

Для цитирования: Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Дорошенко А.В., Кондакова И.В., Гарбуков Е.Ю., Серeda Е.Е., Старцева Ж.А., Вострикова М.А., Иванова А.Г. Предикторы эффективности интраоперационной лучевой терапии в органосохраняющем лечении раннего рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-49-56

For citation: Alajchiev N.A., Usynin E.A., Doroshenko A.V., Kondakova I.V., Garbukov E.Yu., Sereda E.E., Startseva Zh.A., Vostrikova M.A., Ivanova A.G. Predictors of the efficacy of intraoperative radiotherapy in organ-preserving treatment of early breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-49-56

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Алайчиев¹, Е.А. Усынин¹, А.В. Дорошенко¹, И.В. Кондакова¹,
Е.Ю. Гарбуков¹, Е.Е. Серeda¹, Ж.А. Старцева¹, М.А. Вострикова¹, А.Г. Иванова²

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

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com¹

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

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Введение. Несмотря на совершенствование методов комбинированного лечения раннего рака молочной железы (РМЖ), частота локорегионарных рецидивов остается на уровне 7–15 %. В связи с этим поиск прогностических факторов течения заболевания остается актуальной задачей. **Цель исследования** – оценка взаимосвязи клиничко-морфологических параметров с показателями 10-летней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, перенесших комбинированное лечение с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ). **Материал и методы.** В исследование включено 383 больных с морфологически верифицированным РМЖ стадий T1–3N0–1M0. Средний возраст пациенток 53 года (28–80 лет). В плане комбинированного лечения всем пациенткам выполнялись органосохраняющие операции с ИОЛТ на ложе удаленной опухоли в однократной дозе 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту). В послеоперационном периоде осуществлялась дистанционная гамма-терапия (ДГТ) на оставшуюся часть молочной железы. **Результаты.** За 10-летний период наблюдения отмечено 20 (5,2 %) локорегионарных рецидивов, из них 7 (35 %) развилось при первичной опухоли размером ≤2 см (T1), а большинство рецидивов – 13 (65 %) – диагностировано при исходной распространенности опухоли, соответствующей T2–3. Частота рецидивов у больных с люминальным А подтипом опухоли – 5 %, у пациенток с трижды негативным подтипом опухоли – 45 %. Безрецидивная 10-летняя выживаемость больных после комбинированного лечения с ИОЛТ составила 94,8 %. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между частотой рецидивов и такими клиничко-морфологическими параметрами опухоли, как размер и молекулярный подтип опухоли, которые должны учитываться при планировании лечения у больных ранними формами РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, локальные рецидивы, интраоперационная лучевая терапия.

PREDICTORS OF THE EFFICACY OF INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER

N.A. Alaichiev¹, E.A. Usynin¹, A.V. Doroshenko¹, I.V. Kondakova¹,
E.Yu. Garbukov¹, E.E. Sereda¹, Zh.A. Startseva¹, M.A. Vostrikova¹, A.G. Ivanova²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com¹
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Background. Despite the improvement in combined modality treatment of early breast cancer (BC), the rate of locoregional recurrence remains in the range of 7–15 %. Therefore, the search for prognostic factors for BC is of great significance. **The aim of the study** was to estimate the relationship between clinical and morphological parameters and 10-year recurrence-free survival rate in BC patients after combined modality treatment including intraoperative radiotherapy (IOLT). **Material and Methods.** The study enrolled 383 patients with morphologically verified T1–3N0–1M0 stage breast cancer. The median age of the patients was 53 years (range: 28 to 80 years). All patients underwent breast-conserving surgery with IOLT delivered to the tumor bed at a single dose of 10 Gy (24.8 Gy according to the iso-effect). External beam radiation therapy (EBRT) to the conserved breast was given in the postoperative period. **Results.** Within the 10-year follow-up, 20 (5.2 %) locoregional recurrences occurred, of which 7 (35 %) developed with a primary tumor size of ≤ 2 cm (T1), and most recurrences – 13 (65 %) were detected with the primary tumor size corresponding to T2–3. In patients with luminal A subtype of BC and in patients with triple negative BC, the recurrence rates were 5 % and 45 %, respectively. The 10-year survival rate of patients after combined modality treatment with IOLT was 94.8 %. **Conclusion.** The results obtained indicate the relationship between the recurrence rate and clinical/morphological parameters of the tumor, such as tumor size and molecular subtype. These parameters should be taken into account when planning treatment in patients with early BC.

