Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЯГАНОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

«Методические и клинические вопросы использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у больных раком молочной железы»

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Новиков Сергей Николаевич

Санкт-Петербург 2026 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15

1.1. Эпидемиология и общие вопросы лучевой терапии в послеоперационном лечении рака молочной железы 15

1.2 Косметические результаты лучевой терапии 28

1.3 Дозиметрические аспекты интерстициальной брахитерапии 35

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43

2.1 Общее представление о группе больных, включенных в исследование 43

2.2 Характеристика группы пациентов для оценки локального контроля 45

2.3 Характеристика группы пациентов для оценки косметического результата и психосоциального благополучия 48

2.4 Характеристика группы пациентов для оценки технических аспектов проведения ВДБТ 53

2.5 Статическая обработка данных 62

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 63

3.1 Результаты сравнительного анализа показателей локального контроля 63

3.1.1 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и возрастом больных РМЖ 64

3.1.2 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и биологическим подтипом РМЖ 65

3.1.3 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и степенью дифференцировки опухоли у больных РМЖ. 70

3.1.4 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и расстоянием до хирургического края резекции у больных РМЖ 75

3.2 Результаты сравнительного анализа косметических результатов 76

3.3 Результаты дозиметрического анализа 80

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 90

ВЫВОДЫ 101

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 103

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ 103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 104

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний женского населения. По данным различных мировых, в том числе российских источников, РМЖ составляет 12-30% от всех новых случаев новообразований у женщин [9, 19, 37]. Популяризация скрининговых программ РМЖ с целью выявления его на более ранних стадиях позволяет использовать менее агрессивные подходы в лечении. Комплексная терапия РМЖ включает лекарственный, хирургический и лучевой методы лечения. Хирургическое лечение на сегодняшний день является основным методом терапии РМЖ и имеет отчетливую тенденцию к деэскалации: от мастэктомии (МЭ) до органосохраняющих операций (ОСО), и от аксиллярной лимфодиссекции до биопсии сигнального лимфатического узла (БСЛУ) [38, 53, 58, 92].

Стандартом лучевой терапии (ЛТ) в лечении РМЖ после органосохраняющей операции является облучение оставшейся ткани молочной железы и, при наличии показаний, лимфатических узлов. На сегодняшний день применяются как классический режим фракционирования дозы – разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 46-50 Гр пять дней в неделю, так и гипофракционные режимы – РОД 2,66-2,67 Гр до физической СОД 40-42,5 Гр.

В крупном метаанализе Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), в который было включено 36 исследований, рассматривались различные методы локального лечения больных РМЖ [28]. Данное исследование показало сопоставимые показатели локального контроля у больных после ОСО с последующей ЛТ и МЭ – 7% и 6% соответственно. Кроме того, у больных с пораженными лимфатическими узлами после МЭ риск возникновения локального рецидива составил 23%, а последующая ЛТ снизила его до 6%.

Однако, проблема локального контроля остается "зоной повышенного интереса" онкологов, поскольку было выявлено, что большинство рецидивов возникает непосредственно в проекции ложа удаленной опухоли молочной железы

(ЛУОМЖ). Установлено, что подведение дополнительной дозы к ЛУОМЖ («boost») показывает достоверное снижение показателей локальных рецидивов (ЛР) [15, 72, 88]. В то же время, к сожалению, до настоящего времени крайне немногочисленны исследования, посвященные сравнительному анализу эффективности подведения дополнительной дозы на ЛУОМЖ с помощью различных методов облучения – дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в режиме электронов или фотонов и брахитерапии источником высокой мощности дозы (ВДБТ). Вместе с тем, проведение дополнительного облучения ЛУОМЖ приводит к достоверному увеличению частоты выраженного фиброза молочной железы с 1,8% до 5,2% [15]. При этом, различия в частоте формирования постлучевого фиброза после дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью различных методов лучевого лечения также мало исследованы.

В связи с этим актуальным является проведение исследования, направленного на сравнительную оценку эффективности брахитерапии источником высокой мощности дозы и дистанционной лучевой терапии в качестве метода дополнительного облучения ложа удалённой опухоли молочной железы. Не менее важной представляется необходимость детального изучения практических аспектов внутритканевой брахитерапии, в частности, определения оптимальной техники введения интрастатов, влияющей на дозиметрические характеристики и клинические исходы.

Степень разработанности темы исследования

Опубликованные в 2015 г. результаты 20-ти летнего наблюдения за женщинами, получившими «boost», показали достоверное снижение ЛР в ипсилатеральной молочной железе до 12% в сравнении с 16,4% в группе, где «boost» не проводился ($p < 0{,}0001$) [Bartelink H., и соавт., 2015]. Данное исследование подтверждает необходимость дополнительного облучения ЛУОМЖ для некоторых групп пациенток. Однако, вопрос об оптимальном способе подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ на сегодняшний день остается дискутабельным.

Публикации, посвященные сравнительному анализу методик проведения «boost» немногочисленны, а их результаты вызывают ряд вопросов. Данные одного из крупнейших исследований, посвященных проблеме дополнительного облучения ЛУОМЖ показали, что частота ЛР составила 2,5%, при проведении дополнительного облучения ложа с помощью ВДБТ, 4,7% - с помощью ДЛТ в режиме электронов, 4,0% - в режиме фотонов [Poortmans P., и соавт., 2004]. В исследовании Kindts I. и соавт. частота ЛР в группе ВДБТ составила 2,3%, при применении пучка электронов - 3,2%, при использовании фотонов - 4,1% [Kindts I., и соавт., 2019]. Таким образом, количественные результаты исследований демонстрируют практически двухкратное снижение количества ЛР в группе ВДБТ, но, как указывают авторы, в обоих исследованиях различия не были статистически значимыми.

Большое внимание уделяется влиянию способа подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ на косметические результаты. На сегодняшний день существует большое количество методик, которые позволяют провести анализ косметических результатов как врачом-онкологом, так и самим пациентом: Гарвардская шкала оценки, программное обеспечение BCCT.core, анкета для пациентов BREAST-Q, программы PINK! Coach, DiGA и др. В крупных рандомизированных исследованиях имеются данные об увеличении частоты фиброзов в ткани молочной железы практически в 2 раза при проведении «boost» [Bartelink H., и соавт., 2015]. В систематическом обзоре 2024 г. были проанализированы косметические результаты лечения у женщин, которым ЛТ проводилась с помощью различных методик: ВДБТ, ДЛТ, ВББТ, ИОЛТ. Авторы сделали заключение о том, что ВДБТ ассоциировалось с наименьшим риском развития жирового некроза в облученной молочной железе [Ning J. и соавт. 2024]. В большинстве работ косметический результат оценивается медицинским персоналом [Okabe A. и соавт., 2025; Gunster J.L.B. и соавт. 2024]. В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, анализирующие удовлетворенность женщин косметическим результатом после облучения всей молочной железы с последующим дополнительным облучением ЛУОМЖ с помощью различных методик подведения

дозы, а опыт использования ВДБТ для этих целей практически отсутствует. Основной задачей представленного исследования является проведение сравнительного анализа косметических результатов, полученных после ОСО больных РМЖ, которым выполнялась послеоперационная ДЛТ с дополнительным облучением ЛУОМЖ с помощью ВДБТ или ДЛТ в режиме электронов.

Кроме того, остаются малоизученными технические аспекты проведения ВДБТ. Ряд авторов описывает использование пластиковых игл-интрастатов, тогда как другие отдают предпочтение стальным иглам. [Bitter S.M. и соавт. 2016; Strnad V. и соавт. 2018; Cozzi S и соавт. 2022]. Причины выбора того или иного материала, как правило, не анализируются, можно предположить, что этот выбор диктуется особенностями оснащения конкретного медицинского учреждения. К сожалению, до настоящего времени не проведен сравнительный анализ данных о преимуществах и недостатках при применении пластиковых или стальных игл-интрастатов. Также нуждаются в уточнении особенности распределения дозы при использовании различного расстояния (10 мм или 15 мм) между интрастатами.

Цель исследования

Оценка отдаленных результатов использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} в качестве метода дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у больных раком молочной железы.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ 5-летнего локального контроля у больных раком молочной железы после дополнительного облучения ложа опухоли с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} или дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.
2. Оценить 5-летние косметические результаты лечения и психосоциального состояния больных после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} или дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.

3. Провести сравнительный анализ дозиметрических планов при использовании различных методик внутритканевой брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192}: с помощью пластиковых и металлических игл-интрастатов и расстоянием 10 или 15 мм между ними.

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ частоты локальных рецидивов у больных РМЖ с различным риском возникновения локальных рецидивов после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.

Осуществлен сравнительный анализ косметических результатов и психосоциального благополучия у женщин после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.

Впервые проведен сравнительный анализ различных способов проведения внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} с использованием различных игл-интрастатов с расстоянием между ними 10 и 15 мм. Определена оптимальная методика установки катетеров, обеспечивающая наиболее эффективное покрытие мишени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в проведении сравнительного анализа клинической эффективности брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов при подведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли. Полученные данные, демонстрирующие отсутствие статистически значимых различий в 5-летнем локальном контроле, косметических результатах и психосоциальном благополучии пациенток, вносят важный вклад в теоретическое обоснование безопасности и эффективности проведения дополнительного

облучения ЛУОМЖ с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192}.

Практическая значимость работы состоит в следующем:

1. Результаты проведенного исследования предоставляют врачам-онкологам доказательную базу для выбора метода проведения «boost», подтверждая, что брахитерапия источниками высокой мощности дозы Ir^{192} является полноценной альтернативой дистанционным методикам без ущерба для локального контроля и косметических результатов, а также качества жизни пациенток при значительном сокращении длительности лечения.

2. Разработаны и обоснованы практические рекомендации для оптимизации процедуры брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192}. Установлено, что использование расстояния между интрастатами в 15 мм позволяет достичь более полного покрытия мишени (показатель D90 >105%), а правильный подбор материала игл и геометрии их введения напрямую влияет на равномерность дозного распределения. Это позволяет стандартизировать методику, повышая ее эффективность и безопасность в рутинной клинической практике.

Методология и методы исследования

Методологической основной диссертационной работы является анализ клинических и дозиметрических результатов подведения дополнительной дозы на ЛУОМЖ с помощью ВДБТ или дистанционного облучения в режиме электронов. Материалом для проведения ретроспективного когортного анализа стала база данных пациенток отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Настоящее ретроспективное исследование включает данные 657 больных с гистологически подтвержденным РМЖ после органосохраняющего лечения и лучевой терапии на весь объем молочной железы и, при наличии показаний, зон лимфооттока. В зависимости от методики подведения дополнительной дозы, больные разделены на 2 группы: в группу 1 было включено 405 (61,6%) больных, которым «boost» проводился с помощью ВДБТ; в группу 2 -

252 (38,4%) пациентки, которым «boost» выполнялся с помощью ДЛТ в режиме электронов. Далее подгруппы были сформированы в зависимости от наличия информации, соответствующей каждой задаче.

На первом этапе был проведен анализ 5-летних показателей локального контроля. Из 657 пациенток, включенных в исследование, 562 больным комплексное лечение проводилось в период с 2016 по 2019 г.г. Информация о 5-летнем локальном статусе была известна у 485 больных. Из них 247 (50,9%) женщинам дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ВДБТ источником Ir^{192}, 238 (49,1%) пациенткам – в режиме электронов. Далее выполнялся поиск взаимосвязи между риском возникновения рецидива и рядом неблагоприятных клинических факторов.

На втором этапе выполнялся анализ косметических результатов лечения. Было предложено пройти опрос 562 больным, которым лучевое лечение осуществлялось в период с 2016 по 2019 г.г. Опрос проводился в соответствии с модулями русскоязычной версии анкеты Breast-Q. Из них в 358 (63,7%) случаях были получены ответы на все вопросы анкеты. Первую группу составили 192 (53,6%) пациентки, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ выполнялось с помощью ВДБТ, вторую группу – 166 (46,4%) больных, которым дополнительное облучение осуществлялось с помощью электронов. Полученные данные были обработаны, проведён сравнительный анализ между группами.

На третьем этапе выполнялся анализ дозиметрических планов облучения. Для этого в планирующей системе были отсмотрены дозиметрические планы 405 пациенток, которым после основного этапа лучевого лечения было проведено дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ источником Ir^{192} в период с 2016 г. по 2023 г. Из общей группы в 14 (3,5%) случаях дозиметрические планы не удалось извлечь из архива. Таким образом, в анализ включён 391 (96,5%) дозиметрический план. В зависимости от способа подведения дополнительной дозы все женщины были разделены на 3 группы: I группу составили 137 (35,1%) пациенток, которым ВДБТ выполнялась с помощью пластиковых игл-интрастатов с расстоянием между ними 10 мм; II группу – 173

(44,2%) женщины, которым ВДБТ осуществлялась пластиковыми иглами-интрастатами, с расстоянием между ними 15 мм; в III группу - 81 (20,7%) больная, которым процедура выполнялась с помощью металлических игл-интрастатов с расстоянием между ними в 15 мм.

Проведена статистическая обработка полученных данных, на основании которой сформулированы выводы. Результаты исследования систематизированы и обобщены, что позволило разработать практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано отсутствие достоверных различий в показателях локального контроля у больных, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.

2. Результаты самооценки косметического результата и психосоциального благополучия при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов указывают на сопоставимо высокие показатели удовлетворенности больных проведенным лечением в обеих группах.

3. Сравнительный анализ дозиметрических планов показал, что увеличение расстояния между интерстициальными катетерами с 10 до 15 мм обеспечивает более полное покрытие мишени предписанной дозой, а применение металлических интрастатов с расстоянием 15 мм гарантирует достижение оптимальной равномерности распределения дозы в мишени (индекса неоднородности) по сравнению с пластиковыми аналогами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки (657 пациентов), соответствием используемых методов поставленным задачам, применением необходимых методов статистического анализа данных. Основные выводы и результаты были обсуждены на заседании научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2023–2025 годах.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на различных научно-практических конференциях и форумах: IX Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2023» (г. Санкт-Петербург, 3 – 8 июля 2023 г.); VII Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» (г. Москва, 15-16 февраля 2024 г.); онлайн-конференция «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (6 декабря 2024 год); онлайн-конференция «Рак молочной железы – современные возможности лучевой терапии» (4 марта 2025 год); научно-практическая межрегиональная конференция «Северное Приладожье-2026: современные векторы онкологии и радиотерапии» (г. Санкт-Петербург, 20 марта 2026 г.).

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделения радиотерапии и научного отдела радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт о внедрении от 30.06.2026 г.).

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. На этапе планирования автор принимала участие в определении темы исследования, ее целей, задач, разработке дизайна исследования. Следующий этап, выполненный соискателем лично, стал анализ отечественной и зарубежной научной литературы для изучения актуальности проводимого исследования. Автор диссертационной работы самостоятельно проводила набор базы данных больных для последующего анализа, принимала непосредственное участие в установке интерстициальных катетеров, создании дозиметрических планов и лечении пациенток с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} на аппарате MicroSelectron HDR. Проводила конформную дистанционную лучевую терапию в режиме фотонов и электронов на линейном ускорителе с различной энергией (6 МэВ, 9 МэВ, 12 МэВ, 15 МэВ, 18 МэВ). Личный вклад автора также заключается в обобщении и интерпретации полученных данных, подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на всероссийских и международных научно-практических мероприятиях. Также автор сформулировала обоснованные выводы и предложила практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорта научной специализации

Диссертационная работа «Методические и клинические вопросы использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у больных раком молочной железы», ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п. 7, 9 ,10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах, включает в себя 7 таблиц и 32 рисунка. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Список литературы состоит из 100 источников, в том числе 11 отечественных и 89 иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и общие вопросы лучевой терапии в послеоперационном лечении рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространённым онкологическим заболеванием среди женского населения в мире. Согласно информации Международного Агентства по Изучению Рака (International Agency for Research on Cancer), полученной из базы данных Глобальной онкологической обсерватории (GLOBOCAN), в 2022 г. РМЖ составил 23,8% от всех случаев злокачественных образований среди женщин, а в 2024 г. было диагностировано 24,3% новых случаев заболевания. По частоте встречаемости, РМЖ уступает лишь раку легкого [19, 37, 86].

В Российской Федерации на конец 2025 года под диспансерным наблюдением врачей-онкологов состояло более 4 млн человек с онкологическими заболеваниями, из которых 20,9% составляли пациентки с РМЖ [8]. Всего за 2025 год было зарегистрировано 86 705 новых случаев РМЖ, что составило 12,7 % от общего числа впервые выявленных злокачественных новообразований. Примечательно, что в большинстве случаев РМЖ диагностируется на ранних стадиях: I-II – 76,2%, III-IV – 23,2%; в 0,5% случаев стадия заболевания не установлена [8]. Сравнение с данными 2013 г. (I–II стадии - 66,7%, III–IV - 31,9%) и 2023 г. (I–II стадии - 75,2%, III–IV - 24,4%) показывает, что за последнее десятилетие в структуре заболеваемости РМЖ наблюдается четкая тенденция к увеличению доли случаев, диагностированных на ранних стадиях [7, 9].

С начала XX века мастэктомия (МЭ) являлась «золотым стандартом» в хирургическом лечении РМЖ и не утратила своего значения до настоящего времени. Однако для локализованных форм РМЖ уже в конце XX века сформировалась тенденция к деэскалации объема оперативного вмешательства. В 1979 году Fisher B. сообщил, что, хотя радикальная МЭ и улучшает локальный контроль, она не влияет на частоту возникновения регионарных метастазов и, следовательно, на общую выживаемость [39]. Это ключевое наблюдение привело к пониманию того, что объем хирургического вмешательства не является

определяющим фактором для системного контроля над заболеванием. Таким образом, необходимость тотального удаления молочной железы была поставлена под сомнение, особенно у больных ранними стадиями РМЖ. Кроме того, значительная частота послеоперационных осложнений (свыше 60%), таких как лимфоцеле, инфекции, синдром замороженного плеча и другие, послужили стимулом для активного поиска и внедрения в клиническую практику менее инвазивных подходов в хирургии – разработок органосохраняющих операций (ОСО) при лечении больных РМЖ. Это позволяет сохранить объем и внешний вид молочной железы у пациенток, больных РМЖ, что, безусловно, соответствует растущим требованиям к эстетическим результатам лечения.

В исследовании NSABP B-06, инициированном Fisher B. и соавт. в 1970–1980-х годах, были проанализированы результаты лечения 1851 больной РМЖ I–II стадии [38]. Все пациентки были разделены на три группы: первую составили 589 женщин, которым была выполнена радикальная МЭ; 634 пациенткам второй группы проведена только ОСО; и у 628 больных третьей группы выполнялась ОСО с последующей лучевой терапией (ЛТ). Распределение по возрасту, размеру опухоли и статусу регионарных лимфатических узлов было однородным. При 20-летнем наблюдении все три группы показали равнозначную выживаемость без прогрессирования (p=0,26) и общую выживаемость (p=0,57). Частота локальных рецидивов в группе пациенток, перенесших только ОСО, составила 39,2%, что достоверно превышало показатель в группе ОСО+ЛТ - 14,3% (p <0,001). Таким образом, было установлено, что ЛТ является обязательным компонентом органосохраняющего лечения, необходимым для снижения риска локорегионарного рецидива.

Ключевая роль послеоперационной ЛТ в достижении локального контроля была подтверждена результатами метаанализа группы по исследованию раннего рака молочной железы (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group - EBCTCG), опубликованного в 2006 году [28]. Авторами были проанализированы данные 78 рандомизированных клинических исследований, 10 из которых касались изучения общей и безрецидивной выживаемости больных после ОСО с последующей ЛТ и

без неё. Результаты анализа показали, что добавление ЛТ к ОСО обеспечивает абсолютное снижение пятилетнего риска локального рецидива на 19% (с 26% до 7%; p <0,00001). У пациенток после МЭ с лимфаденэктомией исходный риск локального рецидива без ЛТ был существенно ниже и составлял 6%, а применение ЛТ способствовало его снижению ещё на 4% (p=0,0002). При этом во всех рассмотренных работах столь значимое улучшение локального контроля не сопровождалось статистически достоверным повышением общей выживаемости.

Учитывая убедительные данные об отсутствии различий в общей выживаемости между МЭ и ОСО в ранних исследованиях, примечательными оказались результаты метаанализа Kiran K. Rajan и соавт. (2024) [74]. В этой работе были проанализированы 35 исследований с участием более 900 тыс. пациенток с ранним РМЖ и проведено сравнение выживаемости после ОСО с ЛТ и МЭ с ЛТ или без нее. Авторы пришли к выводу, что комбинация ОСО с ЛТ ассоциирована с более высокой общей выживаемостью по сравнению с МЭ, причем это преимущество сохраняется для молодых пациенток и женщин с трижды негативным подтипом опухоли (p <0,001).

Несмотря на ряд исследований, демонстрирующих сопоставимые показатели локального контроля и выживаемости после МЭ и ОСО с последующей ЛТ, данные, полученные в других работах, носят противоречивый характер, что обусловило необходимость поиска причин более высокого риска локального рецидива [10].

Так, в исследовании Veronesi U. и соавт. (2002) был проведен сравнительный анализ 20-летних результатов лечения 701 пациентки с РМЖ [92]. Радикальная МЭ по Холстеду была выполнена 349 женщинам, а 352 пациенткам проведена ОСО с последующей ЛТ. Авторы выявили достоверно более высокую частоту локальных рецидивов в ипсилатеральной молочной железе в группе ОСО с ЛТ: показатель составил 8,8%, тогда как после МЭ он не превышал 2,3% (p <0,001). Одним из ключевых факторов, объясняющих эти различия, стало обнаружение опухолевых клеток в окружающей ткани на расстоянии до 2 см и более от первичного очага - области, которая обычно не удаляется в рамках

стандартного объема ОСО. Именно наличием остаточной опухолевой ткани за пределами зоны резекции исследователи и объясняют существенные различия в частоте рецидивов. При этом более 30% рецидивов в группе ОСО с ЛТ были классифицированы как истинные, что дополнительно подтверждает данное предположение.

Идея о наличии диссеминации опухолевых клеток в ткани железы на различном расстоянии от первичной опухоли была озвучена Holland R. (1990) и соавт. [48]. Авторы проанализировали результаты тщательного патоморфологического исследования тканей молочной железы, удаленной в связи с наличием РМЖ. В работу было включено 214 больных, которым была выполнена радикальная МЭ. Ключевым результатом стало выявление опухолевых клеток на расстоянии до 2 см от первичной опухоли в 40–60% случаев.

В связи с этим ложе удаленной опухоли молочной железы (ЛУОМЖ) становится ключевым объектом внимания после выполнения ОСО.

В исследовании Poortmans P. и соавт. (2004) были проанализированы данные более 2 тыс. женщин, которым была выполнена ОСО с последующей ЛТ. Согласно 5-летним результатам наблюдения, 48% локальных рецидивов возникали в проекции ложа первичной опухоли, 9% - в рубце, 28% - в других квадрантах молочной железы и 14% носили диффузный характер [72].

Touboul E. и соавт. (1990) проанализировали 5-летние результаты локального контроля у 528 больных РМЖ, получивших аналогичный объем лечения. В 48% случаев локальный рецидив был выявлен в ложе удаленной опухоли (ЛУОМЖ), в 41% - в другом квадранте, и в 11% наблюдений рецидив диагностирован одновременно в ЛУОМЖ и другом квадранте. В 84,5% случаев гистологический тип первичной и рецидивной опухоли совпадал [88].

Это послужило обоснованием для подведения дополнительной дозы облучения на ЛУОМЖ как зону повышенного риска рецидивирования, с целью снижения частоты локальных рецидивов. По этой причине в 1990-х гг. было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование EORTC 22881-10882, посвященное изучению эффективности подведения дополнительной дозы

на ЛУОМЖ [14, 15]. Всего в исследование включили более 5 тыс. больных РМЖ T1-2N0-1M0 (I–II стадии). Всем пациенткам выполнили ОСО и аксиллярную хирургию по показаниям. На следующем этапе все больные получили дистанционную ЛТ на всю молочную железу в режиме классического фракционирования - разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр (25 фракций). После первого этапа лучевого лечения пациентки были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. В первой группе проведено дополнительное облучение ЛУОМЖ («boost») до СОД 16 Гр, во второй - дополнительное облучение не выполнялось. «Boost» осуществлялся с помощью ДЛТ (пучком электронов или фотонов) либо брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192}. Частота локальных рецидивов была достоверно ниже в группе с дополнительным облучением ЛУОМЖ (10,2%) чем в группе без него (6,2%; $p<0,0001$) через 10 лет наблюдения [14]. Аналогичная тенденция наблюдалась и спустя 20 лет наблюдения за пациентками: количество локальных рецидивов в группе «boost» составило 12,0%, в группе без него - 16,4% ($p<0,0001$) [15]. При этом статистически значимых различий в показателях общей выживаемости не обнаружено ($p=0,323$). Таким образом, авторы приходят к выводу, что дополнительное облучение ЛУОМЖ достоверно повышает локальный контроль. Именно поэтому на сегодняшний день данный метод является обязательным компонентом ЛТ после ОСО у больных РМЖ.

Для оценки влияния дополнительного облучения ЛУОМЖ на локальный контроль после ОСО и ЛТ на всю молочную железу Kindts I. и соавт. (2017) был проведен метаанализ 5 крупных рандомизированных клинических исследований [51]. Всего были оценены результаты лечения более 8 тыс. больных РМЖ с различными стадиями заболевания. Облучение всей ткани молочной железы выполнялось с использованием различных режимов фракционирования: СОД от 45 до 50 Гр за 20-25 фракций. При проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ режимы также различались: СОД от 10 до 16 Гр за 1–5 фракций. Результаты анализа показали, что «boost» достоверно снижает риск развития локального рецидива ($p <0,00001$) по сравнению со стандартным курсом ЛТ без

дополнительного облучения ЛУОМЖ. Принимая во внимание, что проведение ОСО с последующей ЛТ обеспечивает сопоставимые показатели общей выживаемости и высокие показатели локального контроля в сравнении с МЭ, следующий вопрос, который встал перед радиотерапевтами, касался вопроса целесообразности проведения «boost» всем больным, которым выполнялась ОСО, или необходимости выделения группы пациенток с максимальной пользой от дополнительной дозы на ЛУОМЖ.

В исследовании EORTC 22881-10882 (2015) частота локальных рецидивов составила 11,6% у женщин моложе 40 лет, 5,9% - в возрасте 41-50 лет, 2,9% -в возрасте 51–60 лет и 3% - у пациенток старше 60 лет [15]. В метаанализе EBCTCG (2005) было отмечено, что у молодых женщин риск развития локального рецидива был практически в 2 раза выше, чем у пожилых [28]. При этом лучевая терапия после ОСО обеспечивала снижение частоты локальных рецидивов у женщин моложе 50 лет на 22%, тогда как после МЭ - лишь на 18% (p=0,00002). В группе больных 50-59 лет снижение составило 16% после ОСО с ЛТ и 18% после МЭ с ЛТ. Помимо молодых пациенток, ЛТ играла важную роль в улучшении локального контроля также у больных с поражением регионарных лимфатических узлов и размерами первичной опухоли Т2–Т4 (более 2 см).

