Новиков С.Н. Роль интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(1):95-101. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-95-101

Введение

В Российской Федерации в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место (21,2%), как и в структуре смертности (15,9%) [1].

В настоящее время «золотым стандартом» органосохраняющего лечения больных РМЖ является обязательное проведение лучевой терапии (ЛТ) на оставшуюся ткань молочной железы после хирургического этапа с целью предотвращения локорегионарных рецидивов. Необходимость проведения ЛТ после органосохраняющих операций подтверждают данные многих исследований [2-5]. Адьювантная лучевая терапия после органосохраняющей операции вдвое снижает частоту локорегионарных рецидивов [6].

В последние годы стремительно растет популярность методов парциальной лучевой терапии, при которой у больных ранним РМЖ после органосохраняющего лечения проводится частичное облучение молочной железы, ограниченное ложем опухоли и 1-2 см окружающих

тканей [7]. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является одной из таких методик. Ее основными преимуществами являются: хорошая визуализация ложа опухоли, прицельное облучение тканей молочной железы, достоверное снижение радиационной нагрузки на органы риска (коронарные сосуды, легкое, подкожную клетчатку), отсутствие облучения кожи, вследствие чего уменьшается риск развития постлучевых осложнений [8, 9].

Целью настоящей работы было проведение сравнительного анализа эффективности ИОЛТ и стандартной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в обеспечении локального контроля у больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций (ОСО), а также сопоставление косметических результатов.

Материал и методы

В данный ретроспективный анализ были включены пациентки, получавшие лечение в отделении опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с января 2017 г. по декабрь 2018 г.

Основную группу составили 104 больных (средний возраст $66,72 \pm 0,62$ лет, от 51 до 82 лет) ранним РМЖ, которым было выполнено ОСО в комбинации с ИОЛТ. В группу сравнения были включены 180 женщин (средний возраст $56,3 \pm 0,68$ лет, от 50 до 82 лет), которым была проведена ОСО в комбинации со стандартной ДЛТ, дополнительное облучение ложа опухоли в данной группе не проводилось. Критериями включения в исследование являлись: наличие морфологически подтвержденной инвазивной опухоли молочной железы, возраст старше 50 лет, максимальный размер опухоли до 3,0 см, отсутствие клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов, отсутствие данных за мультицентричный / мультифокальный процесс по данным инструментальных методов исследований. Одним из условий было включение только пациенток с «отрицательными» краями резекции, то есть с отсут-

ствием в них опухолевого роста при гистологическом исследовании. ИОЛТ ложа опухоли выполнялась при помощи интраоперационного рентгеновского облучателя «Intrabeam®PRS 500». Подробнее методика ИОЛТ была описана нами ранее [10].

Пациенты основной группы и группы сравнения были распределены на 4 подгруппы в зависимости от биологического подтипа опухоли (табл. 1).

Опросники для самооценки косметического эффекта были составлены на основании четырехбалльной Гарвардской шкалы, которая включала в себя 4 степени оценки – «превосходно», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо». Итоговый результат складывался из следующих показателей: симметрия молочных желез, состояние кожных покровов молочной железы и послеоперационного рубца, внешний вид молочной железы и сосково-ареолярного комплекса, наличие отека молочной железы. Врач-онколог поликлинического отделения диспансера, не принимавший участие в лечении пациенток и не имеющий информации о проводимой лучевой терапии, оценивал состояние молочной железы с помощью четырехбалльной Гарвардской шкалы. Для оценки поздней токсичности использовалась модифицированная для рака молочной железы шкала LENT-SOMA [11-13].

Статистический анализ был проведен при помощи пакета STATISTICA (v.10. Tibco. USA). Нормальность распределение выборки определена по Колмогорову-Смирнову. Анализ достоверности данных выполнен с использованием критерия Манна-Уитни, двухстороннего критерия Стьюдента (различия считались статистически значимы при $p < 0,05$). Анализ безрецидивной выживаемости осуществлялся с построением кривых Каплана-Мейера и использования критерия Гехана-Вилкоксона [14].