Key words: breast cancer, local recurrence, intraoperative radiotherapy.

Введение

Рак молочной железы продолжает лидировать в структуре онкологической заболеваемости женской репродуктивной системы как в мире, так и в России [1, 2]. В настоящее время в Российской Федерации в более чем 70 % случаев выявляется РМЖ I–II стадий [2]. Органосохраняющие операции (ОСО), безопасность и целесообразность которых подтверждены большим количеством клинических исследований, дополненные адъювантной лучевой терапией (АЛТ), являются основой в лечении ранних форм РМЖ [3–5]. Однако, несмотря на совершенствование методов комбинированного лечения раннего РМЖ, частота локорегионарных рецидивов остается на уровне 7–15 % [6]. Основная часть местных рецидивов возникает в области послеоперационного рубца, при этом менее 5 % случаев встречаются в других квадрантах [7, 8]. Это объясняется тем, что высокая плотность микроскопических фокусов располагается в пределах 3–4 см от опухоли [9, 10], что определяет необходимость усиленного локального воздействия на данную область. Тем временем возникший интерес к индексному квадранту инициировал серию клинических исследований, направленных на изучение возможностей ИОЛТ [11].

Интраоперационная лучевая терапия применяется как в монорежиме («single dose»), так и в качестве дополнительного прицельного облучения («boost»). К потенциальным преимуществам ИОЛТ можно отнести адресную доставку высокой однократной дозы, минимальное воздействие на окружающие ткани и возможность повторного облучения при прогрессировании заболевания. Также ИОЛТ предотвращает возможную репопуляцию остаточных опухолевых клеток между хирургическим вмешательством и АЛТ и тем самым способствует уменьшению количества местных рецидивов [12–14].

R. Orecchia et al. в 2021 г. опубликовали результаты исследования ELIOT фазы III (Electron Intra Operative Therapy), в котором для облучения ложа удаленной опухоли во время операции использовались высокоэнергетические электроны. В исследование были включены 1305 больных в возрасте старше 48 лет с размером опухоли $\leq 2,5$ см, получивших высокую однократную дозу 21 Гр, в контрольной группе проводилось традиционное фракционирование в дозе 50 Гр и «буст» 10 Гр суспензионным полем. В течение 15 лет местные рецидивы выявлены у 12,6 % больных в группе ИОЛТ и у 2,2 % при облучении всей молочной железы. Авторами

определены факторы, благоприятно влияющие на безрецидивную выживаемость: опухоль pT1 (<1,0 см), люминальный А подтип опухоли, низкая степень злокачественности (G1) и пролиферативная активность (Ki67) опухоли <14 % [15].

Обновленные данные TARGeted Intraoperative Radiotherapy – Alone (TARGIT-A), в которых достигнуто 95 % полных 5-летних наблюдений, стали объектом острых дискуссий. В исследовании приняли участие 2298 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы (T1–2 ≤3,5 см, N0–1) в возрасте более 45 лет. В основную группу включено 1140 пациенток, которым после ОСО проводилась ИОЛТ с использованием аппарата Intrabeam. Контрольная группа, включающая 1158 больных, получила стандартную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). За 5 лет было зарегистрировано 24 (2,11 %) местных рецидива в группе ИОЛТ и 11 (0,95 %) в группе ДЛТ (p=0,0116). Отмечено, что ИОЛТ можно использовать как альтернативу ДЛТ при низком риске прогрессирования [11, 16]. Принимая во внимание противоречивые мнения в отношении эффективности TARGIT-A, следует отметить, что ускоренное частичное облучение молочной железы с ИОЛТ электронами или низкоэнергетическими фотонами все еще не вошло в рутинную практику [17–19]. В исследовании Hypofractionated Whole Breast Irradiation (НЮВ) ИОЛТ электронным пучком применили у 1119 больных с ранним РМЖ (T1–2N0). Лечение включало в себя органосохраняющие операции, ИОЛТ в дозе 11,1 Гр и АЛТ в режиме гипофракционирования (40,5 Гр за 15 фракций). Комбинация фракционированного облучения и ИОЛТ привела к высоким показателям местного контроля – отсутствие рецидивов при медиане наблюдения 50 мес [20].