В исследовании Voogd A.C. и соавт. (2001) были проанализированы данные 1772 женщин: 879 пациенткам выполнена ОСО, 893 - МЭ [93]. Всем больным проведена адъювантная ЛТ в стандартном режиме до СОД 50 Гр за 25 фракций с последующим дополнительным облучением ЛУОМЖ (дистанционная ЛТ пучком электронов). Результаты показали, что у женщин моложе 35 лет риск развития рецидива после ОСО более чем в 9 раз превышал аналогичный риск у пациенток старше 60 лет. Другими значимыми факторами риска локального рецидива после ОСО являлись наличие внутрипротокового компонента (EIC), повышавшего вероятность рецидива в 2,52 раза, а также сосудистая инвазия, ассоциированная с повышенным риском рецидива в обеих группах (p <0,01).

В 2002 году сотрудники радиотерапевтического отделения Венского университета представили результаты анализа взаимосвязи между клинико-

патологическими характеристиками первичной опухоли и частотой локальных рецидивов [75]. Авторы проанализировали данные 410 пациенток с РМЖ, перенесших комплексное лечение в зависимости от стадии заболевания. Локальный рецидив в течение 10 лет наблюдения был диагностирован у 3,9% больных. Среднее время до его возникновения составило 66,3 месяца (10-158 месяцев). Выявлено достоверное увеличение частоты рецидивов у женщин моложе 40 лет (8%) по сравнению с пациентками старшей возрастной группы - 3% (p=0,018). В то же время значимой связи между риском локального рецидива и такими факторами, как размер опухоли, степень дифференцировки (G2/G3) или ширина «свободного» края резекции, обнаружено не было.

В 2024 г. были опубликованы результаты исследования DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group) IMN2, изначально посвященного изучению влияния лучевой терапии на область интрамаммарных лимфатических узлов на показатели общей выживаемости [62]. Позднее авторы представили результаты «post-hoc» анализа, оценивавшего локальный контроль в подгруппе из 2430 женщин, перенесших ОСО с подмышечной лимфодиссекцией [63]. Всем пациенткам проводилось облучение всей молочной железы и, при наличии показаний, зон регионарного лимфооттока до СОД 48–50 Гр за 24–25 фракций. Частота локальных рецидивов в течение 10 лет в группе больных, получивших дополнительное облучение ЛУОМЖ, составила 3,3% (95%; ДИ 2,5-4,2), тогда как в группе без дополнительного облучения - 8,3% (95%; ДИ 4,5-13,5). Таким образом, результаты «post-hoc» анализа ставят под сомнение устоявшееся мнение о необходимости дополнительного облучения ЛУОМЖ лишь у молодых пациенток и демонстрируют значимое снижение риска локального рецидива также в возрастной группе старше 49 лет.

Вопрос о взаимосвязи ширины «чистого» края резекции и вероятности возникновения локальных рецидивов длительное время находится в центре внимания радиотерапевтов и хирургов. Согласно мнению некоторых специалистов, расстояние менее 2 мм до края резекции при протоковом раке in situ ассоциировано с повышением частоты рецидивов и является показанием для выполнения

ререзекции [54, 94]. Вместе с тем анализ накопленных клинических данных позволил экспертам Американского общества радиационной онкологии утверждать, что только наличие опухолевых клеток непосредственно в крае резекции достоверно связано с повышением риска локальных рецидивов, который увеличивался почти в два раза при инвазивном РМЖ [57]. В то же время при отрицательном крае резекции расстояние до края существенно не влияло на показатели локального контроля.

Еще одним важным результатом «post-hoc» анализа данных исследования DBCG IMN2 (2025) стало установление положительной взаимосвязи между риском локального рецидива и биологической агрессивностью РМЖ, а также степенью дифференцировки первичной опухоли [63]. Примечательно, что у пациенток моложе 50 лет с эстроген-положительными (ER+) и HER2-отрицательными опухолями были зарегистрированы наименьшие показатели локальных рецидивов: 1,4% (95% ДИ 0,5–3,4) и 2,2% (95% ДИ 0,9–4,4) через 5 и 10 лет наблюдения соответственно. Авторы исследования полагают, что в данной подгруппе отказ от дополнительного облучения ЛУОМЖ может быть клинически обоснованным, несмотря на молодой возраст пациенток. Напротив, статистически значимое повышение частоты локальных рецидивов наблюдалось у женщин моложе 40 лет при наличии четырех и более метастатически измененных лимфатических узлов, ER-негативного статуса и степени злокачественности G3. Этот рост был отмечен даже на фоне применения «boost» в сравнительно высокой дозе - 16 Гр, разделенной на 8 фракций. Кроме того, авторы сочли необходимым увеличивать подводимую дозу при близком крае резекции (менее 2 мм), что позволяет рассматривать данный морфологический критерий как независимый фактор риска локального рецидива.

Влияние молодого возраста на показатели локального контроля изучено в исследовании Bosma S. и соавт. (2024) [18]. В проспективное исследование «Young boost» были включены 2421 пациентка с ранним РМЖ (pT1-2, pN0-2a) в возрасте ≤ 50 лет. Всем больным выполнена ОСО с последующей дистанционной ЛТ на всю молочную железу и дополнительным облучением ЛУОМЖ в соответствии с

показаниями. Далее пациентки были распределены в две группы в зависимости от дозы «boost»: 26 Гр (группа ВДБТ) и 16 Гр (стандартная группа). Через 10 лет наблюдения в группе 26 Гр зарегистрировано достоверно меньшее число локальных рецидивов по сравнению с группой 16 Гр - 2,8% против 4,4% (p=0,032). Однако улучшение локального контроля на фоне более высокой дозы сопровождалось статистически значимым ухудшением косметических результатов и повышением частоты фиброза (48% против 27%). Таким образом, хотя необходимость интенсивного локального лечения у молодых пациенток не вызывает сомнений, целесообразность увеличения дозы дополнительного облучения ЛУОМЖ выше 20 Гр остается дискуссионной из-за высокого риска отдаленных осложнений.

Обобщающим результатом многочисленных исследований стали клинические рекомендации Европейского общества радиотерапевтов и онкологов (GEC-ESTRO), опубликованные в 2022 году [71]. В их основе лежит крупный систематический обзор литературы, выполненный с целью формализации показаний к дополнительному облучению ЛУОМЖ. По итогам анализа предложена стратификация пациентов на три категории риска развития локального рецидива на основании совокупности клинико-патологических факторов.

К категории низкого риска отнесены пациентки, соответствующие следующим критериям: возраст старше 50 лет; унифокальные и уницентрические опухоли размером менее 3 см; «чистый» край резекции (более 2 мм); отсутствие обширного внутрипротокового компонента и лимфоваскулярной инвазии; отсутствие метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов (подтвержденное биопсией сторожевого лимфоузла или подмышечной лимфодиссекцией); люминальный молекулярный подтип опухоли. Согласно выводам авторов, проведение дополнительного облучения ЛУОМЖ у данной категории пациенток не имеет значимой клинической пользы в отношении локального контроля.

В категорию промежуточного риска включены пациентки моложе 40 лет при отсутствии факторов высокого риска (близкий край резекции (<2 мм), размер

опухоли >3 см, обширный внутрипротоковый компонент, лимфоваскулярная инвазия, поражение подмышечных лимфоузлов, мультицентрический/мультифокальный рост, тройной негативный подтип, наличие резидуальной опухоли после неоадъювантной терапии); все пациентки в возрасте от 40 до 50 лет; женщины 50 лет и старше при наличии одного или более из перечисленных выше факторов риска. Для данной категории эксперты рекомендуют рассмотреть проведение дополнительного облучения ЛУОМЖ до эквивалентных СОД 10–16 Гр (РОД 2 Гр за 5–8 фракций).

К группе высокого риска отнесены пациентки с положительным краем резекции (вне зависимости от возраста), а также женщины в возрасте ≤ 40 лет при наличии хотя бы одного из следующих факторов: близкий край резекции (<2 мм), обширный внутрипротоковый компонент, тройной негативный фенотип. Для данной категории больных рекомендовано рассмотреть эскалацию дополнительной дозы выше эквивалентной СОД 16 Гр. В опубликованном обзоре рабочей группы по гинекологической онкологии (Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie - AGO) по диагностике и лечению РМЖ упоминается, что дополнительное облучение ЛУОМЖ показано пациенткам в пременопаузе или при наличии факторов риска [67]. Детальная стратификация факторов риска в документе не приводится.

Несмотря на некоторые различия в показаниях к дополнительному облучению ЛУОМЖ, его необходимость не вызывает сомнений. При этом однозначного взгляда на то, насколько широко его следует применять, в настоящее время не существует. Дискуссионными остаются и вопросы сравнительной эффективности и переносимости различных технологий проведения «boost».

В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) и Минздрава РФ по лечению РМЖ регламентируются различные варианты подведения дополнительной дозы облучения: с помощью интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), дистанционной лучевой терапии (фотонами или электронами), а также брахитерапии с источниками высокой мощности дозы (ВДБТ). Выбор способа определяется лечащим врачом.

В 2024 г. были опубликованы результаты систематического обзора, выполненного группой китайских исследователей, в котором сравнивались различные методики подведения дозы при ускоренном частичном облучении молочной железы (УЧОМЖ) [64]. Для оценки их эффективности проанализированы данные о лечении более 7 тыс. женщин из 51 исследования. Основной целью являлось сравнение влияния на частоту локальных рецидивов четырех методик подведения дозы: 3D-конформной ЛТ (7 исследований), брахитерапии источником высокой мощности дозы (ВДБТ) (23 исследования), внутритканевой 64ной брахитерапии (ВББТ) (9 исследований) и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) (12 исследований). Согласно полученным результатам, наиболее высокие показатели локального контроля наблюдались у женщин, получавших лечение методом ВДБТ и 3D-конформной ЛТ, наиболее низкие - в группе ВББТ.

Применение ИОЛТ в качестве единственного метода ЛТ в адъювантном режиме также не продемонстрировало однозначных преимуществ. Согласно данным рандомизированного исследования Vaidya J.S. и соавт., опубликованного в 2023 г., пятилетняя частота локальных рецидивов составила 2,11% в группе ИОЛТ против 0,95% в группе стандартной дистанционной ЛТ на всю молочную железу [90]. Выявленная разница не достигла статистической значимости. Экспертная группа по раку молочной железы Немецкого общества радиационной онкологии (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie; DEGRO) в своем комментарии указала на ряд методологических замечаний к данному исследованию, что нашло отражение в названии публикации - «Больше вопросов, чем ответов» [70]. Среди основных претензий специалисты отмечают изменение первичной конечной точки в ходе исследования и отсутствие стратифицированного анализа с учетом известных факторов риска локального рецидива.

Согласно данным исследования ELIOT (2022), частота локальных рецидивов в ипсилатеральной молочной железе оказалась статистически значимо выше в группе ИОЛТ в режиме электронов: 11% против 2% в группе пациенток,

получивших стандартное облучение всего объема железы (p <0,0001) [66]. Полученные результаты, наряду с данными других исследований, свидетельствуют о том, что метод ИОЛТ в настоящее время не может рассматриваться как стандартный клинический подход ввиду недостаточной эффективности в обеспечении локального контроля [12, 61, 70, 77, 85]. С другой стороны, отдельные авторы указывают на высокую эффективность ИОЛТ в отношении локального контроля и хорошие косметические исходы, при соблюдении ряда правил [23, 61].

Ряд исследований демонстрирует сопоставимую эффективность дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ и дистанционных методик с точки зрения локального контроля. В частности, в исследовании EORTC 22881/10882 (2002) были проанализированы данные 5 тыс. пациенток с ранним РМЖ (T1-2, N0-1, M0), из которых дополнительное облучение ЛУОМЖ получили 2661 женщина [72]. В 1635 случаях «boost» выполнялся с помощью ДЛТ в режиме электронов, в 753 - ДЛТ фотонами, а 225 больным дополнительное облучение проведено методом ВДБТ с использованием источника Ir^{192}. При медиане наблюдения 5,1 года общая частота локальных рецидивов составила 4,3% (95% ДИ 3,8–4,7%). Наименьшая частота рецидивов отмечена в группе ВДБТ (2,5%), несколько выше - при выполнении ДЛТ с помощью фотонов (4,0%), максимальная - в группе ДЛТ с помощью пучка электронов (4,8%). При этом статистический анализ не выявил достоверных различий между методиками. Исследование EORTC 22881/10882 по праву считается основополагающим в обосновании необходимости дополнительного облучения ЛУОМЖ и до настоящего времени сохраняет свое значение для клинической практики.

В исследовании бельгийских авторов Verhoeven K. и соавт. (2015) был проведен ретроспективный анализ лечения 1353 пациенток с инвазивным РМЖ [91]. Всем больным выполнена ОСО с последующей адъювантной ЛТ на всю молочную железу и, при наличии показаний, на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования. Выбор метода дополнительного облучения ложа опухоли определялся глубиной его расположения. В 1052 случаях дополнительное облучение ЛУОМЖ выполнялось с помощью ДЛТ в режиме

электронов, в 76 - ЛТ фотонами, а в 225 - методом ВДБТ с использованием источника Ir^{192}. При медиане наблюдения 8,8 лет локальные рецидивы выявлены в 2% случаев: 2,5% - в группе ДЛТ в режиме электронов, 1,3% - в группе ДЛТ в режиме фотонов и 0,7% - в группе ВДБТ. Авторы отмечают тенденцию к улучшению локального контроля при использовании ВДБТ, однако различия между методиками оказались статистически недостоверными.

В исследовании Kindts I. и соавт. (2019) представлены результаты сравнительного анализа эффективности различных методов подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ [52]. Авторами не выявлено существенных различий в показателях 10-летнего локального контроля: он был достигнут у 97,9% пациенток в группах ДЛТ и у 97,6% - в группе ВДБТ.

Проведение дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью 3D-конформной ЛТ (пучком электронов или фотонов) является наиболее доступной методикой для радиотерапевтических отделений, поскольку не требует дополнительного оборудования. Исторически сложилась практика последовательного подведения «boost» после завершения облучения всего объема молочной железы, что увеличивало общую продолжительность курса в среднем на 5–8 фракций. Развитие технологий фракционирования позволило сократить сроки лечения за счет одномоментного (симультанного) подведения более высокой разовой очаговой дозы на ложе опухоли одновременно с облучением всей железы [33]. Данный подход получил название симультанного интегрированного «boost» (СИБ).

Сравнительный анализ двух методик был выполнен в рамках исследования IMPORT HIGH (2023) [29]. Согласно полученным данным, значимых различий в показателях 5-летнего локального контроля между группами не выявлено. В то же время в группе СИБ зарегистрирована статистически значимо более высокая частота развития выраженного фиброза по сравнению с группой последовательного облучения ($p=0,015$). В настоящее время в профессиональном сообществе отсутствует консенсус относительно долгосрочной безопасности и

клинической эффективности методики СИБ, что нашло отражение в ряде современных публикаций [61, 95, 99, 100].

Таким образом, могут быть выделены основные методы подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ: дистанционная ЛТ (с использованием электронов или фотонов) и ВДБТ. Согласно данным Poortmans P. и соавт. (2004) и Verhoeven K. и соавт. (2015), при применении ВДБТ наблюдалось двукратное снижение частоты локальных рецидивов по сравнению с дистанционными методиками [72, 91]. Однако следует подчеркнуть, что полученные различия не достигли статистической значимости, в связи с чем вопрос о преимуществе ВДБТ перед ДЛТ остается дискуссионным.

Отсутствие единого мнения и противоречивость имеющихся данных послужили основанием для проведения собственного анализа, целью которого стало определение возможных различий в клинических исходах при использовании ДЛТ (в режиме электронов) и ВДБТ для дополнительного облучения ЛУОМЖ на нашем клиническом материале.

1.2 Косметические результаты лучевой терапии

Повышение интереса к деэскалации хирургического лечения РМЖ во многом обусловлено растущими требованиями пациенток, особенно молодого возраста, к эстетическому результату терапии.

В 1999 г. Sharif K. и соавт. описали различные методики объективной и субъективной оценки косметических результатов у пациенток после комплексного лечения РМЖ [81]:

- экспертная оценка (врачом-онкологом, радиотерапевтом, хирургом или медицинской сестрой) или группой экспертов;
- анализ фотографий молочной железы;
- объективная оценка, включающая измерение и анализ различных изменений, таких как размер и симметрия груди, длины рубца или объем

послеоперационного фиброза, вызывающего ретракцию или смещение соска;

- самооценка пациентки.

Одними из первых систематическую оценку косметических результатов при лечении РМЖ без хирургического вмешательства провели Harris J.R. и соавт. (1979) [47]. В этой же работе авторами была предложена и впервые применена стандартизированная качественная шкала, известная как Гарвардская. В ее основе лежит сравнительный анализ внешнего вида облученной и контралатеральной здоровой молочной железы с последующим присвоением оценки по четырехбалльной системе (где 1 балл соответствует результату «плохо», а 4 балла - «отлично»).

Одним из шагов на пути к объективизации оценки стала разработка специализированного программного обеспечения (ПО) BCCT.core (Breast Cancer Conservative Treatment Cosmetic results) (2007) [25]. Данное ПО позволяет автоматизировать процесс, проводя анализ цифровых фотографий пациенток в соответствии с заданными алгоритмическими параметрами. Однако применение этой технологии накладывает ряд технических требований: необходимость получения стандартизированных фотографий в нескольких проекциях, их надлежащего цифрового качества, а также наличия совместимых операционных систем, что ограничивает его повсеместное внедрение в клиническую практику.

Необходимо также отметить, что по данным ряда исследований результаты оценки, полученные с помощью ПО BCCT.core, могут отличаться от оценки лечащего врача или субъективного восприятия пациентки. Так, в исследовании Gunster J.L.B. и соавт. (2024) косметический результат оценивался по трем независимым направлениям [46]. Согласно врачебной оценке, доля хороших и отличных результатов через 5 лет наблюдения составила 93–95% в зависимости от примененной методики лечения, преимущественно Гарвардской шкалы. В то же время объективная оценка с помощью ПО BCCT.core выявила лишь 77-90% хороших и отличных результатов. Кроме того, прямое сопоставление данных с

оценкой удовлетворенности пациенток, которая в данной работе проводилась по 10-балльной шкале, оказалось невозможным из-за различий в методах измерения.

Проблема методологических расхождений была рассмотрена в более позднем исследовании Okabe A. и соавт. (2025) [65]. В работе оценивались косметические результаты у 135 пациенток с РМЖ, из которых 99 была проведена ЛТ на весь объем молочной железы, а 36 - парциальная ЛТ. Клиническая оценка врачей выявила незначительное снижение косметических показателей (менее 15%) в обеих группах. В то же время объективный анализ с помощью BCCT.core зафиксировал статистически значимое ухудшение косметического результата (на 27,3%) в группе, где больным проводили облучение всего объема молочной железы. Причины такого почти двукратного расхождения авторами не объяснены, а субъективная оценка самих пациенток в исследовании не учитывалась.

Таким образом, выявленные ограничения и систематические расхождения с оценками экспертов и пациенток ставят под сомнение статус BCCT.core как единственного стандарта оценки. Данное ПО, безусловно, является полезным аналитическим инструментом, однако не может служить заменой комплексному клиническому заключению при оценке косметических результатов у пациенток с РМЖ.

Несмотря на безусловную диагностическую ценность оценки косметических результатов, проводимой сторонними экспертами, она далеко не всегда коррелирует с субъективным восприятием пациентки, которое, в свою очередь, рассматривается в качестве ключевого критерия эффективности проведенной терапии. Достижение высокого уровня психосоциальной и эмоциональной адаптации представляет собой одну из центральных задач мультидисциплинарной команды на всех этапах комплексного лечения. Именно фокус на качестве жизни и психологическом состоянии пациенток, перенёсших РМЖ, стимулировал разработку и внедрение специализированных цифровых инструментов поддержки, таких как мобильные приложения PINK!Coach и

сертифицированные медицинские продукты класса DiGA, предназначенные для скрининга симптомов депрессии и оказания психологической помощи [97].

Для субъективной оценки косметического результата, качества жизни, связанного с психосоциальной адаптацией после проведенного комплексного лечения, используются специальные опросники. Наиболее часто используется опросник BREAST-Q Version 2.0, разработанный Pusic и соавт. (2022) в Memorial Sloan Kettering Cancer University of British Columbia в 2009 году [60]. При анализе литературы было отмечено, что наибольшей популярностью данный опросник пользуется у хирургов и применяется у больных после онкопластических эстетических операций на молочных железах [5, 60, 73]. Однако публикации, описывающие его использование у пациенток после проведения лучевой терапии, остаются немногочисленными, что обосновывает актуальность его применения в рамках настоящего исследования. Для больных, которым выполнялась мастэктомия, реконструктивно-пластические операции, органосохраняющие операции и ЛТ, были разработаны ситуационно адаптированные модули. Пациенткам необходимо ответить на предложенные вопросы до и после лечения; в последующем полученные результаты сравниваются. При этом каждый модуль может использоваться независимо от других.

Однако методология оценки, основанная на сравнительном анализе анкет «до» и «после», сталкивается с важной проблемой - неполным возвратом данных (non-response bias). Как продемонстрировали Ng S. и соавт., (2026) доля пациенток, заполняющих опросники по оценке качества жизни (PRO), может существенно снижаться со временем: с 99,5% на исходном этапе до 81,4% на 5-м году наблюдения в одной из исследуемых когорт [61]. Анализ причин показал, что пропуск ответов статистически значимо ассоциирован с наличием у пациенток умеренной или тяжелой депрессии/тревожности на момент начала исследования, а также с такими факторами, как курение, этническая принадлежность, социально-экономическая депривация и семейное положение. Кроме того, была выявлена тенденция к персистенции отказа от ответов на вопросы определённых модулей (например, о сексуальной функции) на всех этапах наблюдения. Данные

результаты указывают на то, что выборка для проспективных исследований с использованием опросников должна изначально иметь достаточный размер, чтобы обеспечить необходимую статистическую мощность итогового анализа даже с учетом неизбежного отсева части пациенток по клиническим и социально-демографическим причинам.

В исследованиях, где исходная оценка качества жизни пациенток отсутствует, в качестве контрольных могут быть использованы нормативные показатели. Такие значения были получены в ходе крупного исследования 2017 года, включившего 1201 женщину без РМЖ в анамнезе и без предшествующих оперативных вмешательств на молочных железах [59]. С применением валидированных модулей опросника BREAST-Q авторами были определены усредненные баллы по ключевым доменам качества жизни: удовлетворенность внешним видом молочных желез - 58 баллов, психосоциальное благополучие - 71 балл, сексуальное благополучие - 56 баллов, физическое благополучие - 93 балла.

Bartelink H. и соавт. обобщили данные исследований, в которых проведение «boost» сопровождалось неудовлетворительными косметическими результатами, а также в последующем затрудняло интерпретацию диагностических методов. Следует отметить, что характерная для того времени дополнительная доза на ложе опухоли 20 Гр и более в настоящее время не применяется. Это послужило основанием для инициации оценки косметических результатов у больных, включённых в вышеупомянутое многоцентровое исследование EORTC 22881/10882 (2015), где максимальная доза при облучении ЛУОМЖ не превышала 16 Гр [15]. Авторы сообщают об увеличении частоты умеренного или тяжелого фиброза с 13,2% до 28,1% при проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ. Помимо «boost» авторами был выделен ряд факторов, ухудшающих косметический результат лечения: расположение первичной опухоли в нижних квадрантах молочной железы, объем удаленной ткани во время хирургического лечения, инфекция молочной железы и/или гематома, а также размер первичной опухоли (cT2 и более).

Негативное влияние высоких доз, подводимых на ЛУОМЖ, на косметические результаты продемонстрировали Brouwers P.J.A.M. и соавт. (2018) в рамках крупного исследования «Young boost» [20]. Первую группу больных составили 1211 женщин, которым дополнительная доза на ЛУОМЖ составила 16 Гр, во вторую группу было включено 1210 больных, которым на ЛУОМЖ было подведено 26 Гр. Спустя 4 года после проведенного лечения для оценки косметического результата было доступно 684 фотографии. Умеренный или тяжелый фиброз в области ЛУОМЖ был выявлен у 159 пациенток (19%) в группе, получившей 16 Гр, и у 332 (39%) в группе с дозой 26 Гр (p <0,0001). Тяжелый фиброз в зоне ЛУОМЖ был выявлен у 25 (3%) и 89 (11%) пациенток в группах 16 Гр и 26 Гр соответственно (p <0,0001). Примечательно, что косметический результат лечения не зависел от степени выраженности фиброза в молочной железе. В то же время, Díaz-Gavela A.A. и соавт. (2024) обнаружили влияние объема молочной железы на риск острого радиодерматита, фиброза, боли и отека [33]. В то же время, Thomsen M. и соавт. (2022) отмечают, что выраженность фиброза в первую очередь повышается с увеличением объёма не самой молочной железы, а облученной ткани [87].

Предполагалось, что проведение химиотерапии в неоадъювантном или адъювантном режиме ассоциировано с увеличением токсичности после ЛТ [20]. Однако, как показал анализ De Rose F. и соавт. (2018), объединивший данные 787 пациенток, через 2 года наблюдения все пациентки (100%) продемонстрировали хорошие или отличные результаты по Гарвардской шкале (отличные - 63,5%, хорошие - 36,5%) [31]. При этом частота и степень кожной токсичности были минимальными и значимо не отличались от группы, получавшей только ЛТ. Таким образом, адъювантная химиотерапия не препятствует достижению благоприятных косметических исходов при использовании данной методики облучения.

На пятой конференции Аналитического центра в Ассизи (Assisi Think Tank Meeting; ATTM) (2025) по РМЖ была пересмотрена роль дополнительного облучения ЛУОМЖ у больных с низким риском рецидива [13]. Несмотря на то, что оценки косметических результатов после «boost» остаются противоречивыми,

авторы консенсуса склоняются к мнению, что у ряда пациенток риски неблагоприятных эффектов (фиброза и ухудшения косметических результатов) превышают ограниченную клиническую пользу. Анализ показал, что, хотя «boost» вдвое снижает 10-летний риск местного рецидива, это не приводит к улучшению общей выживаемости. В связи с этим консенсус экспертов рекомендует отказаться от рутинного применения «boost», если ожидаемое снижение рецидива через 10 лет составляет менее 3%. При ожидаемом снижении более 3% показано совместное принятие решений с пациентом с обсуждением всех рисков и преимуществ.

В зарубежной литературе имеются данные о негативных косметических результатах после лечения, особенно при проведении брахитерапии с помощью баллонных раздувающихся катетеров [16, 34]. Dowlatshahi K. и соавт. (2004) сообщают о гиперемии кожи молочной железы после облучения баллонным катетером в 25% случаев, отечности - в 3%, о появлении волдырей на коже в проекции полей облучения - в 8% [34]. У 7 из 112 больных возникли инфекционные осложнения, потребовавшие консервативной антибиотикотерапии. Важным фактором, способствующим ухудшению косметических результатов, авторы отметили расположение катетера на расстоянии 5 мм и ближе от кожи. В одном из таких случаев отмечалось медленно заживающее изъязвление кожи. Также было отмечено, что в течение первых 24 часов после установки баллона все пациентки испытывали дискомфорт различной степени тяжести из-за растяжения груди. Оценка косметического результата проводилась в течение 1-6 месяцев после окончания ЛТ самими больными. На основании Гарвардской шкалы косметический результат был оценен как отличный или хороший в 80% случаев, удовлетворительный - в 15%, плохой - в 5%. Ошибки позиционирования аппликатора в исследовании Trifiletti D.M. и соавт. (2015) встречались почти у четверти пациенток; помимо этого, выявлялись воздушные полости между аппликатором и тканью, что требовало повторной регулировки аппликатора перед планированием и проведением ЛТ [89].