Результаты

Продолжительность ДЛТ при подведении суммарной очаговой дозы $50,6 \pm 0,8$ Гр у больных группы сравнения составила $25,4 \pm 1,2$ дня. При ИОЛТ облучение осуществлялось однократно во время оперативного лечения, в дозе $17,8 \pm 2,1$ Гр. Длительность сеанса ИОЛТ варьировала от 16 мин 07 сек до 35 мин 21 сек и зависела от выбранного размера аппликатора.

Таблица 1. Количество пациентов по группам в зависимости от биологического подтипа опухоли, стадии заболевания и менструальной функции

Характер проведенного лучевого лечения	Основная группа ИОЛТ2 (n=104)	Группа сравнения ДЛТ3 (n=180)	p
Биологический подтип опухоли РМЖ1			
Люминальный А	69 (66,3%)	93 (52,2%)	>0,05
Люминальный В	28 (16,9%)	52 (28,3%)	>0,05
Her2new «+»	2 (1,9%)	6 (3,3%)	>0,05
Трижды негативный	5 (4,8%)	29 (16,1%)	<0,05
Стадия РМЖ			
1 стадия	90 (87%)	150 (83%)	>0,05
2 стадия	14 (13%)	30 (17%)	>0,05
Менопаузальный статус			
Пременопауза	8 (7,7%)	22 (12,2%)	>0,05
Менопауза	96 (92,3%)	158 (88,8%)	>0,05

Примечание. РМЖ – рак молочной железы; ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.



Кумулятивная доля выживших (Каплан-Мейер)

За период наблюдения 36-48 мес (медиана $43 \pm 0,8$ мес – для группы ИОЛТ, $45 \pm 0,6$ мес – для группы ДЛТ), показатель безрецидивной выживаемости у женщин после ОСО в комбинации с ИОЛТ составил 95,0%, после ОСО в комбинации с послеоперационной ДЛТ – 97,0%, по критерию Гехана-Вилкоксона отличие безрецидивной выживаемости не является статистически значимым ($p=0.671$).

Локальные рецидивы были диагностированы практически с одинаковой частотой в группах сравнения. В основной группе (104 женщины)

они выявлены у 4 (3,8%) больных, в группе сравнения (180 пациенток) – у 6 (3,3%) ($p=0,671$).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты локальных рецидивов РМЖ у женщин групп сравнения, в зависимости от биологического подтипа опухоли. Обращает на себя внимание значительное увеличение количества рецидивов у больных с трижды негативным биологическим подтипом опухоли, получавшим ИОЛТ.

Косметический эффект оценивался у 166 женщин, прошедших контрольный осмотр: 49 обследованных основной группы (47,1%) и 117 женщин группы сравнения (65,0%).

После проведения ОСО в сочетании с ИОЛТ «превосходный» и «хороший» косметический результат по 4-балльной Гарвардской шкале при самооценке и оценке независимым врачом онкологом был получен в 92,0% случаях, у женщин из группы сравнения данные показатели были несколько ниже и составляли 85,0% и 81,0% соответственно (табл. 3, 4).

При статистическом анализе полученных данных установлено отсутствие статистически значимых различий в косметических результатах лечения после выполнения ИОЛТ или ДЛТ: $p=0,175$ и $p=0,133$ соответственно.

Таблица 2. Частота локальных рецидивов РМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли

Биологический подтип опухоли	ИОЛТ ¹ (n=104)	ДЛТ ² (n=180)	p
Люминальный А	0/69	0/93	
Люминальный В	2/28 (7,1%)	3/52 (5,9%)	>0,05
Her2new «+»	0/2	1/6 (6,8%)	>0,05
Трижды негативный	2/5 (40%)	2/29 (6,9%)	<0,05

Примечание. ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

Таблица 3. Результаты самооценки косметического эффекта проведенного лечения по 4-балльной Гарвардской шкале, (%)