Таким образом, несмотря на накопленный клинический опыт по использованию ИОЛТ в комбинированном лечении раннего РМЖ, поиск критериев неблагоприятного прогноза течения заболевания остается актуальной задачей. В настоящее время продолжают работы с целью расширения контингента больных для самостоятельного использования ИОЛТ.

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи клинико-морфологических параметров с показателями 10-летней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, перенесших комбинированное лечение с применением ИОЛТ.

Материал и методы

В исследование включено 383 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ стадий T1–3N0–1M0, проходивших лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ за период 2005–2015 гг. Средний возраст пациенток 53 года (28–80 лет). Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 120 мес. Работа проведена с разрешения этического комитета НИИ онкологии

Томского НИМЦ в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Всеми пациентками дано информированное согласие на проведение исследования.

При оценке распространенности первичной опухоли РМЖ были получены следующие данные: T1a регистрировался у 1 (0,3 %) пациентки, T1b – у 16 (4,2 %), T1c – у 173 (45,1 %), T2 – у 192 (50,1 %), T3 – у 1 (0,3 %) больной. По данным гистологического исследования поражение регионарных лимфатических узлов N1 выявлено у 93 (24,3 %) пациенток. Степень злокачественности определена как G1 в 40 (10,4 %), G2 – в 220 (57,4 %), G3 – в 28 (7,3 %), Gx – в 95 (24,9 %) случаях. В соответствии с ИГХ-статусом больные распределились следующим образом: люминальный А подтип выявлен в 146 (38,1 %) случаях, люминальный В – в 115 (30,0 %), люминальный Her2-позитивный – в 29 (7,6 %), трижды негативный подтип (ТНР) – в 93 (24,3 %) случаях (табл. 1).

В рамках комбинированного лечения всем пациенткам были выполнены ОСО с ИОЛТ, которая проводилась при помощи малогабаритного бетатрона МИБ-6Э, производящего пучок электронов с энергией 6 МэВ, установленного в операционном блоке. Для облучения использовались коллиматоры разной конфигурации (круглый – 3,5 см, овальный прямой и овальный скошенный – размерами 4×7; 7×9 см), которые подбирались с учетом размеров операционной раны. Во всех случаях однократная доза ИОЛТ на ложе удаленной опухоли составила 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту).

В послеоперационном периоде осуществлялась дистанционная гамма-терапия на оставшуюся часть молочной железы. Режим фракционирования был стандартным: разовая очаговая доза 1,8–2 Гр 5 раз в неделю, до СОД 50–55 Гр в течение 5–6 нед. Курсовая доза смешанного облучения составляла 60 изогр. Гормональная и химиотерапия осуществлялась в рамках существующих рекомендаций в зависимости от биологического подтипа и распространенности опухолевого процесса.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (StatSoft). При оценке взаимосвязи показателей 10-летней безрецидивной выживаемости с клинико-морфологическими параметрами был использован обобщенный критерий Гехана–Вилкоксона и анализ выживаемости с использованием критерия χ^2 для сравнения множественных групп. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана–Майера. При анализе выживаемости расчет проводился на десятый год после проведения операции с учетом выбывших из-под наблюдения больных и умерших от сопутствующих неонкологических заболеваний. Продолжительность жизни исчисляли в месяцах с момента проведенной ОСО до выявления рецидивов.

Общая характеристика больных
General characteristics of patients

Параметр/Parameters		Число больных/ Number of patients
Возраст/Age	<50 лет	144 (37,6 %)
	>50 лет	239 (62,4 %)
Распространенность опухолевого процесса/ Tumor extension	pT1a	1 (0,3 %)
	pT1b	16 (4,2 %)
	pT1c	173 (45,1 %)
	pT2	192 (50,1 %)
	pT3	1 (0,3 %)
	pN0	290 (75,7 %)
	pN1	93 (24,3 %)
Гистологический тип/ Histological type	Инвазивная протоковая карцинома/ Invasive ductal carcinoma	301 (78,6 %)
	Инвазивная дольковая карцинома/ Invasive lobular carcinoma	33 (8,6 %)
	Инвазивная дольково-протоковая карцинома/ Invasive ductal lobular carcinoma	5 (1,3 %)
Степень дифференцировки/ Grade of differentiation	Другие формы/Other forms	44 (11,5 %)
	G1	40 (10,4 %)
	G2	220 (57,4 %)
	G3	28 (7,3 %)
	Gx	95 (24,9 %)
ИГХ-подтипы опухоли/ IHC-subtypetumor	Люминальный А (Ki67<20 %)/ Luminal A (Ki67<20 %)	146 (38,1 %)
	Люминальный В/ Luminal B	115 (30,0 %)
	Люминальный В Her2/neu (+)/ Luminal B Her2/neu (+)	29 (7,6 %)
Неoadъювантная терапия/ Neoadjuvant therapy	Трижды негативный/ Triple-negative cancer	93 (24,3 %)
	Гормонотерапия/ Hormone therapy	61 (15,9 %)
Адъювантная терапия/ Adjuvant therapy	Химиотерапия/ Chemotherapy	116 (30,3 %)
	Гормонотерапия/ Hormone therapy	253 (66,0 %)
	Химиотерапия/ Chemotherapy	156 (40,2 %)