Именно эти технические трудности и осложнения, связанные с баллонными методиками, во многом сформировали первоначальное негативное отношение к

инвазивным способам подведения «boost». Инвазивность процедуры закономерно предполагает риск инфекционных осложнений, наличие рубцов на коже в местах входных и выходных отверстий. Высокая доза, подводимая при ВДБТ при близком расположении интрастатов к коже, может вызывать выраженные лучевые реакции. Также рассматривается возможность увеличения фиброза здоровой ткани железы и появления телеангиэктазий.

В современной литературе описываются два способа проведения ВДБТ: первый характеризуется послеоперационной установкой интерстициальных катетеров; второй - интраоперационной установкой интерстициальных катетеров для проведения последующей ВДБТ.

В уже упоминавшемся систематическом обзоре китайских исследователей также проводился сравнительный анализ косметических результатов и осложнений при различных методиках УЧОМЖ [64]. При сравнительном анализе наилучшие показатели были у женщин в группе 3D-конформной ЛТ, на втором месте - мультикатетерная ВДБТ, наихудший косметический результат выявлен в группе ИОЛТ. Мультикатетерная ВДБТ также характеризовалась самыми низкими показателями инфекционных осложнений и болевого синдрома по сравнению с другими инвазивными методиками.

Несмотря на обширные данные о влиянии «boost» на локальный контроль, исследования, посвященные долгосрочной оценке косметических результатов и психосоциального состояния пациенток после дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ источником Ir^{192}, практически отсутствуют. Восполнение этого пробела является необходимым условием для объективного определения места данной методики в клинической практике с точки зрения ее влияния на качество жизни.

1.3 Дозиметрические аспекты интерстициальной брахитерапии

Первые упоминания о проведении контактной ЛТ датируются 1901 годом, когда супруги Мария и Пьер Кюри передали в больницу в St. Louis Hospital пробирку с Ra^{226} [6, 11]. В дальнейшем, в 1904 году, Р. Аббе осуществил первое

облучение молочной железы, введя в неё трубочки с Ra^{226}. После этого пациентке была проведена МЭ, и выполнено гистологическое исследование, которое не выявило опухолевых клеток в удаленной ткани молочной железы. Это наблюдение стало отправной точкой для дальнейшего изучения возможностей в лечении РМЖ. В 1904 году Hartigan T. J. P. впервые применил аппликацию 80-ти источников Ra^{226} к массивной распадающейся скиррозной опухоли левой молочной железы. В результате был достигнут полный патоморфологический ответ опухоли. Длительное время радиотерапия в лечении РМЖ применялась преимущественно у больных с неоперабельными или рецидивными формами заболевания [6, 83].

Брахитерапия источником высокой мощности дозы (ВДБТ) - это метод контактной и внутритканевой ЛТ с использованием источников излучения с мощностью дозы, превышающей 12 Гр/ч. Процедура выполняется путем установки аппликаторов (интрастатов) непосредственно в проекции опухолевого очага или ложе удаленной опухоли, что обеспечивает точное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к целевому объему в режиме гипофракционирования. Методика базируется на трёх основных принципах: «высокая доза, малый объем, короткое время» с расчётом дозы, эквивалентной облучению с использованием разовой дозы 2 Гр за фракцию 5 раз в неделю.

Радиобиологические аспекты ВДБТ несколько отличаются от привычных используемых при ДЛТ [83]. Сравнительный анализ радиобиологической эффективности различных режимов дозирования традиционно проводится с использованием эквивалентной дозы в 2 Гр за фракцию (EQD2), расчет которой базируется на линейно-квадратичной (LQ) модели. Стандартная LQ-модель адекватно описывает зависимость «доза-эффект» для ДЛТ, однако она не учитывает ключевые физико-биологические аспекты ВДБТ [40, 76]. Главными из них являются:

1. Экстремальная пространственная неоднородность и высокий градиент дозы в целевом объеме.

2. Непрерывный, а не фракционированный, характер дозирования в условиях высокой мощности дозы.

3. Существенное влияние временного фактора (короткая общая продолжительность курса) на процессы репарации ДНК и перераспределения клеток по фазе клеточного цикла.

Также, хорошо известно, что модель не обеспечивает точного расчета для высоких доз за фракцию, так в эксперименте Sheu T. и соавт. (2013) при исследовании применения LQ модели для различных доз, недооценка изоэффективной дозы возникала уже при дозе выше 9 Гр за фракцию. [82]. Следует отметить, что компоненты радиационного повреждения (α и β), используемые в LQ модели, не единственные факторы, влияющие на эффективную дозу. Современные биологические исследования оценивают влияния репаративных возможностей клеточных структур, репопуляции, иммунной реактивации опухоли, микроокружения опухоли и ряда других факторов. [26, 42]. Поэтому пересчёт физической СОД при проведении ВДБТ на эквивалентную стандартному фракционированию, в большинстве случаев является результатом эмпирических исследований [21].

Терапевтическое окно между дозой, необходимой для повышения вероятности контроля опухоли (TCP) и вероятности осложнений со стороны нормальных тканей (NTCP) достаточно узкое, поэтому достижение оптимальных показателей дозового распределения, учитывая гетерогенность дозы, является одной из важнейших задач радиотерапевта [83]. Достижение гомогенности распределения дозы осуществляется путём соблюдения базовых принципов установки интерстициальных катетеров, а также подбора оптимального режима фракционирования с учётом факторов риска развития рецидива.

Основные принципы установки интерстициальных катетеров при проведении ВДБТ были сформулированы в конце XX века и хорошо известны в радиотерапии под названием «Парижская система в интерстициальной лучевой терапии» [69]. Основные принципы «Парижской системы» были опубликованы в 1977 г., где авторы выделили следующие принципы проведения ВДБТ, которые не теряют свою актуальность и на сегодняшний день:

1. Источники (интрастаты) должны быть прямыми и располагаться параллельно относительно друг друга.

2. Расстояние между иглами-интрастатами должно быть равное (не менее 0,5 см, но не более 2,0 см)

3. Линия или плоскость, на которой лежат центральные точки всех интрастатов должны быть под прямым углом к оси каждого интрастата.

4. Распределение источника в интрастате должно быть равномерным во всех используемых катетерах.

5. Распределение интрастатов, полученное в поперечном сечении (центральной плоскости), должно быть либо равносторонним треугольником, либо квадратом.

Усовершенствование технического оснащения вносит свои поправки в некоторые аспекты проведения брахитерапии. В частности, облучение с автоматической загрузкой и позиционированием источников (afterloading), программируемое движение источников с меняющимся временем стояния в отдельных позициях позволяют отказаться от некоторых положений «Парижской системы». Например, от положения о распределении источника в интрастате.

Несмотря на многолетнее использование ВДБТ в клинической практике, до настоящего времени отсутствует единый стандартизированный подход к выполнению данной процедуры. Существуют значительные различия как в технике проведения ВДБТ, так и в методах дозиметрического планирования, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения и унификации методических рекомендаций для данных процедур.

В 2018 году были сформулированы ключевые международные рекомендации по проведению многокатетерной брахитерапии у пациентов, больных РМЖ, регламентирующие её применение как для УЧОМЖ, так и для дополнительного облучения ЛУОМЖ [84]. Данный консенсус был разработан рабочей группой Европейского общества радиотерапии и онкологии (Group of Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology; GEC-ESTRO) совместно с Консультативным комитетом по радиотерапии (Advisory

Committee for Radiation Oncology; ACROP). Для предварительного планирования установки катетеров и проведения процедуры необходимо оценить: данные послеоперационного гистологического и иммуногистохимического заключений, дооперационные и послеоперационные данные инструментальных обследований, сведения о наличии и локализации рентгеноконтрастных клипс. Стандартная процедура заключается в чрескожном введении интрастатов с расположением их в форме квадрата или треугольника. Обязательным является полное покрытие всех послеоперационных меток. Рекомендуемое расстояние между катетерами составляет 12-20 мм, при этом клиническая значимость диапазона (8 мм) остаётся неясной. Для дозиметрического планирования рекомендовано использование методов геометрической оптимизации с целью достижения максимально однородного распределения дозы. Определены рекомендуемые режимы фракционирования в диапазоне 10–20 Гр за 1 - 4 фракции (биологически эквивалентная суммарная доза (BED) для соотношения альфа/бета = 4–5 Гр). Важным требованием к дозиметрическому плану отмечено соблюдение покрытия PTV (90% предписанной дозы, должно охватывать 90% PTV), а также соблюдение соотношения V150 к V100 (индекса неоднородности – ИН) <0,35. Для проведения ВДБТ наиболее подходящими признали режимы: 2 фракций с РОД 4-6 Гр или 3 фракции с РОД 3-5 Гр по 2 раза в сутки с интервалом между фракциями 6 часов. Общее время лечения – 1-2 дня. Так же допустима однократная фракция с РОД 7-10 Гр в зависимости от желаемой эквивалентой дозы к 2 Гр.

Показано, что превышение установленного значения индекса неоднородности дозы может привести к развитию неблагоприятных косметических результатов, а именно – жирового некроза [41, 85]. Данные рекомендации рассчитаны на проведение ВДБТ как с помощью металлических, так и пластиковых игл-интрастатов, однако, преимущества и недостатки каждых из них не представлены. Рекомендуемое расстояние между катетерами должно составлять 12-20 мм. Является ли важным диапазон в 8 мм остается непонятным. В обзоре Cedric X. Yu. (2023) рекомендовано расстояние между катетерами 10-15 мм [98].

В рекомендациях рабочей группы GEC-ESTRO по проведению ВДБТ, обновленных в 2024 году, в качестве основы для установки интерстициальных катетеров сохраняются принципы «Парижской системы» [43]. Подходы к методике проведения ВДБТ изменились незначительно. Согласно данным рекомендациям, равномерное распределение дозы в мишени и минимизация объемов с высокой дозой («горячих зон») достигаются при расположении игл-интрастатов с шагом 12–16 мм, что, в свою очередь, способствует снижению дозовой нагрузки на критические органы. Ключевым параметром для предотвращения гиперпигментации также является расстояние от кожной поверхности до края целевого объема, которое должно составлять менее 10 мм. Авторы описывают использование пластиковых катетеров. González-Hernández L.M. и соавт. (2023) сообщают об использовании металлических катетеров для проведения ВДБТ [44]. Однако, чем обусловлен выбор материала интерстициальных катетеров и расстояние между ними – не сообщается.

Cozzi S, Augugliaro M, и соавт. в опубликованной в 2022 г. обзорной статье также опираются на рекомендации GEC-ESTRO, и определяют как преимущества, так и недостатки ВДБТ [30]. Авторы отмечают высокий градиент дозы при её использовании, что обеспечивает снижение нагрузки на критические структуры, уменьшение развития фиброза на фоне подведения высоких доз к мишени. В то же время, слишком высокие дозы могут спровоцировать развитие острых и поздних лучевых реакций в точке максимальной дозы: выраженной гиперемии кожи и развитие фиброза тяжелой степени.

Согласно рекомендациям руководства Американского общества радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology; ASTRO), опубликованным в 2024 г., объем мишени при проведении ВДБТ также определяется метками, установленными хирургами во время оперативного лечения [80]. Далее для формирования CTV предлагается расширить края оконтуренного ЛУОМЖ до 2,0 см, включая хирургический край резекции (т.е. если край резекции 5 мм, то следует сделать отступ 1,5 см, но не менее 1 см). Отступ от кожи должен составлять 0,5 см, а большая грудная мышца должна быть исключена из объема

облучения. В дальнейшем план оптимизируется следующим образом: 100% объема PTV должно получить ≥90% от предписанной дозы. Приведенные ограничения приняты и Американским обществом брахитерапевтов (American Brachytherapy Society; ABS) [78]. В исследовании Florence (2020) при проведении облучения молочной железы помощью ВДБТ, 100% объема PTV должно было получить ≥95% от предписанной дозы [55].

Важными рекомендациями рабочей группы GEC-ESTRO является работа, посвященная правилам определения ЛУОМЖ [54]. Авторы отметили, что расположение послеоперационных клипс не всегда может совпадать с фактическим его расположением и не всегда могут считаться основным ориентиром ЛУОМЖ. Поэтому был предложен следующий подход к оконтуриванию ЛУОМЖ. На практике расчет клинического объема мишени (CTV) с учетом дополнительного безопасного края должен выполняться следующим образом: из 20 мм вычитается величина хирургического края резекции, свободного от опухоли, и полученное расстояние используется в качестве края для лучевой терапии вокруг послеоперационной полости. Например, если хирургический край резекции составляет 5 мм по переднему направлению и 12 мм по заднему, то края для лучевой терапии будут равны 15 мм и 8 мм соответственно. Однако CTV ограничивается 5 мм в областях, прилежащих к коже, грудной стенке и грудным мышцам. В случае, если хирургический край резекции превышает 20 мм, вместо нулевого края рекомендуется использовать край величиной 5 мм.

Имеются ли различия с точки зрения дозиметрических показателей между ВДБТ и ДЛТ – не менее важный вопрос, который интересует радиотерапевтов. Shahbazian H. И. и соавт. (2020) провели сравнительный анализ дозиметрических показателей при ВДБТ и ДЛТ разными методиками на область ложа опухоли, расположенного на глубине 4 см и более от поверхности кожи [79]. Согласно полученным результатам, ВДБТ характеризуется более гетерогенным покрытием мишени, что может вызвать появление «горячих точек» и способствовать развитию фиброза ткани молочной железы. Вместе с тем, было выявлено значительное снижение нагрузки на ипсилатеральное легкое, ребра и сердце в группе ВДБТ в

сравнении с ДЛТ. Это может привести к снижению риска поздних осложнений, например, ишемической болезни сердца или постлучевого пульмонита. В то же время, снижение нагрузки на кожу обеспечивает высокие косметические результаты.

Повышенное внимание врачей-радиотерапевтов к нагрузке на критические органы вполне оправданно. Существует множество публикаций, сообщающих о развитии постлучевого фиброза в ипсилатеральном лёгком и кардиотоксичности после облучения левой молочной железы [49, 50, 52, 56]

Специалистами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» проведен сравнительный анализ 62 дозиметрических планов, которые были созданы для проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ или ДЛТ [2]. У 38 женщин с левосторонней локализацией опухоли радиационная нагрузка на сердце была в 3 раза ниже при подведении дозы с помощью ВДБТ, чем ДЛТ в режиме электронов (среднее Dmax 13,4% и 36,6% соответственно, p <0,0001). Статистически достоверное снижение дозной нагрузки между двумя методиками наблюдалось и при облучении правосторонней локализации первичной опухоли у 24 больных. Среднее значение Dmax на сердце составило 3,5% в группе ВДБТ и 14,3% при облучении ДЛТ пучком электронов (p <0,0001), на печень – 10,2% и 24,3% соответственно (p <0.005). Нагрузка на ипсилатеральное легкое так же была ниже в группе ВДБТ – 26,8%, в группе ДЛТ пучком электронов – 69,8% (p <0.001). Таким образом, было показано, что метод ВДБТ в качестве дополнительного облучения ЛУОМЖ более безопасен, чем дистанционные методики.

Несмотря на то, что мультикатетерная ВДБТ сегодня признана одним из наиболее точных и безопасных методов подведения «boost» с точки зрения дозиметрических показателей и доступности, единые требования к проведению процедуры окончательно не сформулированы. В частности, остаются неясными технические аспекты установки катетеров, такие как влияние материала игл и расстояния между ними на эффективность и безопасность лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование получило одобрение на заседании локального этического комитета (выписка № 17/216 из протокола заседания № 16 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России от 21.09.2023). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на проведение необходимых лечебно-диагностических процедур.

2.1 Общее представление о группе больных, включенных в исследование

Для проведения настоящего исследования использовались ретроспективные данные 657 женщин с морфологически верифицированным РМЖ cTis-4N0-3M0. Всем пациенткам с 2016 г по 2023 г. была выполнена ОСО с последующей ЛТ на весь объем молочной железы и, при наличии показаний, на зоны регионарного лимфооттока. ЛТ выполнялась в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в режиме «классического» фракционирования дозы с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр, либо в режиме умеренного гипофракционирования дозы – за 15-16 фракций с РОД 2,66-2,67 Гр до СОД эквивалентной 46-49Гр ($\alpha/\beta=3$). На втором этапе лучевого лечения всем женщинам было проведено дополнительное облучение ЛУОМЖ.

В зависимости от методики подведения «boost» все пациентки были разделены на две группы. В 405 (61,6%) наблюдениях облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ВДБТ. Из них в 310 (76,5%) случаях лечение было проведено в период с 2016 по 2019 год, в 95 (23,5%) - в 2020–2023 годах.

Остальным 252 (38,4%) пациенткам облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ДЛТ в режиме электронов в период с 2016 по 2019 год. Далее подгруппы были сформированы в зависимости от наличия информации, соответствующей каждой задаче. Дизайн исследования представлен на Рисунке1.

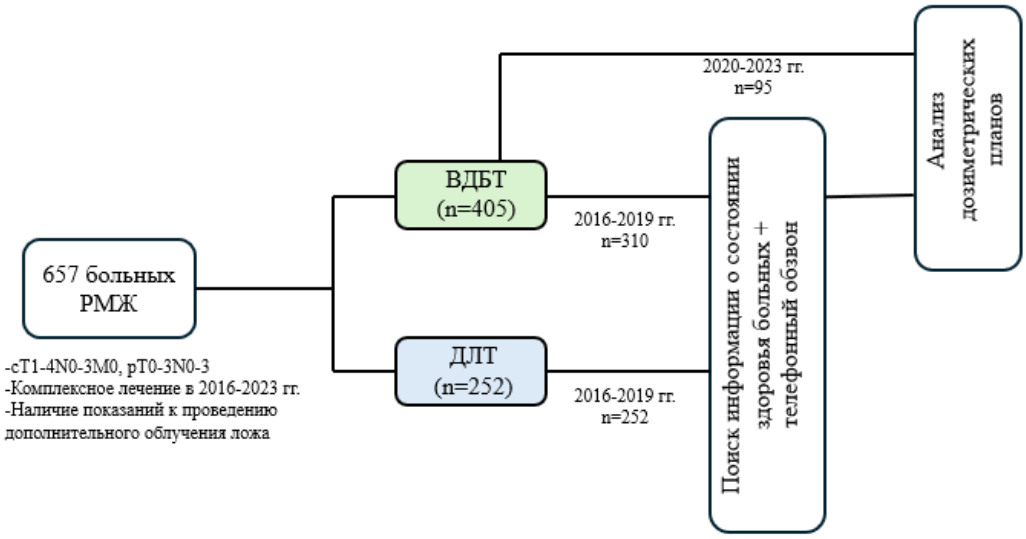


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие морфологически верифицированного РМЖ.
3. Отсутствие отдаленных метастазов (М1)
4. Органосохраняющее лечение с последующей лучевой терапией в 2016-2023 гг.
5. Наличие показаний к дополнительному облучению ЛУОМЖ и его проведение с помощью ВДБТ или ДЛТ в режиме электронов.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Женщины моложе 18 лет;
2. Проведение лучевого лечения по поводу локального или локо-регионарного рецидива РМЖ.
3. Отсутствие установленного диагноза, подтвержденного морфологически
4. Беременность, лактация.

2.2 Характеристика группы пациентов для оценки локального контроля

Для проведения сравнительного анализа показателей локального контроля были проанализированы данные 562 больных, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось в период с 2016 по 2019 г с помощью ВДБТ или ДЛТ в режиме электронов. Информация о локальном статусе больных была получена из медицинской системы "Виста-МЕД" ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова". Из 310 пациенток группы ВДБТ данные о 5-летнем локальном контроле имелись у 247 (79,6%), из 252 пациенток группы ДЛТ в режиме электронов - у 238 (94,4%). Таким образом, для оценки локального контроля были проанализированы данные 485 больных.

Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 51,4±10,2 г. (26-80 лет): в группе ВДБТ - 51,9±9,7 г. (30-79 г.), в группе ДЛТ пучком электронов – 50,8±10,7 г. (26-80 г.). По возрастному параметру группы были сопоставимы (p = 0,392).

Среднее время наблюдения за больными после выполнения ВДБТ в качестве метода облучения ЛУОМЖ составило 81 мес. (медиана - 83 мес.; 60-99 мес.), после облучения ЛУОМЖ с помощью ДЛТ в режиме электронов – 66,8 мес. (медиана – 64 мес.; 60-101 мес.). Клинико-морфологические характеристики больных, получивших дополнительное облучение ЛУОМЖ с помощью ВДБТ или ДЛТ в режиме электронов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-морфологические характеристики пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли молочной железы проводилось с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов

Показатель	Способ подведения дозы		p
	ВДБТ n=247; n (%)	Электроны n=238; n (%)	
Возраст			0,392*
>50 лет	151 (61,1%)	125 (52,5%)	
<50 лет	96 (38,8%)	113 (47,5%)	
Клиническая стадия			**0,022****
is	2 (0,8%)	3 (1,2%)	
I	125 (50,6%)	92 (38,6%)	
II	102 (41,2%)	126 (52,9%)	
III	17 (6,8%)	16 (6,7%)	
Неизвестно	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
Подтип опухоли			**0,036****
Люминальный А	94 (38,0%)	113 (47,4%)	
Люминальный Б	66 (26,7%)	57 (23,9%)	
ТНРМЖ	53 (21,4%)	36 (15,1%)	
HER2+	13 (5,2%)	11 (4,6%)	

HER2+ Люминальный Б	17 (6,8%)	21 (8,8%)	
Неизвестно	4 (1,6%)	0 (0%)	
Степень дифференцировки			0,485**
G1	27(10,9%)	23 (9,6%)	
G2	127 (51,4%)	128 (53,7%)	
G3	89 (36,0%)	79 (33,1%)	
Неизвестно	4 (1,7%)	8 (3,3%)	
Примечания - * - критерий Манна-Уитни; **- точный критерий Фишера-Фримана-Холтона.			

Все пациентки достигли отметки наблюдения в 60 мес. У большей части женщин в обеих группах заболевание было выявлено на ранних стадиях и были представлены люминальными подтипами РМЖ – 160 (64,7%) случаев в группе ВДБТ и 170 (71,4%) - в группе ДЛТ в режиме электронов. В соответствии с проведенным сравнительным анализом, распределение по молекулярным подтипам в обеих группах различалось (p=0,036), что проявлялось в большей частоте люминального А подтипа в группе ДЛТ в режиме электронов и меньшей частоте трижды негативного РМЖ. Параллельно в группе электронов была значимо выше доля пациентов со стадией II (p=0,022). По степени дифференцировки опухоли группы были сопоставимы (p=0,485).

Выбор СОД при проведении «boost» определялся наличием или отсутствием близкого (менее 2 мм) края резекции у каждой пациентки – до эквивалентных СОД 10-15 Гр.

2.3 Характеристика группы пациентов для оценки косметического результата и психосоциального благополучия

Для оценки косметического результата лечения и психосоциального состояния пациенток после проведенного лечения был проведен опрос 562 женщин с морфологически верифицированным локализованным РМЖ (pT1-3N0-2M0), которым с 2016 г. по 2019 г. проводилось комплексное лечение. Вопросы взяты из русскоязычной версией анкеты BREAST-Q V2.0. Полные ответы на все модули анкеты удалось получить от 358 (53,3%) женщин.

В зависимости от способа подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ все женщины были разделены на 2 группы. Первую группу составили 192 (53,6%) пациентки, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ВДБТ, вторую группу - 166 (46,4%) больных, которым дополнительное облучение осуществлялось с помощью электронов.

Основные клинико-демографические характеристики пациенток представлены в Таблице 2. Обе группы не различались по возрасту: средний возраст больных первой группы составил 52,2±9,4 года (31 – 78 лет), второй – 51,3±10,7 года (26 – 80 лет) (p=0,248). В обеих группах преобладали женщины с ранними стадиями РМЖ I-II стадии: в 178 (92,7%) наблюдениях в группе ВДБТ и 157 (94,6%) - в группе ДЛТ в режиме электронов. В большинстве случаев был диагностирован люминальный HER2-негативный подтип РМЖ – у 125 (65,1%) пациенток первой и 121 (72,8%) - второй группы. Статистически группы были сопоставимы по всем характеристикам.

Таблица 2 - Клинико-морфологические характеристики пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли молочной железы проводилось с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов

Показатель	Способ подведения дозы		p
	ВДБТ n= 192; n (%)	Электроны n= 166; n (%)	
Возраст			0,456*
>50 лет	118 (61,4%)	92 (55,4%)	
<50 лет	74 (38,5%)	74 (44,5%)	
Клиническая стадия			0,657**
is	1 (0,5%)	2 (1,2%)	
I	97 (50,5%)	86 (51,8%)	
II	81 (42,1%)	71 (42,7%)	
III	12 (6,25%)	6 (3,6%)	
Неизвестно	1 (0,5%)	1 (0,6%)	
Подтип опухоли			0,074**
Люминальный А	76 (39,5%)	81 (48,7%)	
Люминальный Б	49 (25,5%)	40 (24,0%)	

ТНРМЖ	43 (22,3%)	21 (12,6%)	
HER2+	11 (5,7%)	8 (4,8%)	
HER2+ Люминальный Б	9 (4,6%)	16 (9,6%)	
Неизвестно	4 (2,0%)	0 (0%)	
Степень дифференцировки			0,583**
G1	22 (11,4%)	18 (10,8%)	
G2	101 (52,6%)	85 (51,2%)	
G3	66 (34,3%)	57 (34,3%)	
Неизвестно	3 (1,6%)	6 (3,6%)	
Примечания - * - t - критерий Стьюдента; **- точный критерий Фишера-Фримана-Холтона.			

В первой группе у 60 (31,3%) из 192 женщин послеоперационное облучение всего объема молочной железы выполнялось в режиме «классического» фракционирования дозы с использованием РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. В оставшихся 132 (68,7%) случаях послеоперационное облучение проводилось в режиме умеренного гипофракционирования дозы – за 15-16 фракций с РОД 2,66-2,67 Гр до СОД, эквивалентной 46-49Гр (α/β=3). Зоны регионарного лимфооттока включались в объем облучения у 70 (36,4%) больных. Во второй группе дополнительное облучение ЛУОМЖ осуществлялось с помощью ДЛТ электронами с энергией 6-18 МэВ. В этой группе режим «классического» фракционирования дозы при облучении всей молочной железы применялся в 54 (32,5%) случаях из 166, умеренного гипофракционирования - в оставшихся 112 (67,5%) наблюдениях. Зоны

регионарного лимфооттока были включены в объем облучения в 57 (34,3%) случаях.

Структура опросника BREAST-Q Version 2.0

Анализировались ответы с оценкой степени выраженности неблагоприятных эффектов после облучения (adverse effects of radiation) и психосоциального благополучия (psychosocial well-being), входящие в модуль по оценке качества жизни.

Для оценки косметического результата каждой женщине предлагалось ответить на 6 вопросов, представленных на Рисунке 2.