Оценка	Органосохраняющая операция в комбинации с ИОЛТ ¹ (n = 49)	Органосохраняющая операция в комбинации со стандартной ДЛТ ² (n = 117)	p
«Превосходно»	8 (16,32%)	11 (9,4%)	>0,05
«Хорошо»	37 (75,51%)	87 (74,35%)	>0,05
«Удовлетворительно»	4 (8,16%)	15 (12,82%)	>0,05
«Плохо»	0	4 (3,41%)	<0,05

Примечание. ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

Таблица 4. Результаты оценки врачом-экспертом косметического эффекта проведенного лечения по 4-балльной Гарвардской шкале, (%)

Оценка	Органосохраняющая операция в комбинации с ИОЛТ ¹ (n = 49)	Органосохраняющая операция в комбинации со стандартной ДЛТ ² (n = 117)	p
«Превосходно»	7 (14,28%)	8 (6,83%)	>0,05
«Хорошо»	38 (77,55%)	92 (78,63%)	>0,05
«Удовлетворительно»	4 (8,16%)	11(9,4%)	>0,05
«Плохо»	0	6 (5,12%)	<0,05

Примечание. ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

Таблица 5. Поздние осложнения после различных вариантов лучевой терапии у больных раком молочной железы

Осложнение (%)	ОСО ¹ с ИОЛТ ² (n = 49)	ОСО ¹ с ДЛТ ³ (n = 117)	p
Отек молочной железы	2 (4,1%)	7 (6,0%)	0,621
Гиперпигментация	2 (4,1%)	17 (14,5%)	0,053
Фиброз	4 (8,2%)	21 (18%)	0,107
Отек руки	2 (4,1%)	10 (8,5%)	0,311

Примечание. ОСО – органосохраняющая операция; ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

В группе больных, которым была выполнена ОСО в комбинации с ИОЛТ, при осмотре врачом-экспертом у 10 женщин установлены поздние постлучевые осложнения 1-2 степени по шкале LENT-SOMA, в группе больных, получивших ДЛТ, у 55 женщин установлены поздние постлучевые осложнения 1-3 степени по шкале LENT-SOMA (табл. 5).

Обсуждение

Важным моментом ИОЛТ является выбор оптимальной дозы облучения. В наиболее известном исследовании ELIOT, посвященном изучению ИОЛТ при РМЖ [15], однократные дозы 21 Гр применялись как альтернатива стандартной послеоперационной ДЛТ, а в исследовании TARGIT [8] использовалась однократная доза 20 Гр. Обычные дозы, которые используются при осуществлении ИОЛТ, находятся в диапазоне 16-21 Гр [16]. Вышеизложенные данные явились основанием для выбора нами режима ИОЛТ 16-21 Гр за 1 фракцию, в зависимости от размера аппликатора. В результате проведенного лечения безрецидивная выживаемость составила 95,0% у женщин после ОСО в комбинации с ИОЛТ и 97,0% у больных, получивших ДЛТ (p=0.671) за период наблюдения 36-48 мес (медиана 43±0,8 мес – для группы ИОЛТ, 45±0,6 мес – для группы ДЛТ). На основании этого можно предположить, что ИОЛТ является эффективным методом лечения раннего РМЖ.

По данным метаанализа 13 публикаций, проведенного J.K. Harnes и соавт. [17], частота местных рецидивов РМЖ после ИОЛТ составляет 3,7%, что сопоставимо с полученными нами данными.

Исследователями из городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург) проведено исследование, в которое были включены 259 больных РМЖ T1-2N0M0 в период с 2009 по 2013 гг. ОСО в комбинации с ДЛТ получили 130 пациенток и 129 женщинам была выполнена ОСО в комбинации с ИОЛТ аппаратом INTRABEAM. Показатели безрецидивной выживаемости в группах оказались схожими [18].