Примечание: ИГХ – иммуногистохимическое исследование.

Note: IHC – immunohistochemical examination.

Результаты

В течение периода наблюдения локорегионарные рецидивы были зарегистрированы у 20 больных, что составило 5,2 % от всего числа пациенток, участвующих в исследовании. Таким образом, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 94,8 %. Далее проводилось изучение сопряженности отдаленных результатов лечения с клинико-морфологическими параметрами РМЖ. Оценивались следующие критерии: размер опухоли, вовлеченность регионарных лимфоузлов, молекулярный подтип опухоли, гистологический тип, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии, опухолевых эмболов и лимфоидной инфильтрации (табл. 2).

Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости значимо отличались в зависимости от размера и молекулярного подтипа опухоли ($\chi^2=12,66$, $p=0,01$; и $\chi^2=8,81$, $p=0,03$ соответственно) (рис. 1, 2). Основная масса рецидивов зарегистрирована в первые 5 лет наблюдения, что составило 75 %. В зоне проведения ИОЛТ рецидивы возникли у 12 (60 %) пациенток. Кроме того, рецидивные опухоли

вне зоны ИОЛТ были диагностированы у 5 (25 %) больных в ткани молочной железы и у 3 (15 %) пациенток в аксиллярной зоне. Следует отметить, что 7 (35 %) рецидивов развились при I стадии и локализовались в зоне проведения ИОЛТ. Наиболее часто рецидивы регистрировались при первичной опухоли стадии T2–3 (13/65 %) ($p=0,01$), что свидетельствует об увеличении вероятности возникновения рецидива при выполнении ОСО с ИОЛТ у пациенток с большой распространенностью опухолевого процесса.

При анализе частоты возникновения рецидивов в зависимости от ИГХ подтипа опухоли было выявлено, что при люминальном подтипе А за 10-летний период наблюдения зарегистрирован 1 (5 %) рецидив, при люминальном В – 9 (45 %), при люминальном В с гиперэкспрессией белка Her2Neu – 1 (5 %), при ТНР – 9 (45 %) ($\chi^2=8,81$, $p=0,03$). Таким образом, показано, что принадлежность к люминальному В Her2(+) или трижды негативному подтипу РМЖ увеличивает вероятность реализации рецидива после ОСО в комбинации с ИОЛТ.

Таблица 2/Table 2

Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, которым было проведено органосохраняющее лечение с использованием ИОЛТ во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками

The 10-year recurrence-free survival rates in breast cancer patients who underwent organ-preserving treatment with IORT in relation to clinical and morphological characteristics