BREAST-Q™ - BREAST CANCER CORE CHECKLIST (POSTOPERATIVE) VERSION 2.0: ADVERSE EFFECTS OF RADIATION

Если у Вас было облучение обеих молочных желез, то при ответе на эти вопросы имейте в виду грудь, которая Вас меньше всего устраивает. Насколько сильно за прошедшую неделю Вас беспокоили:

	Совсем нет	Немного	Сильно
a. Кожа облученной груди выглядит иначе (например, слишком темная или слишком светлая)?	1	2	3
b. Метки на коже груди, вызванные облучением (например, небольшие видимые кровеносные сосуды)?	1	2	3
c. Сухая кожа облученной груди?	1	2	3
d. Боль (чувствительность кожи) при прикосновении (при изменении температуры воды, когда Вы моетесь / принимаете душ)?	1	2	3
e. Кожа облученной груди ощущается неестественно толстой (грубой, жесткой) при прикосновении к ней?	1	2	3
f. На коже облученной груди появляется раздражение от одежды, которую Вы носите?	1	2	3

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Инструкции: эти вопросы следует рассматривать как самостоятельные. Таким образом, ответ пациента принимается за балл по каждому пункту.

Рисунок 2 - Модуль по оценке побочных эффектов после лучевой терапии опросника BREAST-Q Version 2.0

На каждый вопрос опрашиваемым было предложено 3 варианта ответа. После получения ответов на все вопросы определялось суммарное количество баллов. Наименьшее количество баллов означал наилучший результат. Для упрощения интерпретации результатов весь диапазон баллов от 6 до 18 был

разделен на 4 группы: от 6 до 8 баллов - результат оценивался «отлично»; от 9 до 11 баллов - «хорошо»; от 12 до 14 баллов - «удовлетворительно»; от 15 до 18 баллов - «неудовлетворительно».

Опросник по оценке психосоциального благополучия состоял из 10 вопросов (Рисунок 3).

BREAST-Q™ – BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0: PSYCHOSOCIAL WELL-BEING

Имея в виду свою грудь или область груди, как часто на прошлой неделе Вы чувствовали себя:

	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Постоянно
a. Уверенно в обществе?	1	2	3	4	5
b. Эмоционально способной заниматься тем, чем хочется?	1	2	3	4	5
c. Эмоционально благополучной?	1	2	3	4	5
d. Равноценной другим женщинами?	1	2	3	4	5
e. Уверенной в себе?	1	2	3	4	5
f. Женственной в своей одежде?	1	2	3	4	5
g. Принимающей свое тело?	1	2	3	4	5
h. Нормальной?	1	2	3	4	5
i. Такой же, как другие женщины?	1	2	3	4	5
j. Привлекательной?	1	2	3	4	5

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Рисунок 3 - Модуль по оценке психосоциального благополучия опросника BREAST-Q Version 2.0

Чем выше балл, тем лучше результат. После подсчёта суммы баллов её нужно было преобразовать по системе RASCHA, которая предусмотрена в опроснике. Затем весь диапазон полученных баллов от 0 до 100 делился на четыре равные части: от 0 до 25 - «неудовлетворительно», от 26 до 50 - «удовлетворительно», от 51 до 75 - «хорошо», и от 76 до 100 - «отлично».

2.4. Характеристика группы пациентов для оценки технических аспектов проведения ВДБТ

Для проведения сравнительного анализа дозиметрических показателей было проанализировано 405 брахитерапевтических планов, созданных в трёхмерной планирующей системе Oncentra Brachy (Elekta, Швеция). В настоящее исследование включен 391 (89,9%) дозиметрический план, остальные 14 (3,4%) не подлежали восстановлению или извлечению из архивных данных.

В соответствии с применяемой методикой брахитерапии сформированы три группы наблюдения. В I группу включено 137 (35,1%) пациенток, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ выполнялось с использованием пластиковых интрастатов с расстоянием между ними 10 мм. Во II группу были включено 173 (44,2%) пациентки, у которых расстояние между интрастатами было увеличено до 15 мм. В III группу была включена 81 (20,7%) пациентка, которым ВДБТ выполнялась с помощью металлических интрастатов с расстоянием между ними 15 мм. Схематично дизайн исследования представлен на Рисунке 4

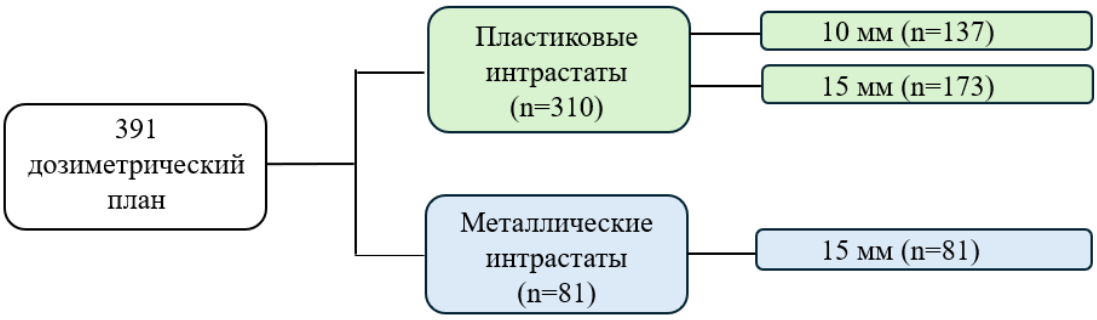


Рисунок 4 - Схема распределения пациентов на группы в зависимости от материала игл-интрастатов и расстояния между ними

При сравнительном анализе дозиметрических планов в качестве основных дозиметрических показателей использовались следующие:

1. D90 (%) - доза (в процентах от предписанной дозы), которую получает 90 % объема мишени (ложа опухоли).

2. V150 (%) - клинический объем мишени (CTV), получающий не менее 150 % запланированной дозы.

3. V100 (%) – объем CTV, получающий не менее 100 % запланированной дозы.

4. Индекс неоднородности (ИН) – индекс, характеризующий неоднородность распределения дозы в запланированном объеме и представляющий собой отношение V150 к V100.

Методы проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ

Выбор методики облучения ЛУОМЖ зависел, в первую очередь, от глубины его расположения. Данный параметр определялся как расстояние от кожного покрова до наиболее глубоко расположенного края внутритканевой метки, установленной хирургами во время операции (Рисунок 5), и оценивался по данным инструментальных исследований, выполненных до начала лучевой терапии (Рисунок 6).



Рисунок 5 - Рентгеноконтрастные метки, установленные в ткани молочной железы

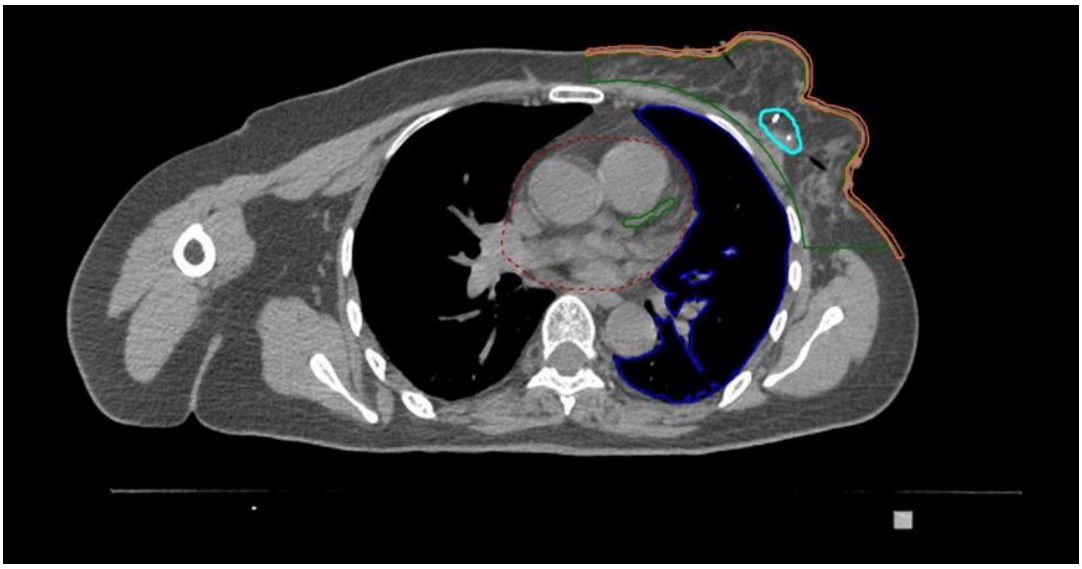


Рисунок 6 - Визуализация рентгеноконтрастных меток в ткани молочной железы с помощью компьютерной томографии

Процедура ВДБТ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнялась при положении пациентки лёжа на столе компьютерного томографа с отведённой вверх рукой (Рисунок 7).

В проекции послеоперационного рубца устанавливалась накожная рентгеноконтрастная метка. Затем проводилось КТ-сканирование для визуализации внутритканевых и накожных меток с целью определения точек входа и выхода интерстициальных катетеров, обработка операционного поля.

Установка интрастатов осуществлялась под общей и местной инфильтрационной анестезией. Местная анестезия проводилась раствором Новокаина 0,25-0,5% или раствором Лидокаина 1% в местах введения и выведения интрастатов.



Рисунок 7 - Положение пациентки во время установки интрастатов для проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли правой молочной железы с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192}

Хирург устанавливал первую иглу-интрастат в проекции накожной метки, после чего выполнялось повторное КТ-сканирование для коррекции траектории введения последующих катетеров. Ранее установка катетеров проводилась с помощью брахитерапевтической решетки. На сегодняшний день она не используется ввиду неудобства оператора. Далее остальные интрастаты позиционировали таким образом, чтобы полностью покрыть все внутритканевые метки и ориентиры, а также 1-2 см окружающих тканей. Обязательным является соблюдение шахматного порядка рядности и заданного расстояния между иглами – 10-15 мм. (Рисунок 8, 9.)

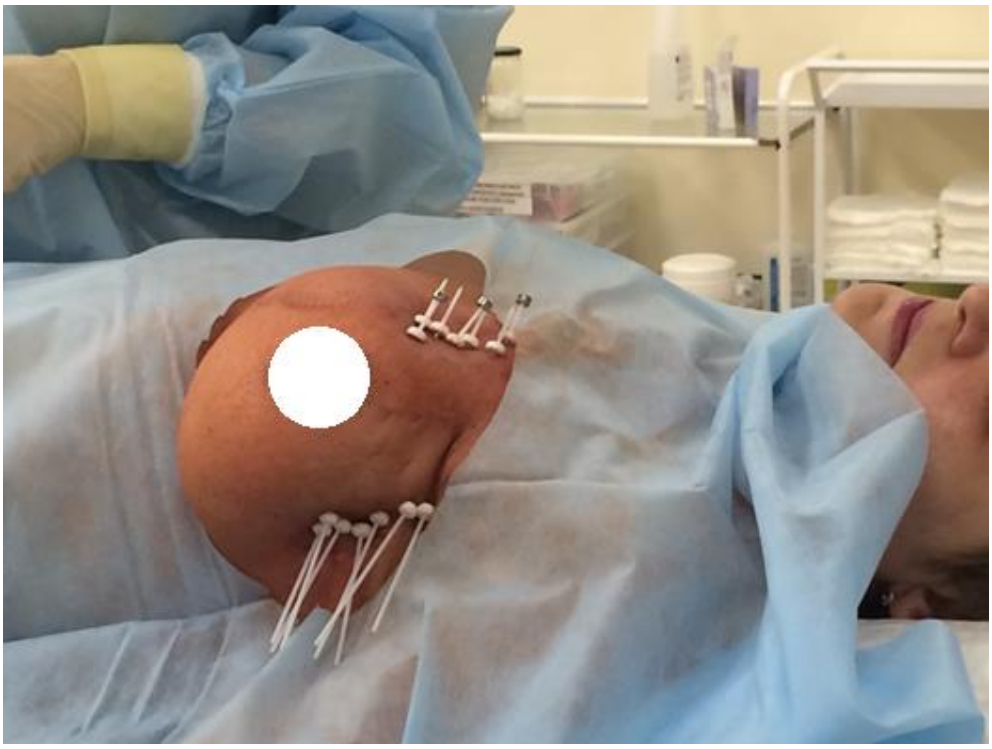


Рисунок 8 - Установка пластиковых игл-интрастатов в шахматном порядке в ткань молочной железы

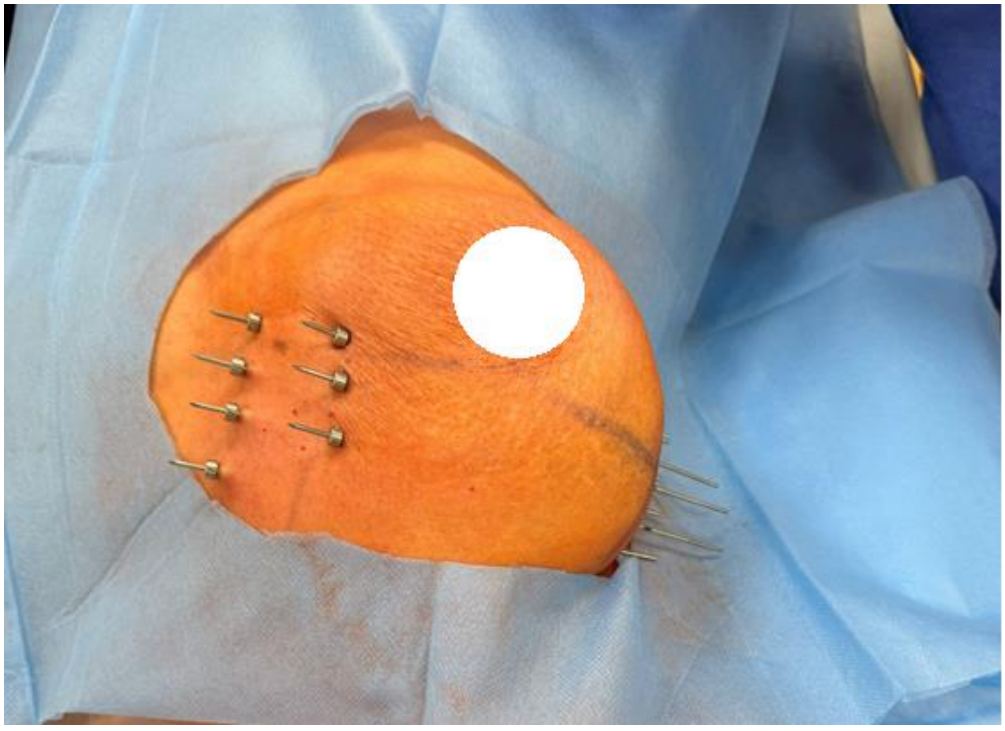


Рисунок 9 - Установка металлических игл-интрастатов в шахматном порядке в ткань молочной железы

При использовании пластиковых интрастатов осуществляется выведение концов введённых игл-интрастатов. Последним этапом установки интерстициальных катетеров является их фиксация с обоих концов с помощью фиксаторов.

После установки последней иглы, выполнялось повторное КТ-сканирование. При недостаточном покрытии области интереса проводилось дополнительное введение катетеров.

Итоговое КТ-сканирование импортировалось в трёхмерную планирующую систему внутритканевой брахитерапии Oncentra Brachy (Elekta, Швеция) для составления индивидуального дозиметрического плана. Оконтуривание ложа опухоли и критических структур (ипсилатерального легкого, кожи, сердца и коронарных сосудов при левосторонней локализации) проводилось в соответствии с рекомендациями RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

Клинический объем облучения (CTV) представлял собой ложе опухоли (GTV) + 10-20 мм. Границы опухолевого ложа определялись внутритканевыми метками, установленными хирургами во время оперативного вмешательства. Согласно рекомендациям Европейского общества радиационных онкологов (ESTRO), дополнительная верификация топографии опухолевого ложа может осуществляться с помощью предоперационных инструментальных методов исследования и послеоперационных маркеров, таких как послеоперационный фиброз, послеоперационная серома (лимфоцеле). Грудная стенка и кожа с подкожно-жировой клетчаткой на глубине не менее 5 мм исключались из объемов CTV. Формирования планируемого объема облучения (PTV) при проведении ВДБТ не осуществлялось ввиду жёсткой фиксации мишени интерстициальными катетерами и минимального риска смещения целевых объемов.

Расчёт дозиметрического плана проводился преимущественно с помощью алгоритма обратного планирования. Геометрическая оптимизация использовалась реже.

Лечение проводилось с помощью брахитерапевтического комплекса MicroSelectron HDR Version 3.0 (Nucletron, Нидерланды) работающего с использованием источника высокой мощности дозы Ir-192 (Рисунок 10). Он представляет собой брахитерапевтический аппарат с автоматической подачей источников Ir^{192} через полые иглы-интрастаты, установленные хирургом в ткань молочной железы. Данный подход получил название «afterloading».

Выбор режима фракционирования при проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ зависел от наличия или отсутствия близкого края резекции.



Рисунок 10 - Аппарат для проведения внутритканевой лучевой терапии MicroSelectron HDR (Nucletron, The Netherlands) Version 3.0

Определение целевых объемов при проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ДЛТ пучком электронов несколько отличается от ВДБТ. Формирование GTV производилось аналогично описанной методике проведения ВДБТ. Оконтуривание CTV осуществлялось по тем же принципам, что и для проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ. Отступ для формирования PTV составлял 10-15 мм. Лечение проводилось на линейном ускорителе электронов Varian TrueBeam/CLINAC IX (Varian Medical Systems, США) с энергией от 6 до 18 МэВ в зависимости от глубины залегания внутритканевых меток. Лечение проводилось в положении пациентки лёжа на

столе линейного ускорителя с помощью фиксирующего устройства Breast-Board с индивидуальными настройками (Рисунок 11).



Рисунок 11 - Положение пациентки на столе линейного ускорителя во время проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли правой молочной железы с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов

Дозиметрический расчёт проводился в планирующей системе Eclipse (Varian Medical Systems, США). Для формирования поля облучения использовались коллиматоры различных размеров: 6х6см, 10х10 см или 10х6см (Рисунок 12, 13).

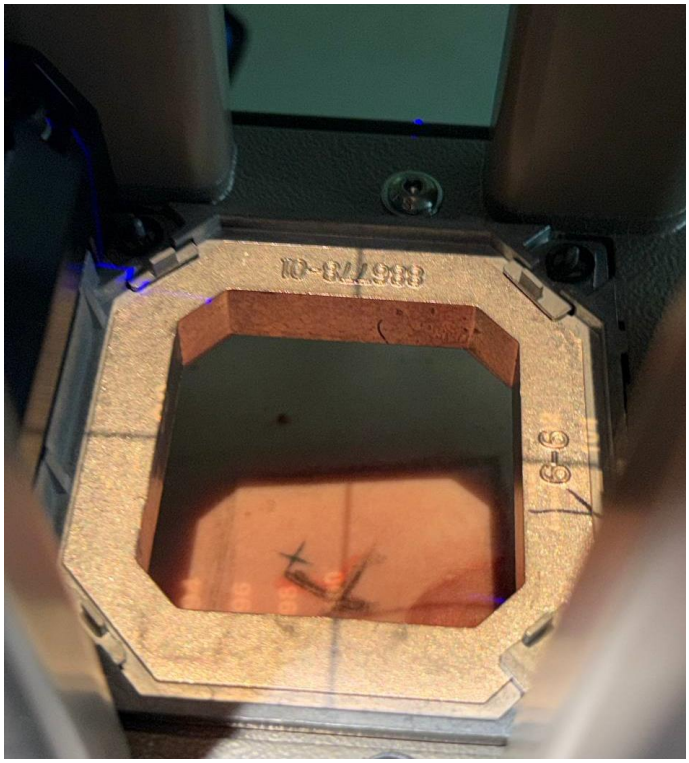


Рисунок 12 - Вид сверху на сформированное поле облучения ложа удаленной опухоли с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов

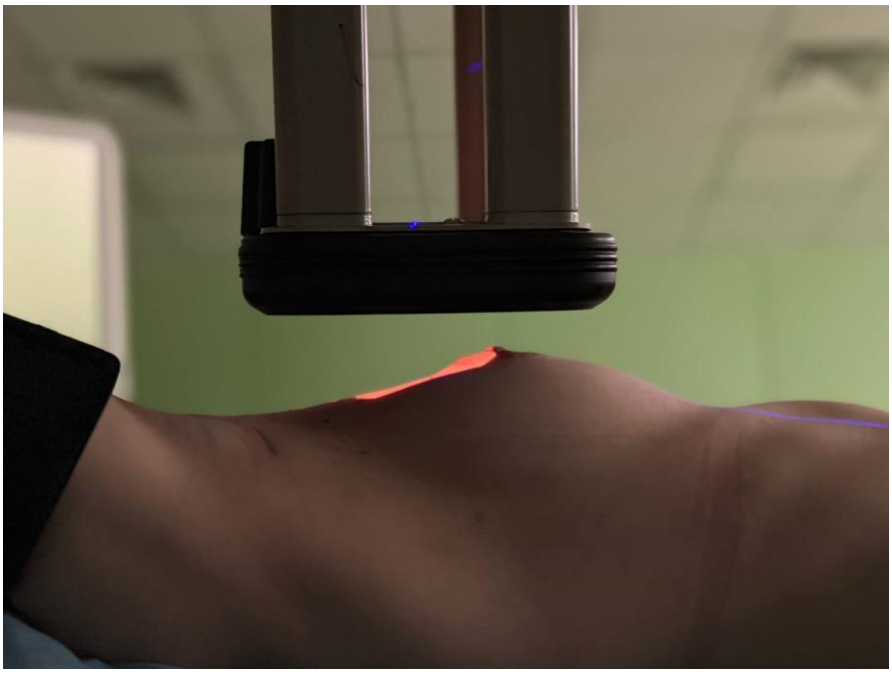


Рисунок 13 - Вид сбоку на сформированное поле облучения ложа удаленной опухоли с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов

2.5 Статическая обработка данных

Все данные импортировались в программу Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). В дальнейшем для статистического анализа данные переносились в программное обеспечение IBM SPSS Statistics 27.0.1 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных признаков в сравниваемых группах оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. В зависимости от результата проверки на нормальность, для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при отклонении от нормального распределения). Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Все статистические тесты были двусторонними, а различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку безрецидивной выживаемости и построение соответствующих кривых выполняли методом Каплана-Майера. Связь между клинико-морфологическими характеристиками и вероятностью развития ЛР анализировали с помощью бинарной логистической регрессии.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1 Результаты сравнительного анализа показателей локального контроля

Из 562 больных данные о 5-летнем локальном контроле были известны у 485 больных раком молочной железы. Из них ЛР выявлены в 22 (4,5%) случаях.

Показатель 5-летнего локального контроля составил 95,5% (ДИ 95%; 93,3% - 97,1%). При использовании ВДБТ в качестве метода дополнительного облучения ЛУОМЖ было выявлено 10 (4,0%) локальных рецидивов у 247 пациенток в течение 5 лет наблюдения. В группе, получавшей дополнительное облучение ЛУОМЖ с помощью ДЛТ в режиме электронов – у 12 (5,0%) больных из 238. (Рисунок 14)

Статистический анализ не выявил значимых различий между группами (p=0,536). Пятилетний локальный контроль составил 96,0% в группе ВДБТ и 95,0% в группе ДЛТ. Отношение рисков (HR=0.82; 95% ДИ: 0.35-1.91) также свидетельствует о сопоставимом риске рецидива между группами.

Анализ временных параметров показал, что в группе ВДБТ среднее время до возникновения рецидива составило 41,2 мес. (15,18-61); медиана 43,5 мес. [31,3-54,8]. В группе электронов локальные рецидивы возникали несколько раньше - 30,8 мес. (3,27-58,18); медиана 27,5 [5,8-54,2]. Однако, различия не были статистически значимы (p = 0,234).

Определить достоверную топографию локальных рецидивов не представляется возможным ввиду гетерогенности использованных методов визуализации (МРТ, УЗИ), что исключает корректное сопоставление с данными первичного обследования.

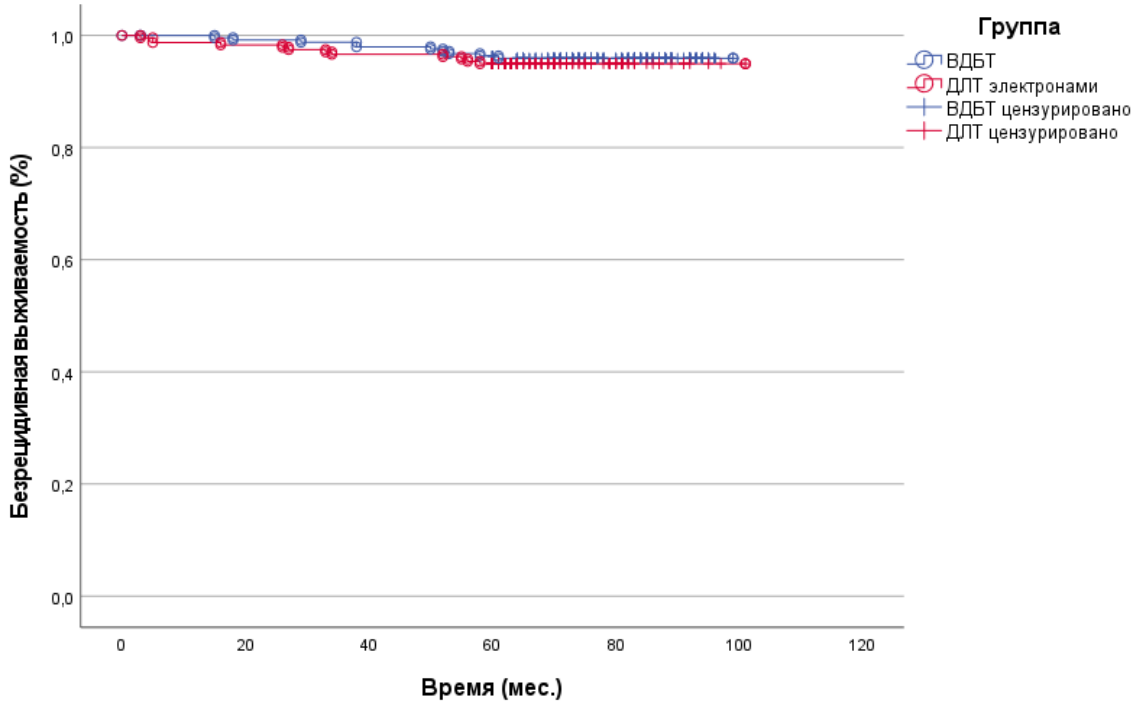


Рисунок 14 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от метода подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли молочной железы

3.1.1 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и возрастом больных РМЖ

Из 485 исследуемых пациенток, у 209 больных РМЖ возраст не превышал 50 лет, в этой группе выявлено 16 (7,7%) ЛР. У оставшихся 276 женщин в возрасте старше 50 лет было выявлено 6 (2,2%) случаев ЛР (p=0,004). Риск развития рецидива у молодых пациенток был в 3,7 раза выше (ОШ: 3,73; ДИ 95%: 1,43–9,70). (Рисунок 15).