Значительным недостатком ДЛТ является большая продолжительность лечения. Для облучения молочной железы в дозе 45-50 Гр, необходимо провести до 25 фракций, на протяжении 3-5 нед [19]. Тогда как концепция ИОЛТ способствует существенному сокращению курса лучевой терапии до 1 сеанса, продолжительностью 15-40 мин, в зависимости от выбранного аппликатора, уменьшению объема облучаемой ткани и улучшению косметического эффекта операции [20-22]. При этом выполнение ИОЛТ незначительно увеличивает продолжительность хирургического этапа лечения. Следует особо отметить то, что прямая визуализация ложа удаленной опухоли во время операции обеспечивает оптимальные условия для точного определения его границ и, несомненно, является существенным преимуществом ИОЛТ.

Отек молочной железы, гиперпигментация кожи, отек верхней конечности и постлучевой фиброз являются наиболее частыми нежелательными последствиями ЛТ, применяемой у больных РМЖ. Данные, полученные в нашем исследовании сопоставимы с результатами, отображенными в работах F. Sedlmayer и соавт. [23], С. Polgar и соавт. [24], Е. Obi и соавт. [25], L. Konig и соавт. [26]. Обращает на себя внимание то, что нежелательные последствия ЛТ у больных, получивших ДЛТ, были зафиксированы чаще, чем у женщин, получивших ИОЛТ, что представлено и в результатах нашей работы.

Парциальное облучение молочной железы, с одной стороны, позволяет подвести туморцидную дозу даже при глубоком расположении мишени, существенно снизить радиационную нагрузку на нормальные ткани, в том числе на миокард, коронарные сосуды, легкое, а с другой стороны, дает возможность значительно сократить длительность лучевой терапии. Уменьшение продолжительности лечения особенно важно при терапии пожилых больных, работающих женщин и тех, кто живет на значительном удалении от места проводимого лучевого лечения [9, 27].

Представленное исследование имеет ряд ограничений, в частности – незначительные сроки наблюдения (медиана 43±0,8 мес – для

группы ИОЛТ, 45±0,6 мес – для группы ДЛТ), что не позволяет оценить в полной мере долгосрочную безрецидивную выживаемость. Эти больные нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении.

Выводы

1. Частота локальных рецидивов в сравниваемых группах достоверно не отличалась. В группе больных, получавших ИОЛТ она составила 3,8%, в группе пациенток, получавших ДЛТ – 3,3%.

2. Отмечается увеличение количества локальных рецидивов у женщин, получавших ИОЛТ с трижды негативным биологическим подтипом опухоли.

3. Статистически значимых различий в косметических результатах выявлено не было, однако у женщин, получавших ИОЛТ, отмечалось значительное снижение количества случаев гиперпигментации кожи ($p=0.053$).

Вклад авторов

Чумаченко И.С. – разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Мурашко Р.А. – анализ полученных данных, консультативная помощь;

Кешабян А.А. – анализ полученных данных, консультативная помощь.

Криворотько П.В. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь;

Новиков С.Н. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь, написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарность

Халафян А.А. – за статистический анализ полученных данных; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет».

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа) Вопросы онкологии 2022;68(3):286-293 [Merabishvili VM. State of the Russian Oncology Service: breast cancer among women. Morbidity and mortality rates, accuracy index, detailed