Фактор/Factor		Общее количество пациентов/количество прогрессирований/ Total number of patients/number of progressions	10-летняя безрецидивная выживаемость/ 10-year recurrence-free survival rate	
			Кумулятивная доля выживших/ Cumulative survival rate	Gehan's-Wilcoxon Test/ χ^2 ; p
Размер опухоли (T)/ Tumor size (T)	pT1a	1/1	0 %	$\chi^2=12,66$ p=0,01
	pT1b	16/2	87,5 %	
	pT1c	173/4	91,4 %	
	pT2	192/12	75,4 %	
	pT3	1/1	0 %	
Лимфатические узлы (N)/ Lymph nodes (N)	pN0	290/15	74,5 %	$\chi^2=3,71$ p=0,25
	pN1	93/4	92 %	
Гистологический тип/ Histological type	ИПР, ИДР, ИДПР/ IDC, ILC, ILDC	339/7	85,1 %	p=0,69
	Другие/Others	44/13	91,1 %	
	G1	40/0	100 %	
Степень дифференцировки/ Grade of differentiation	G2	220/13	81 %	$\chi^2=3,78$ p=0,24
	G3	28/2	91,5 %	
	Gx	95/4	69,6 %	
	Нет/No	343/15	89,4 %	
Мультицентричность/ Multicentricity	Да/Yes	40/4	45,2 %	p=0,12
	Нет/No	365/18	86 %	
Мультифокальность/ Multifocality	Да/Yes	18/1	93 %	p=0,32
	Нет/No	382/19	86,1 %	
Лимфоваскулярная инвазия/ Lymphovascular invasion	Да/Yes	1/0	100 %	p=0,74
	Нет/No	377/18	86,3 %	
Опухолевые эмболы/ Tumor emboli	Да/Yes	6/1	80 %	p=0,41
	Нет/No	357/17	85,7 %	
Лимфоидная инфильтрация/ Lymphoid infiltration	Да/Yes	364/2	88 %	p=0,54
	Нет/No	146/1	98 %	
ИГХ-подтип опухоли/ IHC-subtype tumor	Люминальный А/ Luminal A	146/1	98 %	$\chi^2=8,81$ p=0,03
	Люминальный В (HER-2(-))/ Luminal B (HER-2(-))	115/9	81,9 %	
	Люминальный В (HER-2(+))/ Luminal B (HER-2(+))	29/1	91,3 %	
	Трижды негативный/ Triple-negative cancer	93/9	75,8 %	

Примечание: ИПР – инвазивная протоковая карцинома; ИДР – инвазивная дольковая карцинома; ИДПР – инвазивная дольково-протоковая карцинома.

Note: IDC – invasive ductal carcinoma; ILC – invasive lobular carcinoma; ILDC – invasive ductal lobular carcinoma.

Обсуждение

Полученные результаты органосохраняющего лечения РМЖ с использованием ИОЛТ свидетельствуют о заметной разнице в показателях безрецидивной выживаемости в зависимости от размера первичной опухоли и молекулярного подтипа. Показано, что 7 из 20 диагностированных локорегионарных рецидивов возникли при РМЖ I стадии. Частота рецидивов при опухолях, соот-

ветствующих T2 (n=12) и T3 (n=1), согласуется с данными других исследований. В частности, по данным M. Leonardi et al. [21], одним из благоприятных факторов прогноза при ускоренном частичном облучении молочной железы является размер опухоли <2,0 см.

У больных с тройным негативным РМЖ кумулятивная безрецидивная выживаемость составила 75,8 %, что, несомненно, свидетельствует о не-

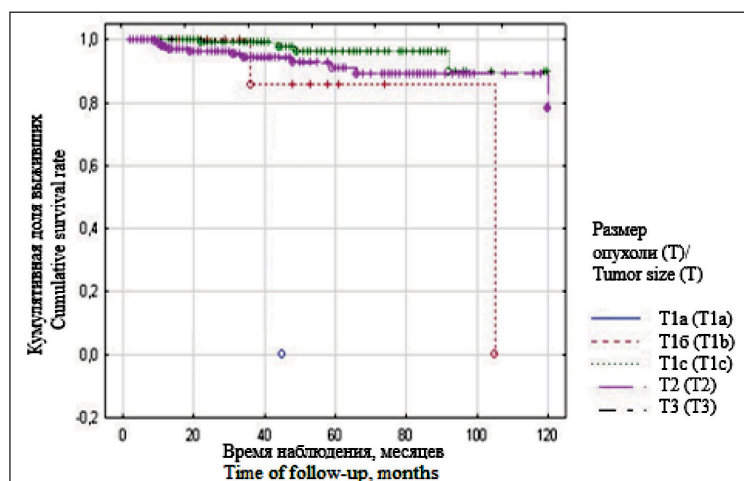


Рис. 1. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от размера опухоли
Fig. 1. 10-year recurrence-free survival rates according to tumor size