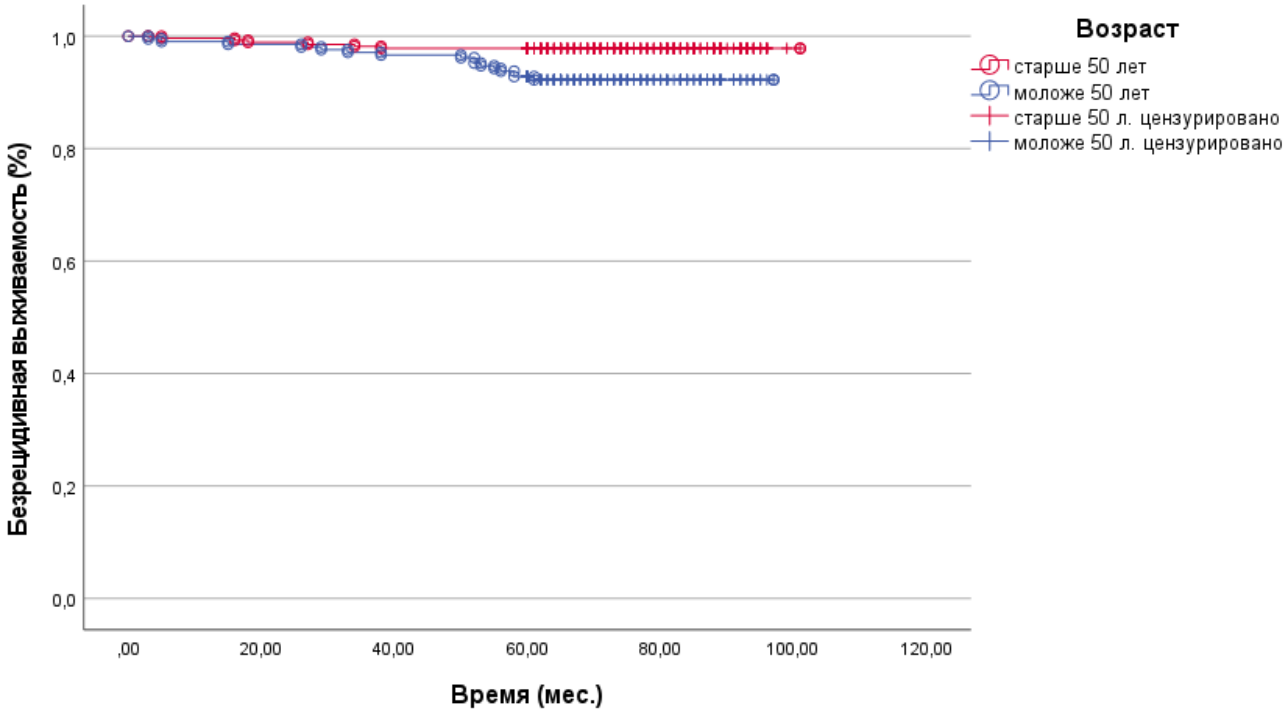


Рисунок 15 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от возраста

На основании обнаруженных различий был выполнен сравнительный анализ влияния технологии облучения ЛУОМЖ на развитие ЛР у пациенток молодого возраста, для определения которого был выбран порог в 50 лет. Данный критерий основан на клинических рекомендациях РФ, которые характеризуют пациенток моложе 50 лет как группу повышенного риска ЛР. Из 96 пациенток моложе 50 лет, получавших ВДБТ, рецидивы зарегистрированы в 8 (8,3%) случаях. В группе ДЛТ электронами из 113 наблюдений - 8 (7,1%) случаев ЛР (p=0,798).

3.1.2 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и биологическим подтипом РМЖ

Из 485 больных РМЖ с известным локальным статусом, данные о биологическом подтипе были известны у 481 (99,1%) женщины.

При анализе частоты развития локальных рецидивов выявлено существенное влияние биологических особенностей РМЖ на риск возникновения локального рецидива **(**p=0,042**)** (Таблица 3).

Таблица 3 - Показатели частоты развития локальных рецидивов у больных с различными биологическими подтипами рака молочной железы

Биологический подтип	Количество больных (n)	Количество локальных рецидивов (n; %)
Люминальный А	207	5 (2,4%)
Люминальный Б	123	3 (2,4%)
ТНРМЖ	89	8 (8,9%)
HER2+ нелюминальный	24	1 (4,1%)
Люминальный Б HER2+	38	5 (13,1%)

Наиболее благоприятное течение заболевания отмечено у пациенток с люминальными подтипами РМЖ**:** частота локальных рецидивов составила 2,4% как для люминального А, так и для люминального В подтипов. Статистически значимых различий между этими двумя группами выявлено не было (p = 0,9). В подгруппе трижды-негативного РМЖ **(**ТНРМЖ) локальные рецидивы наблюдались у 8 (8,9%) из 89 больных**.** При попарном сравнении с люминальным А и люминальном Б подтипами различия достигли статистической значимости **(**p = 0,012 и 0,034 соответственно**)**, что подтверждает более агрессивное течение ТНРМЖ. Обращает на себя внимание высокая частота рецидивов в группе люминального В HER2+ РМЖ - 5 (13,1%) случаев из 38. При сравнении с люминальным А и люминальным Б подтипами РМЖ различия также оказались статистически значимыми **(**p = 0,003 и 0,008 соответственно**)**. В то же время, сравнение групп ТНРМЖ и люминального В HER2+ подтипов РМЖ не показало статистически значимых различий в частоте локальных рецидивов (p = 0,478)**.** В группе нелюминального HER2+ РМЖ зафиксирован только 1 рецидив у 24 пациенток **(**4,1%**)**, и при сравнении с люминальным А и люминальным Б подтипами

статистически значимых различий не получено (p = 0,6 при попарном сравнении обеих групп). (Рисунок 16)

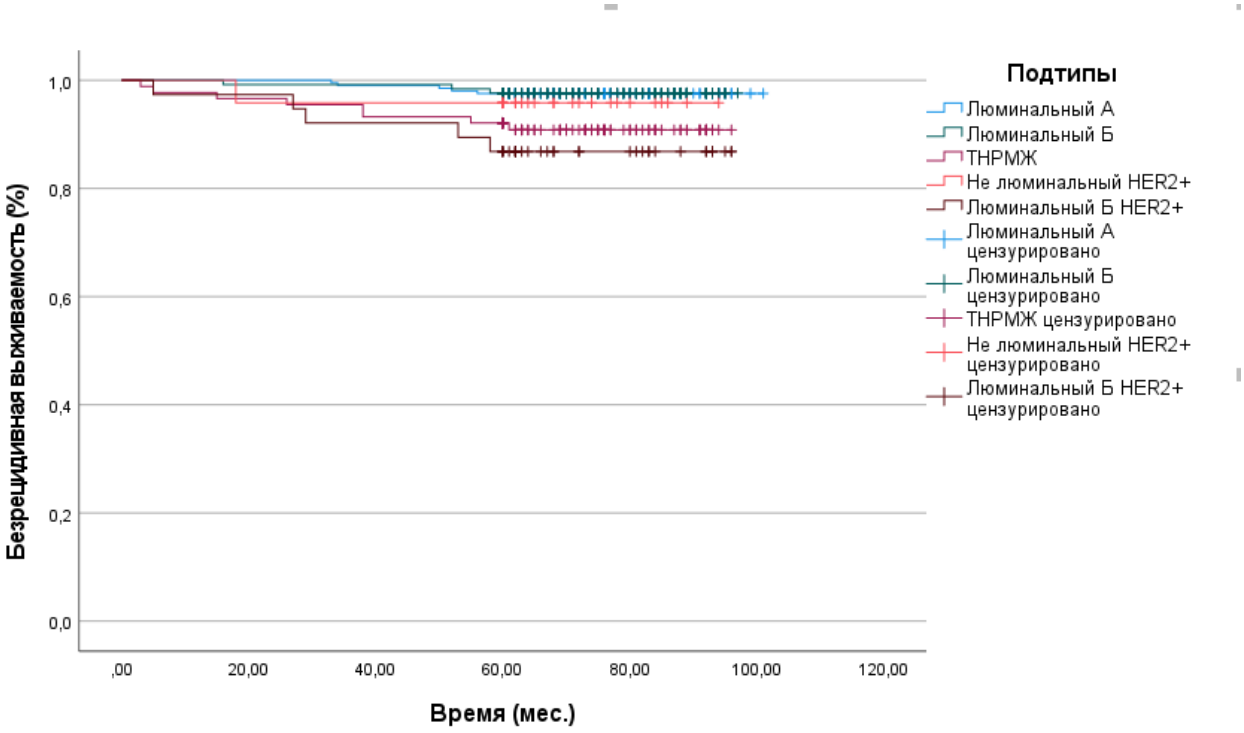


Рисунок 16 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от биологического подтипа опухоли

При дальнейшем анализе с разделением пациентов на две группы в зависимости от метода подведения дополнительной дозы на ЛУОМЖ (ВДБТ и ДЛТ с помощью электронов) также были выявлены различия в частоте локальных рецидивов в зависимости от биологической агрессивности РМЖ (Таблица 4). В группе люминального А подтипа частота рецидивов в группе ВДБТ составила всего 1,06% (1 рецидив на 94 пациентки), тогда как в группе ДЛТ в режиме электронов - 3,5% (4 рецидива на 113 пациенток). Несмотря на более чем двухкратное различие, статистическая значимость не была достигнута (p = 0,38), что, вероятно, обусловлено малым числом наблюдений. Сходная тенденция наблюдалась и в группе люминального Б подтипа: 1,51% (1 из 66) в группе ВДБТ против 3,5% в группе ДЛТ с помощью электронов (p = 0,59).

Таблица 4 - Распределение локальных рецидивов в группах ВДБТ и ДЛТ электронами в зависимости от биологического подтипа опухоли

Способ подведения дополнительной дозы/ Биологический подтип	ВДБТ		ДЛТ электронами	
	Количество пациенток (N)	Количество рецидивов (N; %)	Количество пациенток (N)	Количество рецидивов (N; %)
Люминальный А	94	1 (1,06%)	113	4 (3,5%)
Люминальный Б	66	1 (1,51%)	57	2 (3,5%)
ТНРМЖ	53	4 (7,5%)	36	4 (11,1%)
HER2+ нелюминальный	13	1 (7,6%)	11	0 (0%)
Люминальный Б HER2+	17	3 (17,6%)	21	2 (9,5%)

В подгруппе ТНРМЖ частота рецидивов ожидаемо оказалась выше в обеих группах: 7,5% при ВДБТ и 11,1% при ДЛТ в режиме электронов. Различия между методами лечения внутри данного подтипа не достигли статистической значимости ($p = 0,71$), однако обращает на себя внимание тенденция к более высокому риску возникновения локального рецидива в группе ДЛТ электронами.

В подгруппе HER2+ нелюминального РМЖ зарегистрирован 1 (7,6%) рецидив у 13 пациенток в группе ВДБТ, тогда как в группе ДЛТ в режиме электронов рецидивов не наблюдалось (0 из 11). Различия статистически не значимы ($p = 1,00$). Наиболее выраженные различия между методами лечения выявлены у больных люминальным Б HER2+ РМЖ. В группе ВДБТ частота рецидивов достигла максимальных значений - 17,6%, что более чем в 10 раз превышает частоту локальных рецидивов, наблюдаемую при РМЖ без

гиперэкспрессии HER2. В группе ДЛТ в режиме электронов при данном подтипе РМЖ зарегистрировано 9,5% локальных рецидивов. При сравнении различных методов подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ у пациенток с люминальным Б HER2+ РМЖ достоверных различий в частоте возникновения локальных рецидивов не обнаружено (p = 0,42).

Проведенный анализ частоты локальных рецидивов при различных биологической агрессивности РМЖ позволил выделить две основные группы больных: пациенток с агрессивными (ТНРМЖ, HER2+ нелюминальный, HER2+Люм Б) и люминальными (Люминальный А, Люминальный Б) подтипами РМЖ.

В группе люминальных подтипов риск возникновения локального рецидива составил 2,4% (8 случаев из 330), при агрессивных подтипах он увеличился до 9,3% (14 случаев из 151). Указанные различия оказались статистически значимыми (p = 0,003). (Рисунок 17). В связи с этим, был осуществлен сравнительный анализ риска возникновения локального рецидива при благоприятных и агрессивных подтипах РМЖ в зависимости от технологии проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ.

В группе больных с агрессивными биологическими подтипами при облучении ЛУОМЖ с помощью ВДБТ частота локальных рецидивов составила 9,6% (в 8 из 83 наблюдений), с помощью электронов – 8,8% (6 из 68 случаев) (p = 0,547).

У пациенток с люминальными биологическими подтипами в группе ВДБТ было выявлено 2 (1,25%) локальных рецидива из 160 больных, в группе ДЛТ в режиме электронов - 6 (3,5%) (p = 0,179).

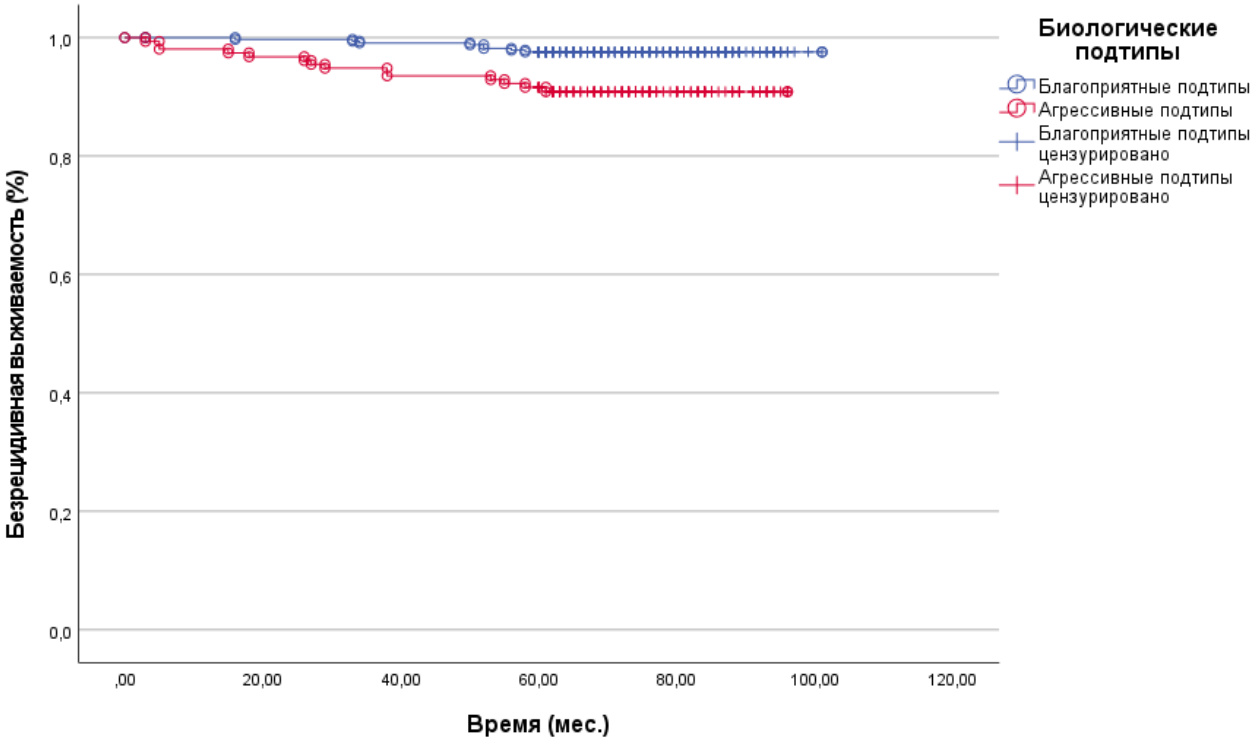


Рисунок 17 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от агрессивности биологического подтипа опухоли

3.1.3 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и степенью дифференцировки опухоли у больных РМЖ.

Из 485 больных РМЖ с известным локальным статусом, данные о степени дифференцировки первичной опухоли были известны у 473 (97,5%) больных РМЖ. В группе высокодифференцированных опухолей (G1) зарегистрировано 2,0% локальных рецидивов, у больных с умеренно дифференцированными опухолями (G2) - 3,5%. Наибольшая частота рецидивов наблюдалась в группе больных с низкодифференцированными опухолями (G3) – 5,9%. Более подробно данные о частоте локальных рецидивов в зависимости от степени дифференцировки РМЖ представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Распределение локальных рецидивов в общей группе больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Способ подведения дополнительной дозы/ Степень дифференцировки	Количество пациенток (n)	Количество рецидивов (n;%)
G1	50	1 (2%)
G2	255	9 (3,5%)
G3	168	10 (5,9%)

При анализе данных различия в частоте локальных рецидивов у больных с высокодифференцированными (G1) и низкодифференцированными (G3) опухолями РМЖ приближались к порогу статистической значимости (p = 0,06), что подтверждает тенденцию к более высокому риску локорегионарных рецидивов при низкодифференцированных опухолях. Различия в частоте локальных рецидивов у больных с высокодифференцированными (G1) и умеренно дифференцированными (G2) опухолями РМЖ не достигли статистической значимости (p = 0,57). Аналогично, при сравнении групп с умеренно дифференцированными (G2) и низкодифференцированными (G3) опухолями статистически значимых различий также не выявлено (p = 0,24) (Рисунок 18).

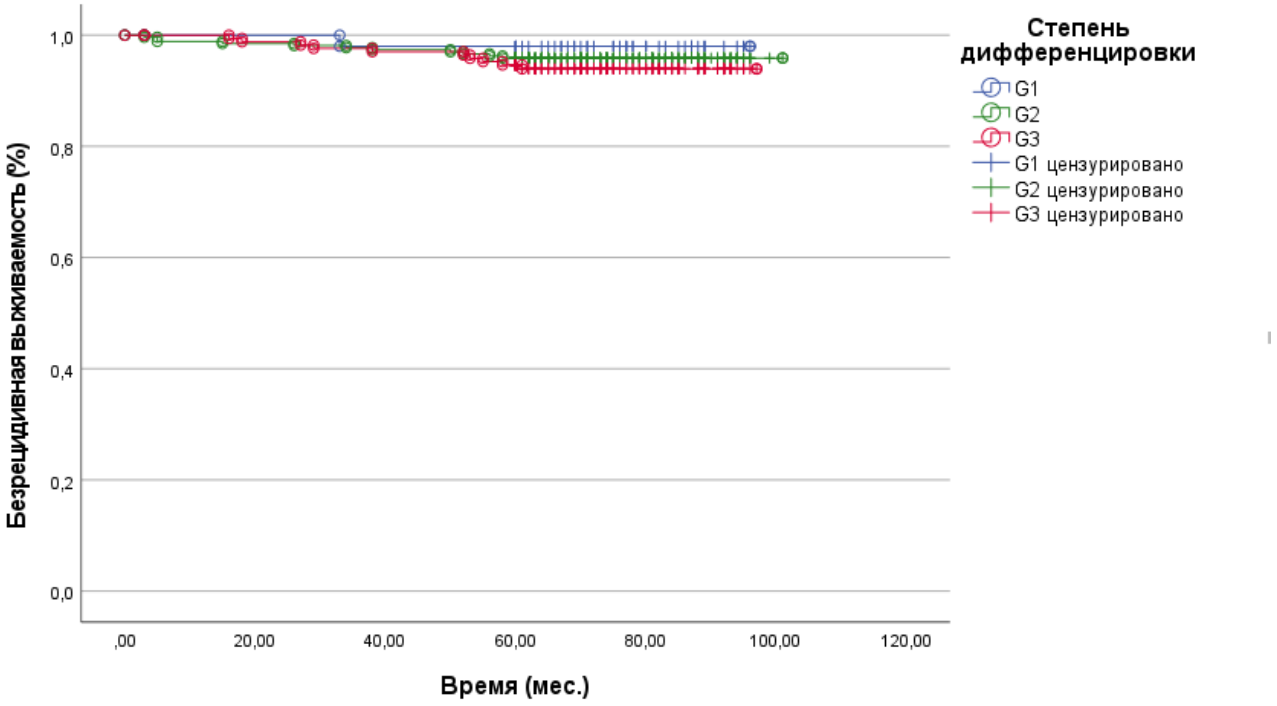


Рисунок 18 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от степени дифференцировки опухоли рака молочной железы

При дальнейшем анализе с разделением пациентов на две группы в зависимости от метода подведения дополнительной дозы на ЛУОМЖ (ВДБТ и ДЛТ электронами) также были выявлены различия в частоте локальных рецидивов в зависимости от степени дифференцировки РМЖ (Таблица 6).

У больных с высокодифференцированным **(**G1) РМЖ**,** которым дополнительное облучение было выполнено с помощью ВДБТ, рецидивов не наблюдалось, тогда как в группе ДЛТ электронами локальный рецидив отмечен 1 (4,3%) из 23 пролеченных больных. Представленные различия не имели статистической значимости (p = 0,46).

Таблица 6 - Распределение локальных рецидивов в группах ВДБТ и ДЛТ электронами в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Способ подведения дополнительной дозы/ Степень дифференцировки	ВДБТ		ДЛТ электронами	
	Количество пациенток (n)	Количество рецидивов (n; %)	Количество пациенток (n)	Количество рецидивов (n; %)
G1	27	0 (0%)	23	1 (4,3%)
G2	127	3 (2,3%)	128	6 (4,6%)
G3	89	7 (7,8%)	79	3 (3,7%)

У больных с высокодифференцированным **(**G1) РМЖ**,** которым дополнительное облучение было выполнено с помощью ВДБТ, рецидивов не наблюдалось, тогда как в группе ДЛТ электронами локальный рецидив отмечен 1 (4,3%) из 23 пролеченных больных. Представленные различия не имели статистической значимости (p = 0,46).

В группе больных РМЖ со степенью дифференцировки G2 частота рецидивов при проведении ВДБТ составила 2,3%, при ДЛТ электронами - 4,6% (6 из 128). Несмотря на двукратное различие, статистическая значимость не была достигнута (p = 0,50). Наиболее интересные результаты получены в группе низкодифференцированных опухолей (G3). При ВДБТ частота рецидивов достигла максимальных значений - 7,8% (7 рецидивов из 89), тогда как при ДЛТ электронами в данной подгруппе зарегистрировано только 3 рецидива у 79 пациенток (3,7%). Таким образом, при низкодифференцированных опухолях частота рецидивов в группе ВДБТ более чем вдвое превышала таковую в группе ДЛТ электронами. Однако, и в этом случае различия не были достоверны (p = 0,267).

На основании представленных данных, больные были разделены в зависимости от степени дифференцировки РМЖ на группу низкого риска (G1 и G2) и высокого (G3) риска рецидива. Высоко- (G1) и умеренно-дифференцированные (G2) опухоли наблюдались у 305 женщин. Из них у 10 (3,2%) больных был зафиксирован локальный рецидив. В группе пациенток с низкодифференцированным РМЖ (G3) количество рецидивов повышалось – 10 (5,9%) случаев из 168 женщин. Однако статистически различия оказались незначимыми (p=0,164) (Рисунок 19).

Далее также был проведен сравнительный анализ показателей локального контроля в группе опухолей G3 в зависимости от методики проведения процедуры дополнительного облучения ЛУОМЖ. У 89 женщин, которым дополнительная доза к ЛУОМЖ подводилась с помощью ВДБТ, выявлено 7 (7,8%) рецидивов, при подведении дополнительной дозы с помощью ДЛТ электронами – в 3 (3,7%) из 79 случаев. Различия между группами были также статистически незначимы (p=0,262).

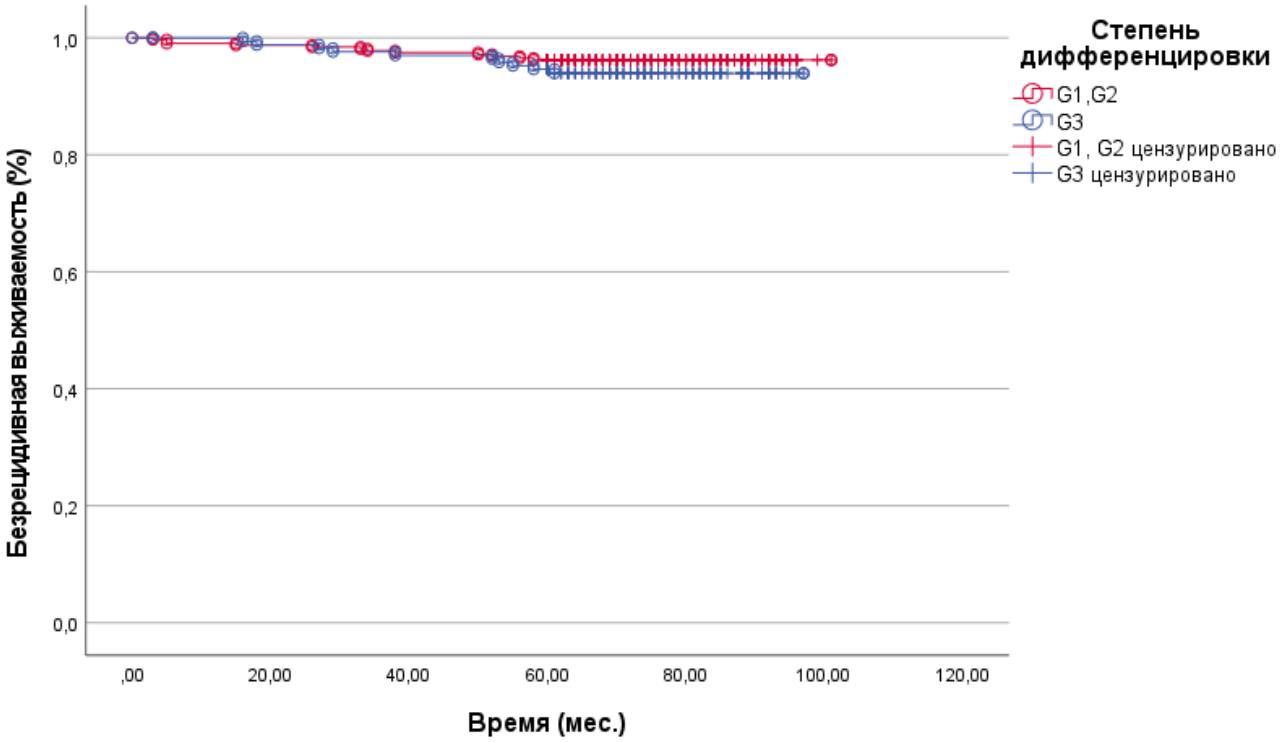


Рисунок 19 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от агрессивности степени дифференцировки рака молочной железы

3.1.4 Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и расстоянием до хирургического края резекции у больных РМЖ

В исследованной группе данные о статусе края резекции удалось установить в 465 (95,8%) случаях из 485 больных. Хирургический край резекции более 2 мм - у 368, менее 2 мм - у 97 пациенток. Интересно, что риск возникновения рецидива в обеих группах существенно не отличался: 3,2% и 3,0% соответственно (p = 0,367) (Рисунок 20). В группе женщин с близким крем резекции, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ДЛТ в режиме электронов, локальный рецидив выявлен только у 1 (2,2%) из 46 пациенток. При подведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ локальный рецидив определялся у 2 (4,6%) из 43 больных с близким краем резекции.

Различия в частоте локальных рецидивов при использовании различных технологий подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ оказались статистически не значимы (p = 0,474).