- localization and histological structure (Population-based study at the federal district level). Vopr Onkol. 2022;68(3):286-293 (in Russ.)). doi:10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. 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.
3. Трофимова О.П., Кондратьева А.П. Роль лучевой терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы В кн.: Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М: ГЭОТАР-Медиа; 2006:291–314 [Trofimova OP, Kondrateva AP. The role of radial therapy in treatment of patients with breast cancer. In: Clinical mammology. Current state of the problem. Moscow: GEOTAR-Media; 2006:291-314 (in Russ.)].
4. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366(9503):2087-106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
5. Formenti SC, Arslan AA, Pike MC. Re: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst. 2011;103(22):1723. doi:10.1093/jnci/djr406.
6. Yang H-Y, Tu C-W, Chen C-C, et al. Sole adjuvant intraoperative breast radiotherapy in Taiwan: a single-center experience. Breast Cancer Res. 2021;(23):43. doi:10.1186/s13058-021-01421-y.
7. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. Медицинская физика. 2017;(3):34-40 [Bryantseva JV, Novikov SN, Kanaev SV, et al. High dose rate brachytherapy in treatment of breast cancer patients. Medical physics. 2017;(3):34–40 (in Russ.)].
8. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet. 2014;383(9917):603-13. doi:10.1016/S0140-6736(13)61950-9.
9. Канаев С.В., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. и др. Сравнительный анализ возможностей внутритканевой брахитерапии источниками высокой мощности дозы и облучения электронами при подведении дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(3):303-309 [Kanaev SV, Novikov SN, Bryantseva JV, et al. Radiation boost after whole-breast irradiation: dosimetric comparison of high dose rate interstitial brachytherapy and irradiation with electrons. Vopr Onkol. 2018;64(3):303-9 (in Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2018-64-3-303-309.
10. Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А. и др. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021;3(17): 25-32 [Chumachenko IS, Murashko RA, Keshabyan AA, et al. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative

- radial therapy. Tumors of female reproductive system. 2021;3(17):25-32 (in Russ.)). doi:10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.
11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C.
 12. Wadasadawala T, Sinha S, Verma S, et al. A prospective comparison of subjective and objective assessments of cosmetic outcomes following breast brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2019;11(3):207-214. doi:10.5114/jcb.2019.85414.
 13. Merie R, Browne L, Cardoso JS, et al. Proposal for a gold standard for cosmetic evaluation after breast conserving therapy: Results from the St George and Wollongong Breast Boost trial. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(6):819-825. doi:10.1111/1754-9485.12645.
 14. Халафян А.А. Статистика 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином 2010; 496 [Khalafayan AA. Statistics 6. Mathematical statistics with elements of probability theory. Moscow: Binom 2010;496 (in Russ.)].
 15. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):597-608. doi:10.1016/S1470-2045(21)00080-2.
 16. Kaiser J, Reitsamer R, Kopp P, et al. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2018;13(3):162-167. doi:10.1159/000489637.
 17. Harness JK, Davies K, Via C, et al. Meta-Analysis of Local Invasive Breast Cancer Recurrence After Electron Intraoperative Radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):137-147. doi:10.1245/s10434-017-6130-x.
 18. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Обоснование метода комплексного лечения локализованного рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии после неoadъювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов. *Вопросы онкологии.* 2016;62(6):767-74 [Manikhas AG, Grinev IA, Oganessian AS, et al. Rationale of the method of complex treatment for localized breast cancer with the use of methodology of intraoperative radiation therapy after neoadjuvant systemic drug therapy and sentinel lymph node biopsy. *Vopr Onkol.* 2016;62(6):767-74 (in Russ.)].
 19. Sun MS, Liu HJ, Liu YH, et al. Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy, and other factors associated with the prognosis of early breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a retrospective study from SEER database. *Transl Cancer Res.* 2020;9(11):7125-7139. doi:10.21037/tcr-20-2441.
 20. Coombs NJ, Coombs JM, Vaidya UJ, et al. Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open.* 2016;6:e010703. doi:10.1136/bmjopen-2015-010703.
 21. Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, et al. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial. *Breast.* 2012;21(1):46-9. doi:10.1016/j.breast.2011.07.011.
 22. Welzel G, Boch A, Sperk E, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol.* 2013;8:9. doi:10.1186/1748-717X-8-9.
 23. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):23. doi:10.1186/s13014-016-0749-9.
 24. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259-268. doi:10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
 25. Obi E, Tom MC, Manyam BV, et al. Outcomes with intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Breast J.* 2020;26(3):454-457. doi:10.1111/tbj.13574.
 26. König L, Lang K, Heil J, et al. Acute Toxicity and Early Oncological Outcomes After Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as Boost Followed by Whole Breast Irradiation in 157 Early Stage Breast Cancer Patients-First Clinical Results From a Single Center. *Front Oncol.* 2019;9:384-394. doi:10.3389/fonc.2019.00384.
 27. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2019;2(4):26-34 [Bryantseva ZV, Akulova IA, Novikov SN, et al. High dose rate brachytherapy in treatment of breast cancer patients. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2019;2(4):26-34 (In Russ.)]. doi:10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34.