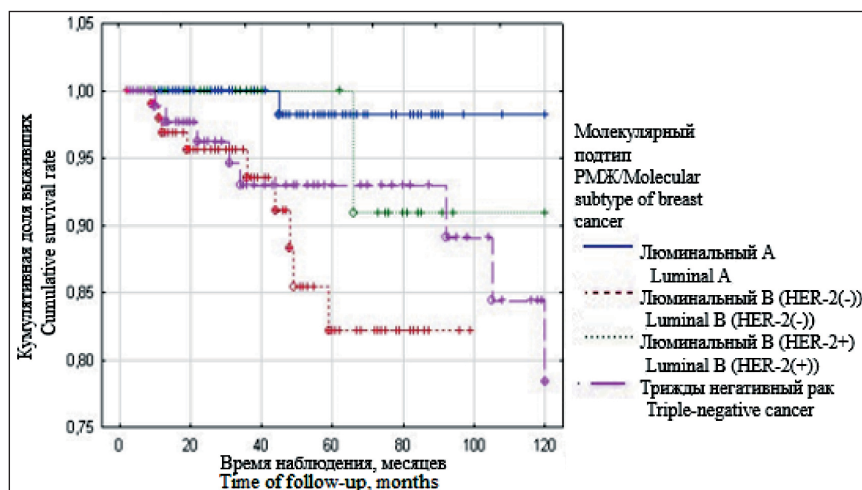


Рис. 2. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярного подтипа опухоли
Fig. 2. 10-year recurrence-free survival rates according to tumor molecular subtype

благоприятном прогнозе при данном гистологическом варианте опухоли по сравнению с другими подтипами. Это связано с тем, что высокая пролиферативная активность и отсутствие рецепторов в ТНР обуславливают резистентность к парциальному облучению и рассматриваются в качестве противопоказания к данному методу лечения [22, 23]. Напротив, кумулятивная доля больных без рецидива с люминальным А подтипом РМЖ составила 98 %, что соответствует результатам крупных рандомизированных исследований [11, 15].

Одним из основных преимуществ нашей работы является то, что она содержит данные о более долгосрочном наблюдении среди исследований, оценивающих эффективность комбинированных методов лечения РМЖ с использованием ИОЛТ. Безусловно, проведенный анализ содержит ряд нерешенных вопросов и ограничений. Одним из

них является невозможность дифференцировать истинные рецидивы из числа всех выявленных случаев полинеоплазии. Следует отметить, что высокая частота рецидивов в зоне проведения ИОЛТ требует дальнейших исследований.

Заключение

Изучение связи отдаленных результатов лечения с клинико-морфологическими параметрами РМЖ показало статистически значимые различия показателей 10-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от размера и молекулярного подтипа опухоли. Высокая безрецидивная выживаемость при люминальном А подтипе РМЖ свидетельствует о том, что для данного контингента больных предлагаемая методика лечения может рассматриваться в качестве метода выбора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М., 2021. 239 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The status of cancer care for the population of Russia in 2020. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
3. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y.; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366(9503): 2087–106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
4. *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; 378(9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.