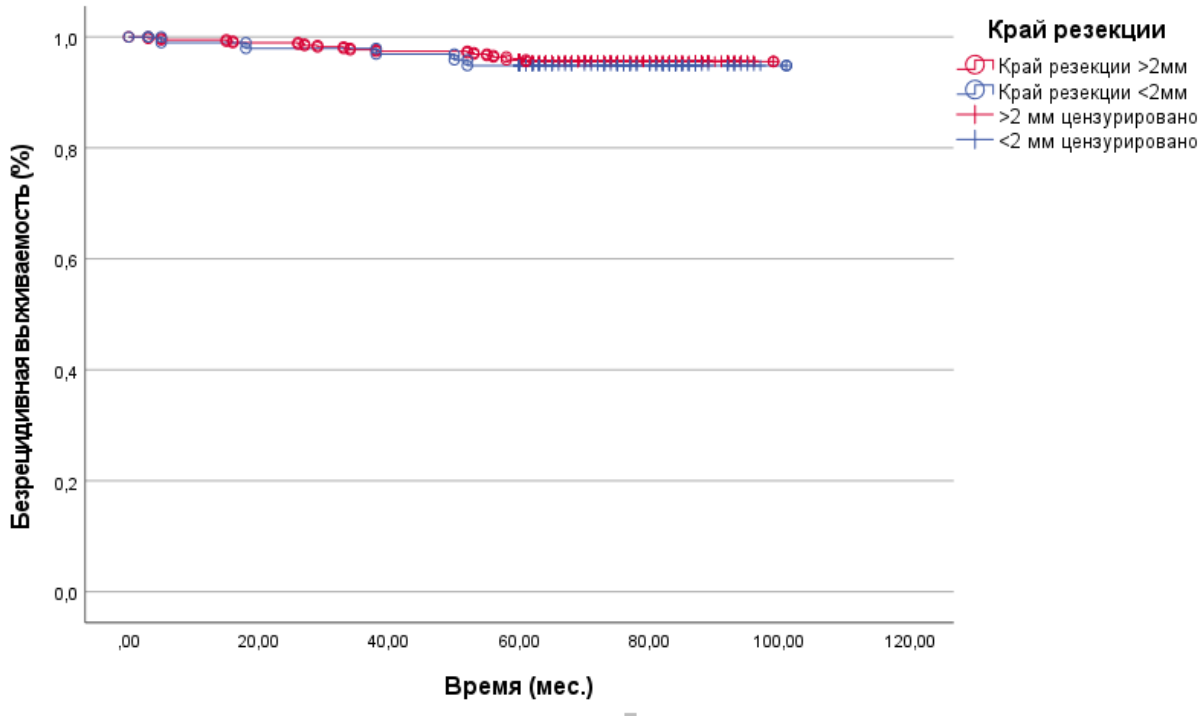


Рисунок 20 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от расстояния до края резекции

3.2. Результаты сравнительного анализа косметических результатов

Из 485 опрошенных пациенток в анализ были включены 358 (73,8%) женщин, которые ответили на вопросы модулей по оценке косметического результата и психосоциального благополучия. У 192 (53,6%) из 358 опрошенных больных дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ВДБТ, у 166 (46,4%) – ДЛТ в режиме электронов.

При анализе ответов на вопросы модуля по оценке удовлетворенности косметическим результатом в группе ВДБТ 140 (72,9%) женщин оценили косметический результат как «отлично», 48 (25%) – «хорошо», 3 (1,5%) пациентки - «удовлетворительно» и одна (0,5%) - «плохо». Среднее значение ответов

составило 7,6 балла, медиана – 7 баллов, что соответствует результату «отлично». Только 7 (3,6%) женщин отметили, что кожа груди после проведенного лучевого лечения выглядит «иначе» (слишком темная или светлая), 4 (2,1%) пациентки ощущали «неестественную грубость» кожи молочной железы после лучевого лечения. Наличие сосудистых «звездочек», излишнюю сухость, повышенную чувствительность кожи молочной железы наблюдали только 2 (1,0%) из 192 опрошенных женщин.

Во II группе, где дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ДЛТ в режиме электронов, 138 (83,1%) больных оценили косметический результат как «отлично», 23 (13,8%) - «хорошо», 5 (3,0%) – «удовлетворительно». Только одна (0,6%) пациентка отметила изменение цвета кожи молочной железы после проведенного лучевого лечения; 5 женщин (3,0%) наблюдали появление сосудистых «звездочек» на коже; 7 (4,2%) - ощущали «неестественную» грубость. Среднее значение ответов составило 7,0 балла, медиана – 6 баллов, что соответствует результату «отлично». Графически результаты сравнительного анализа косметических результатов после проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ и ДЛТ в режиме электронов представлены на Рисунке 21.

При анализе ответов на вопросы модуля по оценке психосоциального благополучия женщин после проведенного лечения в первой группе (ВДБТ) 170 (88,5%) женщин оценивали свой психосоциальный статус как «отлично», 13 (6,7%) – «хорошо», 8 (4,2%) – «удовлетворительно» и одна (0,5%) –«плохо». В последнем случае, ответ «плохо» пациентка дала на все вопросы. «Проблемы с уверенностью в обществе» отметило 5 (2,6%) женщин, 3 (1,6%) - не ощущали себя «равноценной другим женщинам». Среднее значение ответов составило 93,5 балла, медиана – 100 баллов, что соответствует результату «отлично».

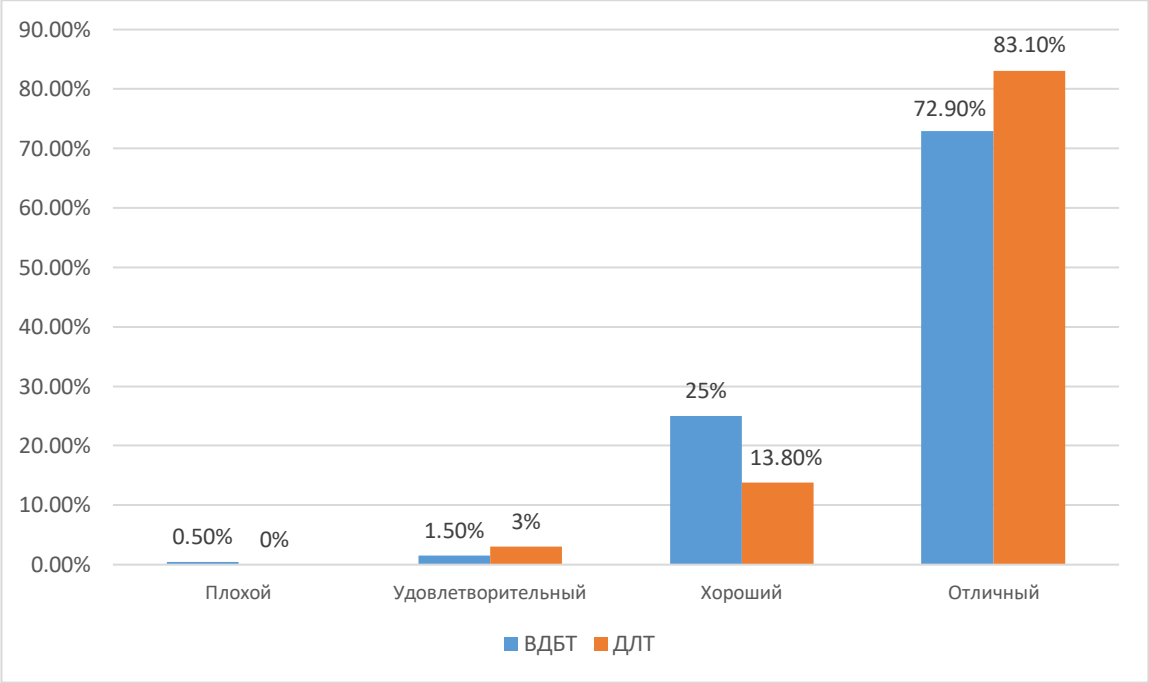


Рисунок 21 - Результаты самооценки удовлетворенности косметическим результатом у пациенток, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли выполнялось с помощью дистанционной лучевой терапии (пучком электронов) и брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir-192

В группе, где дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ДЛТ в режиме электронов, 145 (87,3%) женщин оценивали свой психосоциальный статус как «отлично», 17 (10,2%) как «хорошо», 4 (2,1%) – «удовлетворительно». Стоит отметить, что оценка ниже 3 баллов не получена ни в одном случае. Среднее значение ответов составило 93,1 балла, медиана – 100 баллов, что также соответствует результату «отлично». Неудовлетворительные и плохие ответы в обеих группах наиболее часто были связаны с трудностью принятия диагноза, большинство больных из этой группы неоднократно обращались за психологической помощью к соответствующим специалистам. Графически результаты сравнительного анализа психосоциального благополучия обеих групп представлены на Рисунке 22.

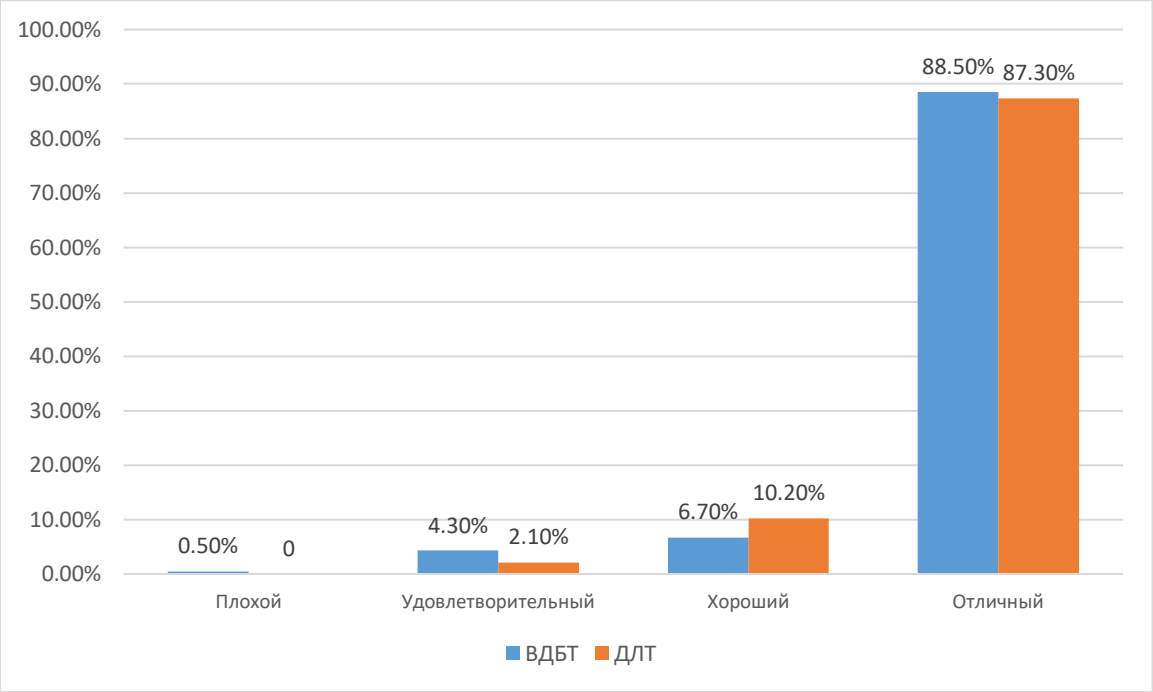


Рисунок 22 - Результаты самооценки психосоциального благополучия у пациенток, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли выполнялось с помощью дистанционной лучевой терапии (пучком электронов) и брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir-192

С целью анализа удовлетворенности лечением, пациентки были условно разделены на две исходные группы: женщины, оценившие косметический результат как «хорошо» и «отлично» и пациентки, которые дали низкую («удовлетворительно» и «плохо») оценку. В группе ВДБТ 188 (97,9%) женщин оценили проведённое лечение «хорошо» или «отлично», 4 (2,1%) пациентки - «удовлетворительно» или «плохо». В группе больных, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ДЛТ в режиме электронов 161 (96,9%) пациенток оценили проведённое лечение «хорошо» или «отлично», 5 (3,1%) пациенток – «удовлетворительно» или «плохо». Следует отметить, что сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения не выявил достоверных различий (p=0,738) между обеими группами.

Для анализа психосоциального благополучия пациентки были условно разделены на две группы: с удовлетворительным и неудовлетворительным

психосоциальным статусом. В группе ВДБТ 183 (95,3%) женщины из 192 отметили удовлетворительное психосоциальное состояние спустя 5 лет после проведенного лечения, в группе ДЛТ электронами - 162 (97,5%) из 166 опрошенных. Также не установлено достоверных отличий в психосоциальном благополучии пациенток первой и второй групп (p=0,275).

3.3. Результаты дозиметрического анализа

При сравнительном анализе дозиметрических показателей пациенток особое внимание уделялось сравнению адекватности покрытия мишени предписанной дозой (D90) и неоднородности распределения дозы (ИН) (Таблица 7).

В первой группе пациенток, которым boost проводился пластиковыми иглами-интрастатами с расстоянием между ними 10 мм, медиана D90 составила 98,1% [92,31-103,0], среднее 97,8% (68,1-121,89). У 31 (22,6%) из 137 пациенток этой группы показатель D90 оказался ниже целевых 90% от предписанной дозы.

Во второй группе больных, которым ВДБТ проводилась с помощью пластиковых интрастатов с расстоянием между ними 15 мм, медиана D90 составила - 105,8% [101,23-111,0], среднее 106,7% (84,69-159,09). В этой группе D90 оказался ниже целевых 90% только в 2 (1,15%) из 173 случаев. При сравнении с первой группой различия в количестве больных, достигших целевой величины D90 более 90% оказались статистически высоко значимы (p <0,0003).

Третью группу составили пациентки, которым «boost» выполнялся металлическими иглами-интрастатами с расстоянием между ними 15 мм. Медиана D90 в этой группе составила 105,8% [101,3-109,9], среднее 106,0% (82,98-129,81%). У 5 (6,1%) из 81 пациентки величина D90 оказалась ниже 90% от предписанной дозы. При сравнении с группой I также установлены статистически значимые различия в количестве больных, у которых D90 был ниже 90% от предписанной дозы (p=0,0093). При сравнении с группой II значимых различий не обнаружено (p=0,1251).

Индекс неоднородности (ИН) является одним из наиболее важных дозиметрических показателей, который может быть использован для

прогнозирования неблагоприятного косметического эффекта после проведения ВДБТ. Как показывают результаты исследований, при превышении величины ИН более 0,35-0,4 существенно повышается риск возникновения неблагоприятных косметических эффектов.

Таблица 7 - Результаты сравнительного анализа дозиметрических планов при различных вариантах установки интерстициальных катетеров

Тип игл-интрастатов	**пластик**		**металл**
Расстояние, мм	**10**	**15**	**15**
Количество пациентов в группе	137	173	81
D90 (медиана; диапазон)	98,1 (68,1-121,89)	105,8 (84,69-159,09)	105,8 (82,98-129,81)
Целевое значение не достигнуто (D90<90%) (n; %)	31 (22,6%)	2 (1,15%)	5 (6,1%)
ИН (медиана; диапазон)	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,1-0,9)	0,3 (0,2-0,4)
Целевое значение не достигнуто (ИН>0.4) (n; %)	69 (50,3%)	45 (26%)	0 (0%)

В связи с этим был проведен сравнительный анализ частоты имплантаций, при которых ИН оказался выше 0,4. Медиана величины ИН в группе I составила 0,4 [0,4-0,5], среднее значение - 0,46 (0,2-0,8); в группе II медиана ИН была равна 0,4 [0,3-0,5], среднее значение - 0,39 (0,1-0,9); в группе III медиана ИН снизилась до 0,3 [0,2-0,3], среднее значение до 0,26 (0,2-0,4). Превышение пограничного значения ИН (0,4) при установке пластиковых интрастатов с расстоянием 10 мм наблюдалось в 69 (50,3%) из 137 случаев и снижалась до 45 (26%) из 173 наблюдений в группе пластиковых интрастатов с расстоянием 15 мм. В группе металлических игл-интрастатов с расстоянием 15 мм ИН был равен или ниже 0,4

во всех наблюдениях. Сравнительный анализ указывает на более частое превышение целевых значений ИН в группе пластиковых игл-интрастатов с расстоянием между ними 10 мм, чем в двух других группах ($p < 0,01$). Попарный анализ с поправкой Бонферрони показал значимые различия между всеми группами: группа I и группа II ($p = 0,0004$), группа I и группа III ($p < 0,00003$) и группа II и группа III ($p < 0,00003$). Во многом это может объясняться особенностью расположения интрастатов в ткани молочной железы.

В частности, при проведении контрольного КТ-сканирования после установки пластиковых игл-интрастатов отмечается существенное отклонение их формы от линейной траектории в сравнении с металлическими катетерами (Рисунки 23, 24).

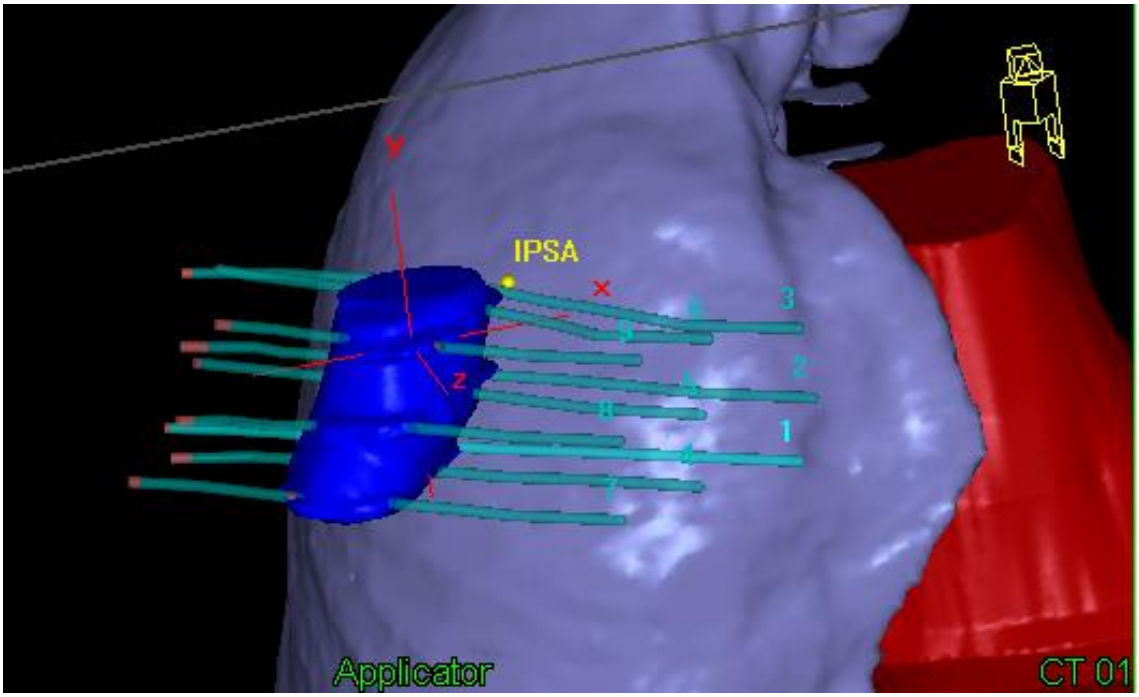


Рисунок 23 - Траектория пластиковых игл-интрастатов в клиническом объеме ЛУОМЖ в планирующей системе Oncentra Brachy

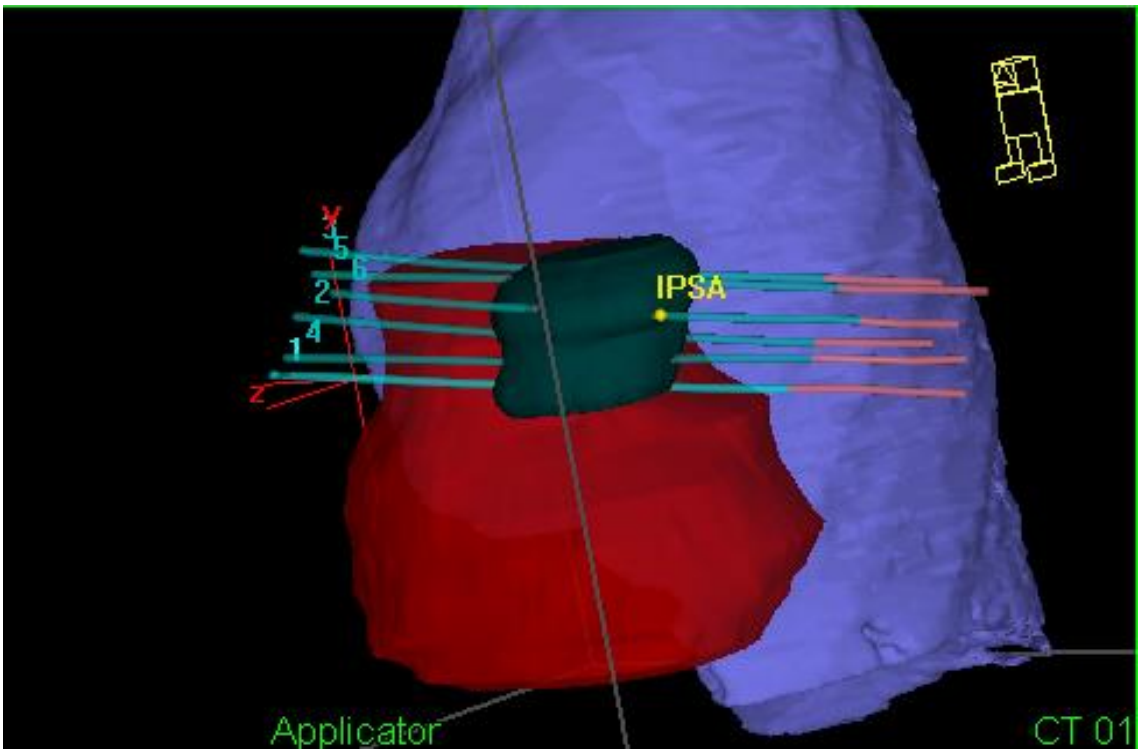


Рисунок 24 - Траектория металлических игл-интрастатов в клиническом объеме ЛУОМЖ в планирующей системе Oncentra Brachy

Именно этот факт может послужить причиной того, что при планировании облучения достижение необходимого покрытия мишени 90% изодозой происходит за счет повышенной неоднородности распределения дозы.

Среднее количество игл-интрастатов, используемых для проведения ВДБТ в группах, было схожим: в группе пластиковых интрастатов с расстоянием 10 мм - 9 (от 3 до 19) интрастатов. В группе пластиковых интрастатов с расстоянием 15 мм в среднем потребовалось также 9 катетеров (от 3 до 16) для достижения удовлетворительного охвата мишени. В группе металлических интрастатов с расстоянием 15 мм в среднем было установлено также 9 игл-интрастатов (от 5 до 17).

Графически результаты анализа взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов трёх групп и показателями D90 и ИН представлены на рисунках 25 и 26 соответственно.

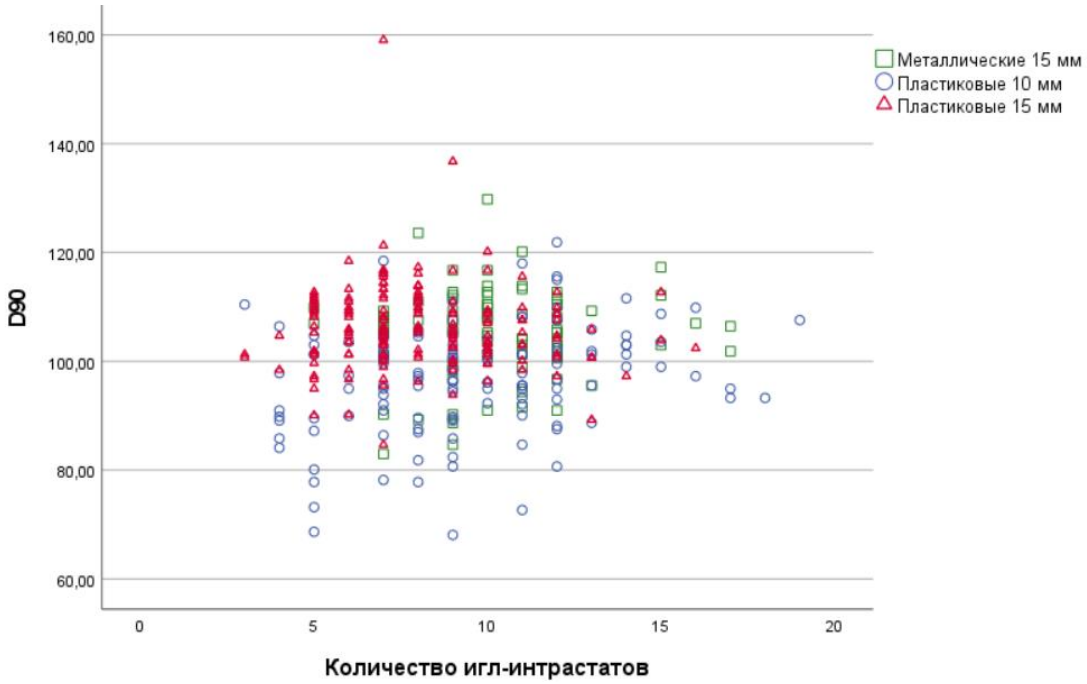


Рисунок 25 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем D90 в группах с разными техническими аспектами установки интерстициальных катетеров

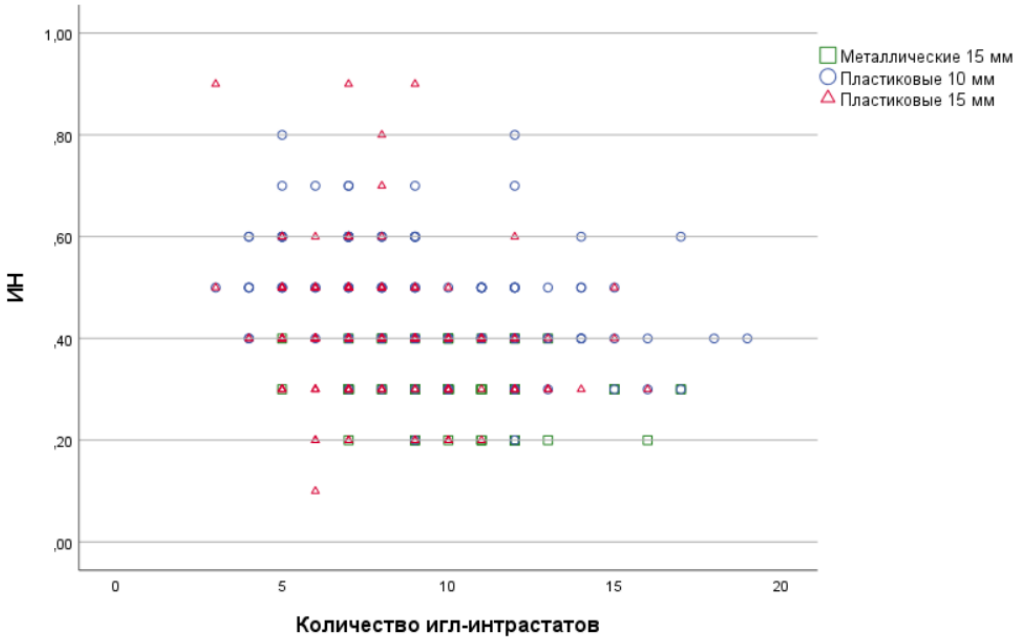


Рисунок 26 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем индекса неоднородности в группах с разными техническими аспектами установки интерстициальных катетеров

При использовании пластиковых интрастатов с шагом 10 мм выявлена слабая положительная статистически значимая взаимосвязь между количеством имплантированных игл и показателем D90 ($\rho = 0{,}235$, $p = 0{,}006$). Кроме того, при оценке зависимости показателя ИН от числа установленных интрастатов коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $\rho = -0{,}406$ ($p < 0{,}01$), что свидетельствует о наличии умеренной отрицательной связи между изучаемыми параметрами. То есть, большее число интрастатов ассоциировалась с повышением D90 и снижением ИН. Графическое представление взаимосвязи для данной группы представлено на рисунках 27, 28.