Поступила в редакцию 17.10.2022
 Прошла рецензирование 25.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

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

Intraoperative Radiation Therapy for the combined treatment of breast cancer

¹City Clinical Oncology Dispensary No.1, Krasnodar,
 the Russian Federation
²N.N. Petrov National Medicine Research Center
 of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Aim. To compare effect of intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external beam radiation therapy (EBRT) in the combined treatment of breast cancer (BC).

Materials and methods. The study was conducted in the Breast Cancer Unit of the Clinical Oncologic Dispensary No.1 of Krasnodar Territory. The main study group consisted of 104 patients who underwent breast-conserving surgery (BCS)

in combination with IORT; the control group included 180 patients after combined treatment of BCS and routine EBRT. Cosmetic results of treatment were analyzed using a Harvard scale (4-point Likert scale), and late toxicity was assessed using the modified for BC LENT-SOMA scale. Statistical analysis was performed using the STATISTICA (v.10. Tibco, USA) analytics software.

Results. The relapse-free survival rate in women that received IORT and EBRT after 36-48 months of follow-up was 95.0% for the treatment group (median time 43±0.8 months) and 97.0% for the control group (median time 45±0.6 months), ($p>0.05$). Local relapses were diagnosed with almost the same frequency in both groups: 3.8% after IORT and 3.3% after EBRT. There was no significant difference in the cosmetic results of treatment between the groups. However, there was a significant decrease in the rate of skin hyperpigmentation after IORT compared to EBRT.

Conclusion. The use of IORT after BCS can significantly reduce radiation exposure, duration and cost of treatment, which is especially important for older patients, working women and those who live at a considerable distance from the medical unit. There was no statistically significant difference in the frequency of local relapses in the compared groups. The proposed combined method of cancer treatment reduces the incidence of late radiation complications, such as hyperpigmentation and fibrosis, and improves cosmetic results.

Keywords: breast cancer, intraoperative radiation therapy, external beam radiation therapy, late radiation complications, cosmetic result

For citation: Chumachenko IS, Murashko RA, Keshabyan AA, Krivorotko PV, Novikov SN. Intraoperative Radiation Therapy for the combined treatment of breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):95-101. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-95-101

Сведения об авторах

**Чумаченко И.С.*, врач-онколог отделения опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350040 Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7834-7042>, appchumachenko@mail.ru.

Мурашко Р.А., канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350040, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8873-8461>, kkod@kkod.ru.

Кешабян А.А., канд. мед. наук, зав. отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350040, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5135-4111>, keshabyan@mail.ru.

Криворотко П.В., д-р. мед. наук, и.о. заместителя директора, вед. науч. сотр. научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, dr.krivorotko@mail.ru.

Новиков С.Н., д-р. мед. наук, зав. научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, krokon@mail.ru.

**Chumachenko Igor Sergeevich*, Oncologist, Breast Cancer Department, City Clinical Oncology Dispensary no.1, 146 Dimitrova St., Krasnodar, Russia, 350040, appchumachenko@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7834-7042>.

Murashko Roman Alekseevich, MD, PhD (Med.), Head Doctor, City Clinical Oncology Dispensary no.1, 146 Dimitrova st., Krasnodar, Russia, 350040, kkod@kkod.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8873-8461>.

Keshabian Artur Aramovich, PhD (Med.), Head of the Breast Cancer Department, City Clinical Oncology Dispensary no.1, 146 Dimitrova st., Krasnodar, Russia, 350040, keshabyan@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5135-4111>.

Krivorotko Petr Vladimirovich, DSc (Med.), Head of Breast Cancer Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, the Russian Federation, 197758, dr.krivorotko@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

Novikov Sergey Nikolaevich, MD, DSc (Med.), Head and Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, krokon@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.