5. de Boniface J., Szulkin R., Johansson A.L.V. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg.* 2021; 156(7): 628–37. doi: 10.1001/jamasurg.2021.1438.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
7. Faverly D.R., Hendriks J.H., Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer.* 2001; 91(4): 647–59. doi: 10.1002/1097-0142(20010215)91:4<647::aid-cncr1053>3.0.co;2-z.
8. Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C. 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.
9. 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., Wårlam-Rodenhuis C.C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(22): 3259–65. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4991.
10. 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; 56(5): 979–90. doi: 10.1002/1097-0142(19850901)56:5<979::aid-cncr2820560502>3.0.co;2-n.
11. Vaidya J.S., Bulsara M., Saunders C., Flyger H., Tobias J.S., Corica T., Massarut S., Wenz F., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Le Blanc-Onfroy M., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McCready D., Hoefler R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Baum M., Joseph D. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6(7): 1123. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0249. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2020; 6(7): 1123.
12. Sedlmayer F., Reitsamer R., Wenz F., Sperk E., Fussl C., Kaiser J., Ziegler I., Zehentmayr F., Deutschmann H., Kopp P., Fastner G. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 23. doi: 10.1186/s13014-016-0749-9.
13. Pilar A., Gupta M., Ghosh Laskar S., Laskar S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedicalscience.* 2017; 11: 750. doi: 10.3332/ecancer.2017.750.
14. Fisher B., Anderson S.J. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(10): 1051; author reply 1052. doi: 10.1056/NEJMc076272.
15. Orecchia R., Veronesi U., Maisonneuve P., Galimberti V.E., Lazari R., Veronesi P., Jereczek-Fossa B.A., Cattani F., Sangalli C., Luini A., Caldarella P., Venturino M., Sances D., Zurrada S., Viale G., Leonardi M.C., Intra M. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 597–608. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2.
16. Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Alvarado M., Bernstein M., Massarut S., Saunders C., Sperk E., Wenz F., Tobias J.S.; TARGIT-A investigators. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: powerful evidence to change practice. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 187–8. doi: 10.1038/s41571-021-00471-7.
17. Sasieni P.D., Sawyer E.J. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer – insufficient evidence to change practice. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(12): 723–4. doi: 10.1038/s41571-020-00444-2.
18. Sasieni P.D., Sawyer E.J. Reply to ‘Intraoperative radiotherapy for breast cancer: powerful evidence to change practice’. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 188–9. doi: 10.1038/s41571-021-00472-6.
19. Piroth M.D., Strnad V., Krug D., Fastner G., Baumann R., Combs S.E., Duma M.N., Dunst J., Feyer P., Fietkau R., Haase W., Harms W., Hehr T., Sedlmayer F., Souchon R., Budach W. Long-Term Results of the TARGIT-A Trial: More Questions than Answers. *Breast Care (Basel).* 2022; 17(1): 81–4. doi: 10.1159/000515386.
20. Fastner G., Reitsamer R., Gaisberger C., Hitzl W., Urbanski B., Murawa D., Matuschek C., Budach W., Ciabattini A., Reiland J., Molnar M., Vidali C., Schumacher C., Sedlmayer F., On Behalf Of The Hiob Trialist Group. Hypofractionated Whole Breast Irradiation and Boost-IOERT in Early Stage Breast Cancer (HIOB): First Clinical Results of a Prospective Multicenter Trial (NCT01343459). *Cancers (Basel).* 2022; 14(6): 1396. doi: 10.3390/cancers14061396.
21. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G., Morra A., Lazzari R., Dell’Acqua V., Ferrari A., Rotmensz N., Sangalli C., Luini A., Veronesi U., Orecchia R. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiation Oncol.* 2013; 106(1): 21–7. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.018.
22. Garrido-Castro A.C., Lin N.U., Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov.* 2019; 9(2): 176–98. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177.
23. Kulcenty K., Piotrowski I., Wróblewska J.P., Wasiewicz J., Suchorska A.W.M. The Composition of Surgical Wound Fluids from Breast Cancer Patients is Affected by Intraoperative Radiotherapy Treatment and Depends on the Molecular Subtype of Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2019; 12(1): 11. doi: 10.3390/cancers12010011.

Поступила/Received 05.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 29.03.2023

Принята к публикации/Accepted 12.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

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

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

Вострикова Мария Александровна, ординатор отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Иванова Анастасия Григорьевна, студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович: разработка концепции научной работы, написание статьи, обзор публикаций по теме.

Усынн Евгений Анатольевич: рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное и техническое редактирование.

Дорошенко Артем Васильевич: написание статьи, техническое редактирование.

Кондакова Ирина Викторовна: анализ научной работы, редактирование окончательного варианта статьи.

Гарбуков Евгений Юрьевич: сбор и обработка материала.

Середа Елена Евгеньевна: анализ научной работы, рецензирование, статистическая обработка.

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

Вострикова Мария Александровна: анализ литературных данных.

Иванова Анастасия Григорьевна: сбор и обработка материала.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Госзадания № 075-01184-22-04 для НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

Mariya A. Vostrikova, MD, Resident, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia G. Ivanova, Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Nursultan A. Alaichiev: study conception and design, writing of the manuscript, overview of the previously published works on a topic.

Evgeniy A. Usynin: manuscript review, critical revision for important intellectual content, scientific and technical editing.

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

Irina V. Kondakova: study analysis, editing of the final version of the manuscript.

Evgeniy Yu. Garbukov: data collection and analysis.

Elena E. Sereda: study analysis, manuscript review, statistical analysis.

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

Mariya A. Vostrikova: literature review, study analyses.

Anastasia G. Ivanova: data collection and analysis.

Funding

The work was carried out within the framework of the State Task № 075-01184-22-04 for the Research Institute of Oncology of Tomsk National Research Medical Center.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.