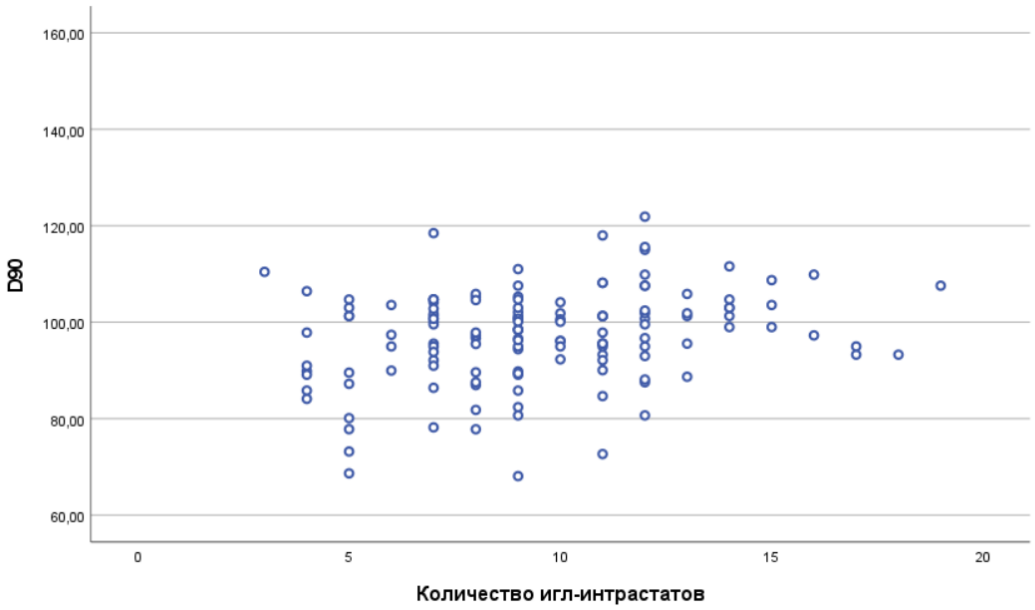


Рисунок 27 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем D90 в группе пациенток, которым брахитерапия источником высокой мощности дозы проводилась с использованием пластиковых интрастатов и расстоянием между ними 10 мм

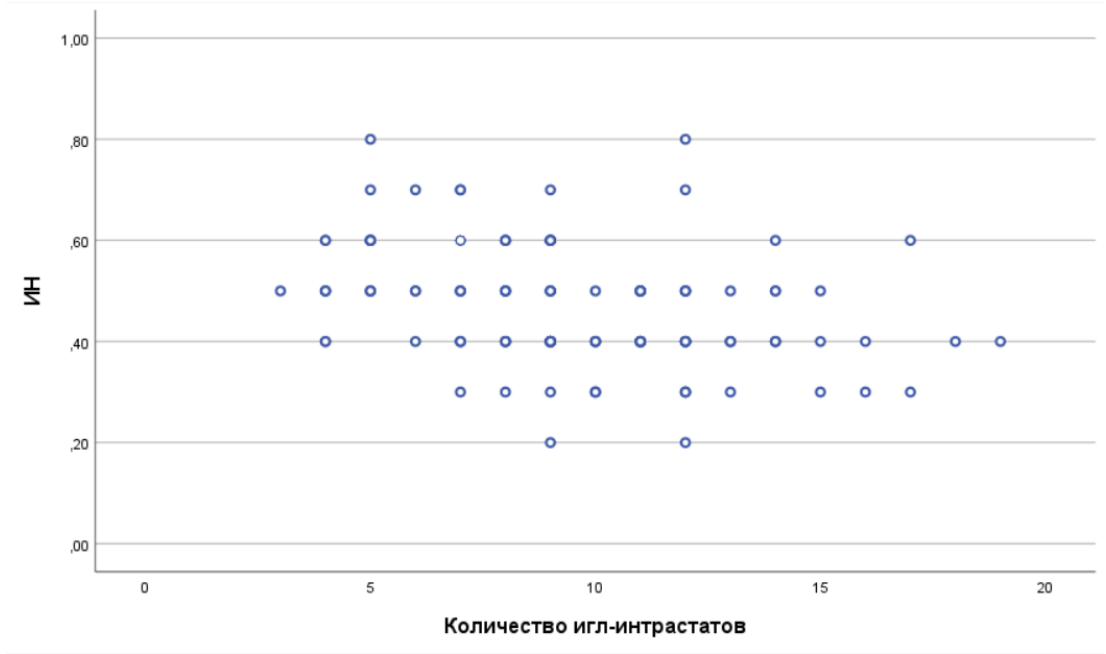


Рисунок 28 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем ИН в группе пациенток, которым брахитерапия источником высокой мощности дозы проводилась с использованием пластиковых интрастатов и расстоянием между ними 10 мм

Для пластиковых интрастатов с шагом 15 мм также не выявлено статистически значимой связи с показателем D90 (ρ = –0,059, p = 0,444) (Рисунок 29). Однако обнаружена слабая отрицательная статистически высокозначимая взаимосвязь между количеством имплантированных игл и показателем ИН (ρ = –0,271, p <0,001): большее количество игл-интрастатов ассоциировалось с более низким значением ИН (Рисунок 30).

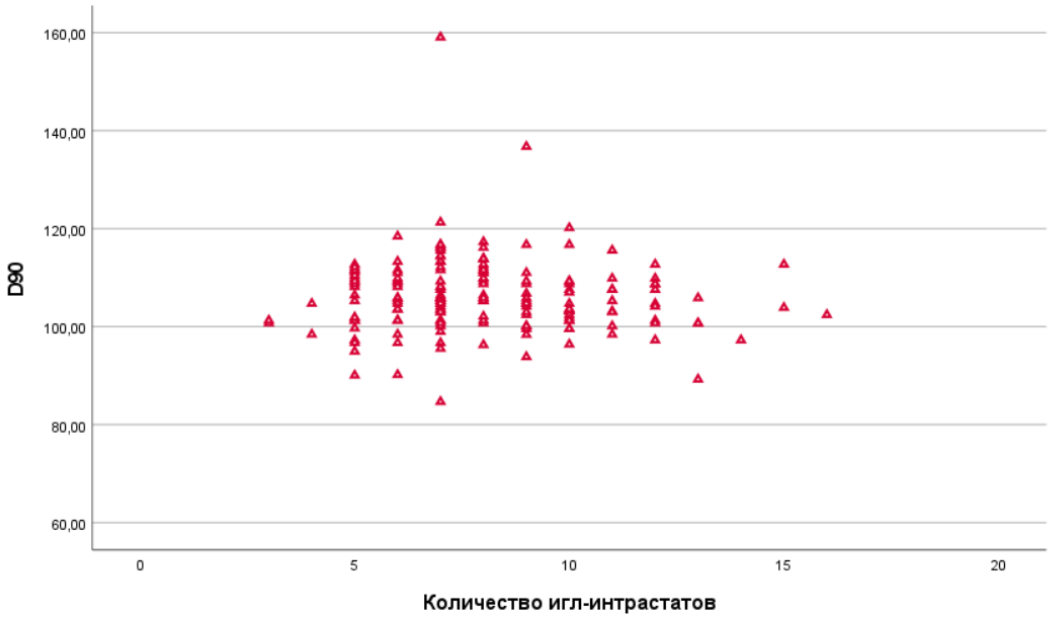


Рисунок 29 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем D90 в группе пациенток, которым брахитерапия источником высокой мощности дозы проводилась с использованием пластиковых интрастатов и расстоянием между ними 15 мм

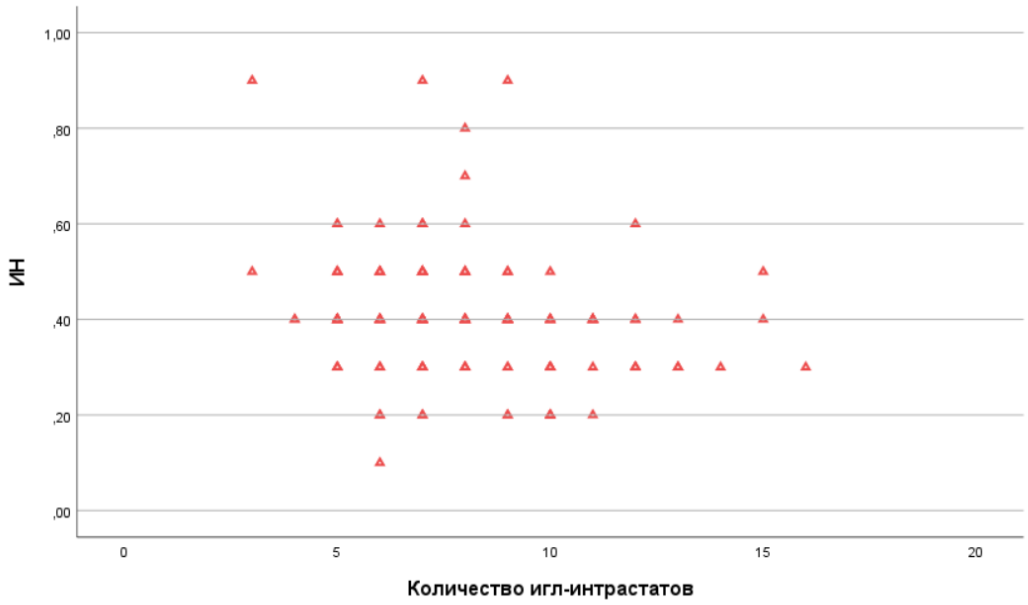


Рисунок 30 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем ИН в группе пациенток, которым брахитерапия источником высокой мощности дозы проводилась с использованием пластиковых интрастатов и расстоянием между ними 15 мм

При использовании металлических интрастатов с шагом 15 мм количество игл не влияет на показатель D90 ($\rho = –0{,}012$, $p = 0{,}914$), а также на ИН ($\rho = –0{,}152$, $p = 0{,}134$). Графическое представление взаимосвязи для данной группы представлено на рисунках 31, 32.

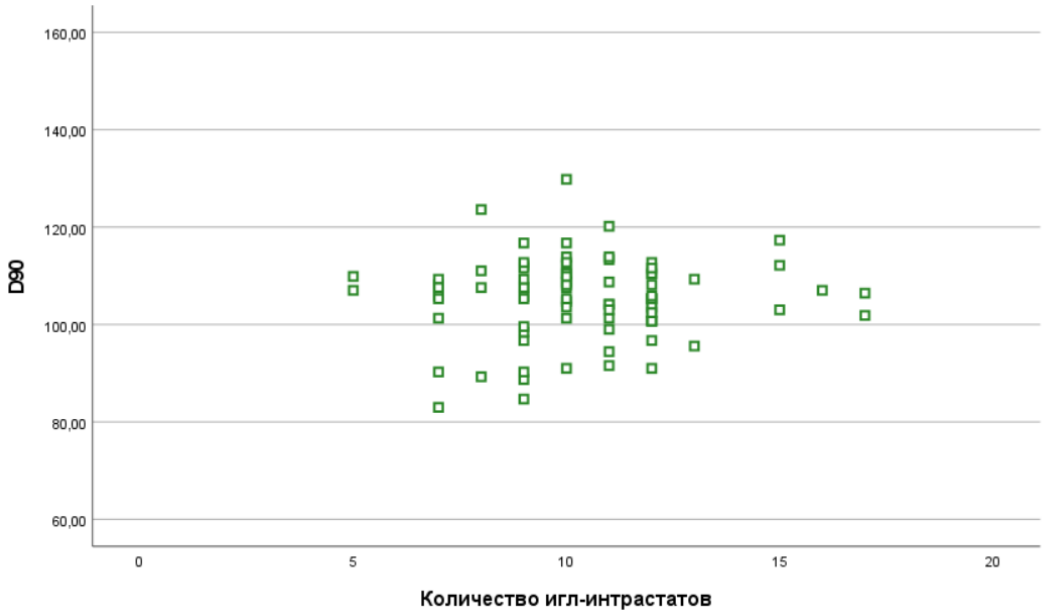


Рисунок 31 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем D90 в группе пациенток, которым брахитерапия источником высокой мощности дозы проводилась с использованием металлических интрастатов и расстоянием между ними 15 мм

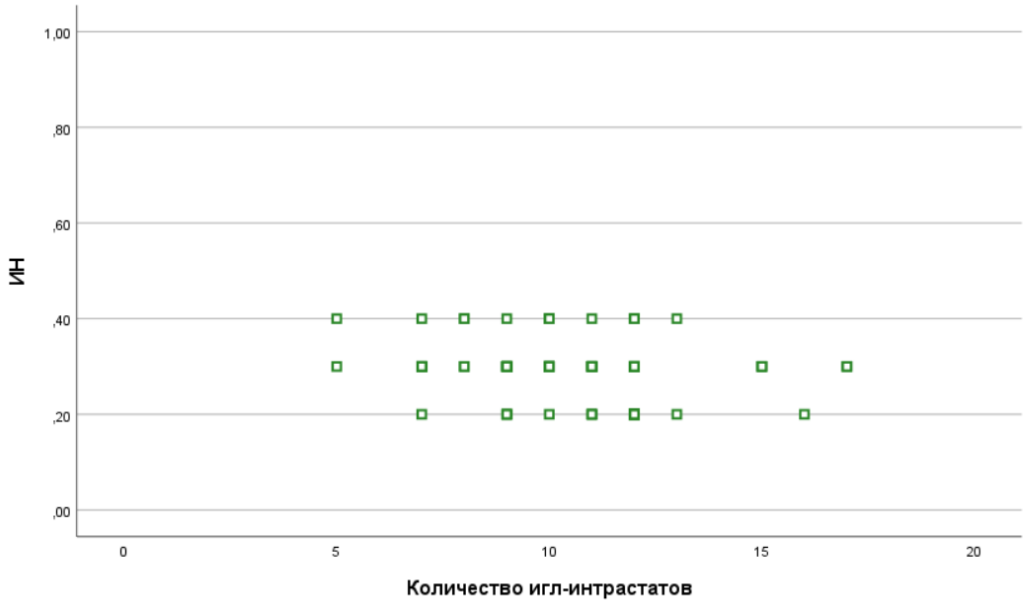


Рисунок 32 - Диаграмма рассеяния взаимосвязи между количеством имплантированных интрастатов и показателем ИН в группе пациенток, которым брахитерапия источником высокой мощности дозы проводилась с использованием металлических интрастатов и расстоянием между ними 15 мм

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РМЖ является наиболее часто выявляемым онкологическим заболеванием у женщин в мире и России [9, 19, 37]. При этом современная хирургическая тактика лечения РМЖ характеризуется тенденцией к деэскалации в сторону к ОСО от МЭ [38, 53, 58, 92]. Согласно данным метаанализа EBCTCG (2005), ОСО в сочетании с ЛТ обеспечивают показатели локального контроля сопоставимые с МЭ, однако, анализ топографии локальных рецидивов указывает на ЛУОМЖ как на критическую зону, в которой реализуется их подавляющее большинство [28, 48, 72, 88]. Данное обстоятельство закономерно привело к идее о необходимости подведения более высокой СОД к ЛУОМЖ, что может способствовать увеличению показателей локального контроля. В проведенных проспективных рандомизированных исследованиях подтверждена справедливость этого предположения [72, 89].

В наиболее крупном рандомизированном исследовании EORTC 22881-10882 (2015), в которое было включено более 5 тыс. больных, убедительно подтверждена целесообразность проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ [15]. Согласно результатам 5-летнего наблюдения исследования EORTC, частота ЛР в группе пациенток, получавших «boost», составила 4,3% [15, 72]. Согласно результатам 20-летнего наблюдения, частота ЛР в группе пациенток, получавших дополнительное облучение ЛУОМЖ, составила 12,0%, тогда как в группе без дополнительного облучения ЛУОМЖ данный показатель достиг 16,4% ($p < 0,0001$) [15]. В настоящем исследовании количество ЛР в группе больных, которым было проведено дополнительное облучение ЛУОМЖ, составило 4,5% спустя 5 лет наблюдения, что сопоставимо с результатами крупного рандомизированного исследования EORTC 22881-10882.

При решении вопроса о проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ принципиальным является вопрос о влиянии метода подведения дополнительной дозы облучения на показатели локального контроля.

Согласно результатам, представленным Poortmans P. и соавт. (2004) были отмечены различия в показателях локального контроля в зависимости от способа

дополнительного облучения ЛУОМЖ: риск ЛР оказался наиболее низким при использовании ВДБТ (2,5%), несколько выше - после облучения фотонами (4,0%) и электронами (4,7%) [72]. Однако все указанные различия не достигли статистической значимости. В исследовании бельгийских авторов Verhoeven K. и соавт. (2015) был проведен ретроспективный анализ эффективности дополнительного облучения ЛУОМЖ в группе 1353 пациенток с инвазивным РМЖ [91]. При медиане наблюдения 8,8 лет ЛР выявлены в 2% случаев, показатель локального контроля составил 97,9%. В группе больных, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ с помощью ДЛТ в режиме электронов, локальный контроль составил 97,5%; в группе ДЛТ в режиме фотонов - 98,7% и 99,3% - в группе ВДБТ.

Указанные различия послужили основанием для проведения сравнительного анализа эффективности локального контроля при выполнении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ или облучения с помощью ДЛТ в режиме электронов. При изучении результатов лечения 562 больных РМЖ было установлено, что при проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ, количество ЛР составило 4,0% по сравнению с облучением с помощью ДЛТ в режиме электронов - 5,0%. Однако указанные различия также оказались статистически недостоверны ($p = 0,536$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, обращает на себя внимание устойчивая тенденция к более низкой частоте ЛР в группе ВДБТ. В связи с этим было предположено, что потенциальные преимущества ВДБТ могут реализоваться не в общей когорте, а в отдельных подгруппах пациенток с наиболее высоким риском развития ЛР. По этой причине у пациенток с различным риском локальных рецидивов был осуществлён сравнительный анализ эффективности брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов в качестве методов дополнительного облучения ЛУОМЖ.

Так, в ретроспективном исследовании DBCG IMN2 (2025) основными факторами повышенного риска ЛР выделены молодой возраст (до 50 лет), ER-/HER2- подтип опухоли, низко- и умереннодифференцированные опухоли [63].

Vrieling C. и соавт. (2017) выделяют также молодой возраст и гормон-отрицательные низкодифференцированные (G3) опухоли [94]. Таким образом, существуют группы пациенток с повышенным риском локального рецидива, для которых дополнительное облучение ЛУОМЖ приносит максимальную пользу.

В исследуемой группе молодой возраст также ассоциировался с более высокой частотой ЛР: 7,7% у больных моложе 50 лет и 2,2% у пациенток старше 50 лет (p = 0,004).

Учитывая значимую роль биологического подтипа опухоли в прогнозе ЛР, при первичном анализе их частота составила: в группах люминального А и люминального В HER2-отрицательного по 2,4%, в группе ТНРМЖ - 8,9%, HER2+ нелюминального - 4,1% и люминального В HER2-положительного -13,1%. На основании этих данных выделены агрессивные подтипы (ТНРМЖ, нелюминальный HER2+, люминальный В HER2+) и люминальные (люминальный А и люминальный В HER2-), которые характеризуются более благоприятным течением. В группе люминальных подтипов риск возникновения локального рецидива составил 2,4%, при агрессивных подтипах он увеличился до 9,3%. Установлено, что агрессивные подтипы ассоциированы с достоверно более высоким риском ЛР (p = 0,003).

Кроме того, был проведён анализ взаимосвязи частоты ЛР и степени дифференцировки опухоли. Различия в частоте ЛР между высокодифференцированными (G1) и низкодифференцированными (G3) опухолями приближались к порогу статистической значимости (p = 0,06), что указывает на тенденцию к более высокому риску развития ЛР при низкодифференцированном (G3) РМЖ. При попарном сравнении G1 с G2 (p = 0,57) и G2 с G3 (p = 0,24) значимых различий в количестве ЛР между группами не выявлено.

При анализе влияния хирургического края резекции на частоту возникновения ЛР значимых различий не выявлено: в группе с «близким» краем (менее 2 мм) частота ЛР составила 3,2%, а в группе пациенток с краем 2 мм и более - 3,0% (p = 0,367).

В нашей когорте у пациенток моложе 50 лет частота ЛР была ожидаемо выше. Однако при сравнении методов «boost» в данной возрастной группе показатели ЛР достоверно не отличались: 8,3% - при осуществлении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ и 7,1% - в группе больных, которым «boost» осуществлялся ДЛТ электронами (p = 0,798).

При анализе эффективности методик в группе агрессивных подтипов частота ЛР также оказалась сопоставимой вне зависимости от способа подведения «boost»: 9,6% - при ВДБТ и 8,8% - при ДЛТ электронами (p = 0,547).

Далее был проведён сравнительный анализ частоты ЛР и методики проведения «boost» в группе больных с различной степенью дифференцировки опухоли. В группе пациенток с высокодифференцированными опухолями (G1), которым «boost» выполнялся с помощью ВДБТ - ЛР выявлено не было (0%); в группе ДЛТ электронами их количество составило 4,3% (p = 0,46). У больных с умереннодифференцированными опухолями (G2) частота ЛР составила 2,3% при ВДБТ и 4,6% при ДЛТ (p = 0,50). В группе с высокодифференцированными опухолями (G3) рецидивы чаще встречались при ВДБТ (7,8%), чем при ДЛТ (3,7%), однако, статистически значимых различий показатели также не достигли (p = 0,267).

Среди пациенток с «близким» хирургическим краем резекции (менее 2 мм) частота рецидивов при ВДБТ составила 4,6%, при ДЛТ в режиме электронов - 2,2%. Различия также оказались статистически недостоверными (p = 0,474). Учитывая тот факт, что во всех перечисленных группах (у больных в возрасте до 50 лет, при низкодифференцированном РМЖ, у пациенток с близким хирургическим краем резекции (менее <2 мм), с агрессивными биологическими подтипами опухоли) не отмечалось достоверных различий в частоте ЛР в зависимости от метода проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ, можно сделать вывод, что обе методики обеспечивают сопоставимый локальный контроль у пациенток с РМЖ независимо от наличия/отсутствия факторов риска возникновения ЛР.

Принимая во внимание доказанную противоопухолевую эффективность дополнительного облучения ЛУОМЖ, большое внимание уделяется и

косметическим результатам лечения в условиях увеличения дозы на ткань молочной железы. В многоцентровом исследовании EORTC 22881/10882, где максимальная доза на ложе опухоли не превышала 16 Гр, авторы сообщили об увеличении частоты умеренного или тяжёлого фиброза с 13,2% до 28,1% при проведении «boost» [15]. Стоит отметить, что в литературе неоднократно сообщалось, что само по себе проведение «boost» после облучения всей молочной железы негативно сказывается на косметических исходах [15, 52]. Однако, важным остаётся вопрос о возможных различиях косметических результатов в зависимости от методики подведения «boost»: с помощью ВДБТ или ДЛТ в режиме электронов.

Проведённый ранее в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (2024) анализ дозиметрических планов показал, что использование ВДБТ при частичном ускоренном облучении молочной железы позволяет достоверно уменьшить планируемый объем облучения тканей молочной железы по сравнению с ДЛТ ($p < 0,002$) [4]. Принципы проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ аналогичны принципам проведения ускоренного частичного облучения молочной железы, что позволило предположить, что косметические результаты в группе ВДБТ также могут оказаться лучше, чем в группе больных, которым «boost» подводился с помощью ДЛТ в режиме электронов.

С другой стороны, в зарубежной литературе имеются данные о негативных косметических результатах при использовании ВДБТ в лечении РМЖ, особенно при проведении брахитерапии с помощью баллонных раздувающихся катетеров [16, 34]. Dowlatshahi K. и соавт. (2004) сообщают о гиперемии кожи молочной железы после облучения баллонным катетером в 25% случаев, отечности - в 3%, о появлении волдырей на коже в проекции полей облучения - в 8% [34]. В связи с этим, представляется чрезвычайно важным изучение вопроса о косметических результатах ВДБТ с помощью пластиковых или стальных игл-интрастатов.

В настоящее время предложено несколько способов оценки косметических результатов после органосохраняющего лечения РМЖ: оценочные шкалы и автоматизированные системы, такие как BCCT.core. Однако, они нередко дают

разнонаправленные данные и слабо коррелируют с субъективным восприятием пациенток.

Принимая во внимание широкую распространённость и клинически доказанную эффективность анкеты BREAST-Q V2.0 при изучении косметических результатов лечения больных РМЖ, она была применена в настоящем исследовании. Важным достоинством является широкий спектр модулей для оценки различных сфер жизни пациентки: удовлетворенность косметическим результатом молочной железы, психосоциальное благополучие, ощущение себя в обществе, сексуальное благополучие и др. с помощью соответствующих предлагаемых вопросов. Также важным преимуществом опросника является доступность для интерпретации пациенток и возможность его проведения с помощью телефонного опроса без очного визита больных. Все это послужило предпосылкой для информативной работы при ретроспективном опросе большого количества женщин.

Дополнительно следует отметить, что анкета представляет собой международный лицензированный инструмент для оценки удовлетворённости и качества жизни пациенток после операций на молочной железе. Он был разработан на базе онкологического центра Memorial Sloan-Kettering Cancer University of British Columbia [5, 59, 73]. Кроме того, в литературе неоднократно подчёркивалось, что вопросы, включённые в модули данного опросника, с высокой точностью отражают восприятие пациентками внешнего вида ипсилатеральной молочной железы и их психоэмоциональное состояние после органосохраняющего лечения [27, 32].

Полученные данные свидетельствуют о хороших косметических результатах у больных, получивших дополнительное облучение ЛУОМЖ: с помощью внутритканевой ВДБТ 97,9% женщин были полностью удовлетворены полученным косметическим результатом. В группе больных, которым дополнительное облучение проводилось с помощью ДЛТ в режиме электронов, частота удовлетворенности полученным косметическим результатом также была

высока - 96,9% случаев. Сравнительный анализ не выявил достоверных различий между группами (p = 0,738).

Дополнительным преимуществом анкеты BREAST-Q V2.0 является наличие шкалы психосоциального благополучия, что позволяет оценить психосоциальное состояние больных РМЖ после проведённого лечения. Через 5 лет после противоопухолевой терапии удовлетворительное психосоциальное состояние отметили 95,3% пациенток в группе ВДБТ и 97,5% - в группе ДЛТ в режиме электронов. Достоверных различий также не выявлено (p = 0,275).

Полученные результаты согласуются с имеющимися немногочисленными публикациям. В работе Perez C.A. и соавт. (1996) был выполнен сравнительный анализ косметических результатов после дополнительного облучения ЛУОМЖ методами ДЛТ и ВДБТ [68]. По мнению авторов, выбранный способ подведения дозы не оказал влияния на косметические результаты: спустя 10 лет после окончания лучевой терапии отличные и хорошие результаты наблюдались в 84% случаев после ДЛТ и в 81% - после ВДБТ.

В исследовании Ж.В. Брянцевой и соавт. (2026) при сравнительной оценке косметических результатов с помощью опросника BREST-Q V2.0 после ускоренного частичного облучения молочной железы с использованием ВДБТ отличный косметический результат был зафиксирован в 100% случаев по истечении 5 лет наблюдения, что указывает на перспективность исследования внутритканевой ВДБТ у больных РМЖ [3]. Сопоставление с группой ДЛТ неосуществимо, поскольку срок наблюдения в этой группе составляет лишь 3 года.

Систематический обзор 2024 года также показал, что внутритканевая ВДБТ обеспечивает хорошие косметические результаты (в сравнении с ДЛТ, внутритканевой баллонной брахитерапией и интраоперационной брахитерпией), а также наименьшую частоту инфекций, жирового некроза и болевого синдрома среди внутритканевых методов [64].

Предполагавшееся ранее преимущество в косметических результатах лечения в группе ВДБТ перед ДЛТ в режиме электронов, основанное на результатах сравнения методик при проведении частичного ускоренного облучения молочной

железы, не оправдалось. Следует допустить, что облучение всей молочной железы, проведённое перед дополнительным облучением ЛУОМЖ, могло нивелировать выявленные различия.

Поскольку достижение оптимальных косметических результатов во многом определяется характеристиками распределения дозы в мишени, в частности, её гомогенностью, был выполнен анализ дозиметрических параметров внутритканевой ВДБТ при различных технических аспектах её проведения.

Авторами «Парижской системы» были описаны требования к размерам катетеров, сформулированы «геометрические правила» их установки, указано оптимальное рекомендуемое расстояние между иглами, которое составляет 5–20 мм [69]. Клиническая практика подтвердила высокую эффективность и жизнеспособность правил «Парижской системы», и они легли в основу современных базовых принципов проведения внутритканевой брахитерапии [30, 84]. В рекомендациях рабочей группы GEC-ESTRO по выполнению ВДБТ, обновленных в 2024 году, рекомендованное расстояние между иглами-интрастатами составляет 12–16 мм, в обзоре Yu, C.X. и соавт. (2023) - 10-15 мм [43, 98].

Ещё одним важным компонентом при планировании ВДБТ является правильный выбор интрастатов. В настоящее время имеются сообщения, в которых указывается на высокую клиническую эффективность внутритканевой ВДБТ, выполненной с помощью различных вариантов пластиковых игл-интрастатов [17, 84]. С другой стороны, имеются исследования, которые подтверждают эффективность проведения ВДБТ с помощью металлических игл-интрастатов [30].

Важным этапом в развитии ВДБТ РМЖ оказалась разработка экспертами GEC-ESTRO (2018) основных критериев, позволяющих оценить качество дозиметрического плана и требований, предъявляемых к распределению дозы при выполнении внутритканевой ВДБТ [84].

Базовыми критериями, которые используются при оценке качества дозиметрического плана являются: D90 (доза, которую получает 90 % объёма мишени, выраженная в процентах от предписанной дозы), V100 и V150

(клинические объёмы мишени, получающие не менее 100 % и 150 % запланированной дозы соответственно), индекс неоднородности, рассчитываемый как отношение V150 к V100 и характеризующий неравномерность распределения дозы в целевом объёме. Эти показатели, с одной стороны, позволяют прогнозировать надёжность локального контроля, а с другой - связаны с вероятностью развития выраженных лучевых реакций при проведении внутритканевой ВДБТ РМЖ. В частности, ИН рассматривается как определяющий показатель, связанный с косметическими результатами ВДБТ рака молочной железы. Указывается, что для достижения оптимальных косметических результатов, в первую очередь для снижения риска возникновения выраженного постлучевого фиброза, индекс неоднородности не должен превышать значения 0,3–0,4 [39]. Следует отметить, что результаты проспективного рандомизированного исследования, в котором ВДБТ использовалась для проведения ускоренного частичного облучения РМЖ, подтвердили высокую вероятность достижения хороших косметических результатов в тех случаях, когда индекс неоднородности не превышал рекомендованных значений [17, 55].

С 2016 года в нашем центре для проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ методом ВДБТ использовались пластиковые интрастаты. С 2022 года внедрены металлические интрастаты, которые благодаря своей жёсткости оказались более удобными для оператора, а также экономически более эффективными в виду возможности повторной стерилизации и многократного применения. Кроме того, жёсткость металлических интрастатов обеспечивает более ровный ход в ткани молочной железы, что при дозиметрическом планировании способствует более однородному распределению дозы в мишени.

Значительный опыт проведения внутритканевой ВДБТ (более 500 больных), применение различных игл-интрастатов (металлических и пластиковых) и введение интрастатов с различным расстоянием между ними (10 и 15 мм), позволили нам проанализировать влияние этих факторов на качество лечебных дозиметрических планов.

Таким образом, выполненный сравнительный анализ указывает на то, что проведение внутритканевой ВДБТ с помощью игл-интрастатов установленных в соответствии с принципами «Парижской системы» при расстоянии между ними 15 мм обеспечивают достижение оптимального распределения дозы с адекватным покрытием мишени при минимальной неоднородности дозы.

При анализе покрытия мишени предписанной дозой (D90) выявлена значимая зависимость от расстояния между интрастатами. Так, в группе, где расстояние между ними составило 10 мм, медиана D90 составила 98,1%, с увеличением расстояния между иглами-интрастатами до 15 мм, медиана показателя D90 увеличилась до 105,8% в обеих группах.

Индекс неоднородности является одним из наиболее важных дозиметрических показателей, который может быть использован для прогнозирования неблагоприятного косметического эффекта после проведения ВДБТ. Медиана величины ИН во всех трёх группах составила 0,4, однако, обращает на себя внимание вариабельность показателя в зависимости от материала интрастатов и расстояния между ними. В группе пластиковых интрастатов с расстоянием 10 мм наблюдалось превышение допустимого ИН определялось в половине случаев (49%) с максимальным значением в группе 0,8. В группе пластиковых интрастатов с расстоянием 15 мм эта величина существенно снижалась (до 26%), с максимальным значением 0,9. В группе металлических интрастатов с расстоянием 15 мм значение ИН соответствовало рекомендациям GEC-ESTRO во всех случаях.

Проведённое исследование позволяет заключить, что проведение дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью внутритканевой ВДБТ обеспечивает сопоставимые 5-летние показатели локального контроля с ДЛТ в режиме электронов. В выявленных группах повышенного риска локального рецидива (возраст пациенток до 50 лет, с агрессивными биологическими подтипами, низкодифференцированными опухолями, близким (менее 2 мм) хирургическим краем резекции) не было не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи с методикой подведения «boost», что подтверждает равную

клиническую эффективность обеих методик в приведённых группах риска. Выполненный сравнительный анализ дозиметрических планов указывает на то, что проведение внутритканевой ВДБТ с помощью металлических игл-интрастатов, установленных в соответствии с «Парижской системой» при расстоянии между ними 15 мм обеспечивают достижение оптимального распределения дозы при минимальной неоднородности дозы во всех случаях. Полученные результаты могут служить основой для оптимизации клинических протоколов и выбора метода дополнительного облучения ЛУОМЖ в индивидуализированной тактике лечения РМЖ.

ВЫВОДЫ

1. При проведении лучевой терапии у больных раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли молочной железы с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} или дистанционной лучевой терапии в режиме электронов обеспечивают сопоставимые высокие показатели 5-летнего локального контроля: 96,0% и 95,0% соответственно (p=0,536).

2. В представленном сравнительном исследовании не установлено различий в косметических результатах лечения, полученных после лучевой терапии на весь объем молочной железы с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли молочной железы с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} или дистанционной лучевой терапии в режиме электронов. Оценка, соответствующая результату «отлично» и «хорошо» в группе брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} была получена в 97,9% случаев, а при выполнении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов – у 96,9% больных (p=0,738).

3. Не установлено различий в результатах оценки психосоциального благополучия после проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} или дистанционной лучевой терапии в режиме электронов. Результат «отлично» и «хорошо» в группе брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192} был получен в 95,3% случаев, а при выполнении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов – в 97,5% больных (p=0,275).

4. Установлено, что материал интрастатов является фактором, значимо влияющим на однородность распределения дозы. Применение пластиковых интрастатов ассоциировано с достоверно более высокой частотой превышения порогового значения индекса неоднородности >0,4 (до 26% - 50,3%), тогда как

при использовании металлических интрастатов данное превышение не зафиксировано ни в одном случае ($p < 0,01$).

5. Доказано влияние расстояния между иглами-интрастатами на адекватность облучения мишени ($D90 \geq 90\%$) при использовании брахитерапии источниками высокой мощности дозы Ir^{192}. Увеличение расстояния между катетерами до 15 мм статистически значимо снизило частоту неадекватности покрытия мишени: до 1,15% для пластиковых ($p < 0,0003$) и до 6,1% для металлических ($p = 0,0093$) интрастатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая эффективность и отличные косметические результаты позволяют рекомендовать использование брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} в качестве метода подведения дополнительной дозы к ложе удалённой опухоли у больных раком молочной железы после органосохраняющих операций в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией.

2. При проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} рекомендуется использовать металлические интрастаты. Оптимальным является введение интрастатов в шахматном порядке с расстоянием между ними 15 мм. Данная конфигурация обеспечивает оптимальные дозиметрические параметры, включая низкий индекс неоднородности и адекватное покрытие мишени терапевтической дозой.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

Полученные данные указывают на надежный локальный контроль у больных РМЖ после органосохраняющих операций в комбинации с КДЛТ и дополнительным облучением ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ. Проведенное исследование указывает на целесообразность использования данной методики в широкой клинической практике. Перспективным направлением дальнейших исследований в этой области является изучение режимов подведения дозы, а также сравнительный анализ технологических особенностей осуществления ВДБТ (использования различных интрастатов). Высокая эффективность ВДБТ в качестве метода подведения «boost» на ложе удаленной опухоли указывает на перспективность использования этой технологии в рамках протоколов по деэскалации хирургического лечения больных РМЖ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CTV – клинический объём мишени

EQD2 - эквивалентная доза для фракций 2 Гр

GTV – макроскопический объем опухоли

LQ – линейно-квадратичная модель

PTV – планируемый объём мишени

ВДБТ – высокомощностная брахитерапия

ВББТ – внутритканевая баллонная брахитерапия

ИН – индекс неоднородности

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

ДЛТ –дистанционная лучевая терапия

КТ – компьютерная томография

ЛР – локальный рецидив

ЛТ - лучевая терапия

ЛУОМЖ – ложе удаленной опухоли молочной железы

ОСО – органосохраняющая операция

РМЖ – рак молочной железы

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акулова, И.А. Сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения у пациенток с дополнительным облучением ложа опухоли при раке молочной железы / И.А. Акулова, С.Н. Новиков, А.И. Целуйко [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 57–66.
2. Брянцева, Ж.В. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы / Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – Т. 2. – № 4. – С. 26–34.
3. Брянцева, Ж.В. Сравнительный анализ онкологической эффективности и косметических результатов ускоренного частичного облучения больных раком молочной железы с помощью высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии / Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, И.А. Акулова [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2026. – Т. 9. – № 1. – С. 9–15.
4. Брянцева, Ж.В. Сравнительный анализ дозиметрических планов при ускоренном частичном облучении больных раком молочной железы методом высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии / Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, Т.С. Яганова [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. – Т. 7. – № 3. – С. 34–40.
5. Кораблева, Н.П. Валидный опросник BREAST-Q для анализа результатов в эстетической хирургии молочных желез / Н.П. Кораблева, В.В. Жолтиков, А.Х. Исмагилов [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2020. – № 4. – С. 17–22.
6. Новиков, С.Н. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы: учебное пособие / С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Ж.В. Брянцева [и др.]. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2017. – 60 с.

7. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 235 с.

8. Состояние онкологической помощи населению России в 2025 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2026. – 275 с.

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с.

10. Трофимова, О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы: дис. д-ра мед. наук : 14.01.12 / Трофимова Оксана Петровна. – М., 2015. – 287 с.

11. Шарабура, Т.М. История радиотерапии / Т.М. Шарабура, А.В. Кириллов // Практическая онкология. – 2023. – Т. 24. – № 2. – С. 165–173.

12. Anderson, B. Partial breast irradiation: An updated consensus statement from the American brachytherapy society / B. Anderson, D. Arthur, J.M. Hannoun-Levi [et al.] // Brachytherapy. – 2022. – Vol. 21. – № 6. – P. 726–747.

13. Arenas, M. The 2024 Assisi think tank on breast cancer: Focus on the use of a tumour bed boost after breast conserving therapy / M. Arenas, Y. Bölükbaşı, L.J. Boersma [et al.] // Breast. – 2025. – Vol. 80. – P. 103881.

14. Bartelink, H. 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 / H. Bartelink, J.C. Horiot, P.M. Poortmans [et al.] // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25. – № 22. – P. 3259–3265.

15. Bartelink, H. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial / H. Bartelink, P. Maingon, P. Poortmans [et al.] // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 47–56.

16. Benitez, P.R. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer / P.R. Benitez, M.E. Keisch, F. Vicini [et al.] // Am J Surg. – 2007. – Vol. 194. – № 4. – P. 456–462.

17. Bitter, S.M. WBRT vs. APBI: an interim report of patient satisfaction and outcomes / S.M. Bitter, P. Heffron-Cartwright, C. Wennerstrom [et al.] // J Contemp Brachytherapy. – 2016. – Vol. 8. – № 1. – P. 17–22.

18. Bosma, S. Young boost randomized phase III trial of high vs low boost radiation in young breast cancer patients: 10-year results / S. Bosma, E. van Werkhoven, H. Bartelink // Eur J Cancer. – 2024. – Vol. 200. – P. 113955.

19. Bray, F. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229–263.

20. Brouwers, P.J.A.M. Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young boost trial / P.J.A.M. Brouwers, E. van Werkhoven, H. Bartelink [et al.] // Radiother Oncol. – 2018. – Vol. 128. – № 3. – P. 434–441.

21. Brunt, A.M. Hypofractionation: The standard for external beam breast irradiation / A.M. Brunt, J.S. Haviland // Breast. – 2023. – Vol. 69. – P. 410–416.

22. Burstein, H.J. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021 / H.J. Burstein, G. Curigliano, B. Thürlimann [et al.] // Ann Oncol. – 2021. – Vol. 32. – № 10. – P. 1216–1235.

23. Burstein, H.J. Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer / H.J. Burstein, G. Curigliano, M. Gnant [et al.] // Ann Oncol. – 2025. – Vol. 36. – № 12. – P. 1433–1446.

24. Cai, S.L. Characteristics of recurrence, predictors for relapse and prognosis of rapid relapse triple-negative breast cancer / S.L. Cai, J.J. Liu, Y.X. Liu [et al.] // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1119611.

25. Cardoso, M.J. Turning subjective into objective: the BCCT.core software for evaluation of cosmetic results in breast cancer conservative treatment / M.J. Cardoso, J.S. Cardoso // Breast. – 2007. – Vol. 16. – № 2. – P. 456–461.

26. Chen, Z.J. AAPM Task Group Report 267: A joint AAPM GEC-ESTRO report on biophysical models and tools for the planning and evaluation of brachytherapy / Z.J. Chen, X.A. Li, D.J. Brenner [et al.] // Med Phys. – 2024. – Vol. 51. – № 6. – P. 3850–3923.

27. Civil, Y.A. Impact of neoadjuvant systemic therapy on surgical and radiotherapy outcomes in patients with early-stage breast cancer: a cross-sectional retrospective single-center study / Y.A. Civil, K.M. Duvivier, S.A.L. Bartels [et al.] // BMC Cancer. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 1046.

28. Clarke, M. 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 / M. Clarke, R. Collins, S. Darby [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – № 9503. – P. 2087–2106.

29. Coles, C.E. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial / C.E. Coles, J.S. Haviland, A.M. Kirby [et al.] // Lancet. – 2023. – Vol. 401. – № 10394. – P. 2124–2137.

30. Cozzi, S. The Role of Interstitial Brachytherapy for Breast Cancer Treatment: An Overview of Indications, Applications, and Technical Notes / S. Cozzi, M. Augugliaro, P. Ciammella [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14. – № 10. – P. 2564.

31. De Rose, F. Hypofractionation with simultaneous boost in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A prospective evaluation of a case series and review

of the literature / F. De Rose, A. Fogliata, D. Franceschini [et al.] // Breast. – 2018. – Vol. 42. – P. 31–37.

32. Diao, K. Patient-reported Quality of Life After Breast-conserving Surgery With Radiotherapy Versus Mastectomy and Reconstruction / K. Diao, X. Lei, W. He [et al.] // Ann Surg. – 2023. – Vol. 278. – № 5. – P. e1096–e1102.

33. Díaz-Gavela, A.A. Hypofractionated whole breast IMRT with HDR brachytherapy boost in early-stage breast cancer: Long-term results from a single-center / A.A. Díaz-Gavela, E.D. Cerro Peñalver, S. Sanchez-Garcia [et al.] // Brachytherapy. – 2024. – Vol. 23. – № 3. – P. 342–354.

34. Dowlatshahi, K. Early experience with balloon brachytherapy for breast cancer / K. Dowlatshahi, H.C. Snider, M.A. Gittleman [et al.] // Arch Surg. – 2004. – Vol. 139. – № 6. – P. 603–607.

35. Dzhugashvili, M. The role of the radiation therapy breast boost in the 2020s / M. Dzhugashvili, L. Veldeman, A.M. Kirby // Breast. – 2023. – Vol. 69. – P. 299–305.

36. Dzhugashvili, M. Ultrahypofractionation and Simultaneous Integrated Boost in Breast Cancer: Early Side Effects Analysis / M. Dzhugashvili, A. Serradilla, J. Fernández-Ibiza [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2025. – Vol. 122. – № 2. – P. 241–248.

37. Ephrem Tadele Sedeta. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends / Ephrem Tadele Sedeta [et al.] // JCO. – 2023. – Vol. 41. – P. 10528.

38. Fisher, B. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer / B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant [et al.] // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1233–1241.

39. Fisher, B. Breast-Cancer Management / B. Fisher // N Engl J Med. – 1979. – Vol. 301. – № 6. – P. 326–328.

40. Fowler, J.F. 21 years of biologically effective dose / J.F. Fowler // Br J Radiol. – 2010. – Vol. 83. – P. 554–568.

41. Garsa, A.A. Analysis of fat necrosis after adjuvant high-dose-rate interstitial brachytherapy for early stage breast cancer / A.A. Garsa, D.J. Ferraro, T. Dewees [et al.] // Brachytherapy. – 2013. – Vol. 12. – № 2. – P. 99–106.

42. Geraldo, J.M. HDR brachytherapy decreases proliferation rate and cellular progression of a radioresistant human squamous cell carcinoma in vitro / J.M. Geraldo, S. Scalzo, D.S. Reis [et al.] // Int J Radiat Biol. – 2017. – Vol. 93. – P. 958–966.

43. Gimeno-Morales, M. Post- versus intra-operative implant for breast cancer interstitial brachytherapy: How to choose? / M. Gimeno-Morales, L. Motisi, N. Rodriguez-Spiteri [et al.] // J Contemp Brachytherapy. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 72–83.

44. González-Hernández, L.M. Overall Survival and Related Factors of Patients Undergoing Breast-Conserving Surgery with Boost Through Interstitial Brachytherapy in a Cancer Center in Medellin, Colombia / L.M. González-Hernández, E. Vásquez-Trespalacios, E.P. Gallegos-Téllez [et al.] // South Asian J Cancer. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 112–117.

45. Gump, F.E. The History of Breast Cancer Early Detection: 1865–2020 / F.E. Gump, P. Parmar, S. Feldman, A.M. Gupta // Breast Cancer (Dove Med Press). – 2024. – Vol. 16. – P. 973–980.

46. Gunster, J.L.B. Cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer after accelerated partial breast irradiation using intraoperative or external beam radiotherapy / J.L.B. Gunster, D.H.M. Jacobs, M.E. Mast [et al.] // Clin Transl Radiat Oncol. – 2024. – Vol. 49. – P. 100844.

47. Harris, J.R. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast / J.R. Harris, M.B. Levene, G. Svensson, S. Hellman // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1979. – Vol. 5. – № 2. – P. 257–261.

48. Holland, R. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast / R. Holland, J.L. Connolly, R. Gelman [et al.] // J Clin Oncol. – 1990. – Vol. 8. – № 1. – P. 113–118.

49. Kapoor, R. Comprehensive analysis of dosimetry correlation and clinical outcomes in image-guided brachytherapy vs. intensity-modulated radiotherapy photon boost after whole breast hypofractionated radiation in post-breast conserving surgery: A 5-year median follow-up data from a tertiary care institution in India / R. Kapoor, G. Krishnan, D. Khosla [et al.] // J Contemp Brachytherapy. – 2025. – Vol. 17. – № 2. – P. 91–103.

50. Kerr, A.J. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality / A.J. Kerr, D. Dodwell, P. McGale [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2022. – Vol. 105. – P. 102375.

51. Kindts, I. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery / I. Kindts, A. Laenen, T. Depuydt, C. Weltens // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 11. – № 11. – CD011987.

52. Kindts, I. A comparison of a brachytherapy and an external beam radiotherapy boost in breast-conserving therapy for breast cancer: local and any recurrences / I. Kindts, K. Verhoeven, A. Laenen [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2019. – Vol. 195. – № 4. – P. 310–317.

53. Loibl, S. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / S. Loibl, F. André, T. Bachelot [et al.] // Ann Oncol. – 2024. – Vol. 35. – № 2. – P. 159–182.

54. Major, T. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery / T. Major, C. Gutiérrez, B. Guix [et al.] // Radiother Oncol. – 2016. – Vol. 118. – № 1. – P. 199–204.

55. Meattini, I. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial / I. Meattini, L. Marrazzo, C. Saieva [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38. – № 35. – P. 4175–4183.

56. Meillan, N. Early Breast Cancer Treatment and Cardiac Events: A Systematic Review / N. Meillan, S. Rivera, S. Ederhy [et al.] // Clin Breast Cancer. – 2025. – Vol. 25. – № 4. – P. e1–e12.

57. Moran, M.S. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer / M.S. Moran, S.J. Schnitt, A.E. Giuliano [et al.] // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32. – № 14. – P. 1507–1515.

58. Morrow, M. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ / M. Morrow, K.J. Van Zee, L.J. Solin [et al.] // Pract Radiat Oncol. – 2016. – Vol. 6. – № 5. – P. 287–295.

59. Mundy, L.R. Breast Cancer and Reconstruction: Normative Data for Interpreting the BREAST-Q / L.R. Mundy, K. Homa, A.F. Klassen [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2017. – Vol. 139. – № 5. – P. 1046e–1055e.

60. Nelson, J.A. BREAST-Q REACT: Clinical Reference Values for the BREAST-Q in Post-mastectomy Breast Reconstruction Patients / J.A. Nelson, J.J. Chu, C.M. McCarthy [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2022. – Vol. 29. – № 8. – P. 5280–5293.

61. Ng, S. Baseline characteristics predicting lower return rates of missing patient-reported quality of life data over 5 years: evidence from the IMPORT HIGH and IMPORT LOW breast cancer radiotherapy trials / S. Ng, A.M. Kirby, L.S. Kilburn [et al.] // Radiother Oncol. – 2026. – Vol. 214. – P. 111301.

62. Nielsen, A.W.M. Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study / A.W.M. Nielsen, L.B.J. Thorsen, D. Özcan [et al.] // Lancet Reg Health Eur. – 2024. – Vol. 49. – P. 101160.

63. Nielsen, A.W.M. Local recurrence with and without a tumour-bed boost: A post-hoc analysis of the DBCG IMN2 study / A.W.M. Nielsen, L.B.J. Thorsen, D. Özcan [et al.] // Radiother Oncol. – 2025. – Vol. 207. – P. 110905.

64. Ning, J. A systematic review on the techniques, long-term outcomes, and complications of partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer / J. Ning, G. Cheng, N. Wu // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 22283.

65. Okabe, A. Physician and Software Assessed Cosmetic Outcomes Following Whole Breast or Partial Breast Radiation Therapy for Breast Cancer / A. Okabe, W.L.J. Ho, M.L. Tao, J.C. Ye // Clin Breast Cancer. – 2025. – Vol. 25. – № 6. – P. e1–e9.

66. Orecchia, R. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial / R. Orecchia, U. Veronesi, P. Maisonneuve [et al.] // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 597–608.

67. Park-Simon, T.W. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2025 / T.W. Park-Simon, V. Müller, U.S. Albert [et al.] // Breast Care (Basel). – 2025. – Vol. 20. – № 3. – P. 1–19.

68. Perez, C.A. Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison / C.A. Perez, M.E. Taylor, K. Halverson [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1996. – Vol. 34. – № 5. – P. 995–1007.

69. Pierquin, B. The Paris system in interstitial radiation therapy / B. Pierquin, A. Dutreix, C.H. Paine [et al.] // Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol. – 1978. – Vol. 17. – № 1. – P. 33–48.

70. Piroth, M.D. Long-Term Results of the TARGIT-A Trial: More Questions than Answers / M.D. Piroth, V. Strnad, D. Krug [et al.] // Breast Care (Basel). – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 81–84.

71. Polo, A. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma / A. Polo, C. Polgár, J.M. Hannoun-Levi [et al.] // Brachytherapy. – 2017. – Vol. 16. – № 3. – P. 552–564.

72. Poortmans, P. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial / P. Poortmans, H. Bartelink, J.C. Horiot [et al.] // Radiother Oncol. – 2004. – Vol. 72. – № 1. – P. 25–33.

73. Pusic, A.L. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q / A.L. Pusic, A.F. Klassen, A.M. Scott [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2009. – Vol. 124. – № 2. – P. 345–353.

74. Rajan, K.K. Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis / K.K. Rajan, K. Fairhurst, B. Birkbeck [et al.] // BJS Open. – 2024. – Vol. 8. – № 3. – zrae040.

75. Resch, A. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer / A. Resch, R. Pötter, E. Van Limbergen [et al.] // Radiother Oncol. – 2002. – Vol. 63. – № 1. – P. 47–58.

76. Rosenstein, B.S. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols / B.S. Rosenstein, S.C. Lymberis, S.C. Formenti // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2004. – Vol. 60. – P. 1393–1404.

77. Shah, C. The case against IORT in the management of early stage breast cancer / C. Shah // Brachytherapy. – 2022. – Vol. 21. – № 6. – P. 723–725.

78. Shah, C. American Brachytherapy Society radiation oncology alternative payment model task force: Quality measures and metrics for brachytherapy / C. Shah, F. Vicini, S. Beriwal [et al.] // Brachytherapy. – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 63–74.

79. Shahbazian, H. Dosimetric analysis of breast cancer tumor bed boost: An interstitial brachytherapy vs. external beam radiation therapy comparison for deeply seated tumors / H. Shahbazian, R. Bakhshali, A. Shamsi, A. Bagheri // Brachytherapy. – 2020. – Vol. 19. – № 2. – P. 264–274.

80. Shaitelman, S.F. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline / S.F.

Shaitelman, B.M. Anderson, D.W. Arthur [et al.] // Pract Radiat Oncol. – 2024. – Vol. 14. – № 2. – P. 112–132.

81. Sharif, K. Cosmetic assessment of breast-conserving surgery for primary breast cancer / K. Sharif, R.W. Al-Ghazal // The Breast. – 1999. – Vol. 8. – P. 162–168.

82. Sheu, T. Use of the LQ model with large fraction sizes results in underestimation of isoeffect doses / T. Sheu, J. Molkentine, M.K. Transtrum [et al.] // Radiother Oncol. – 2013. – Vol. 109. – P. 21–25.

83. Stewart, A.J. Radiobiology and modelling in Brachytherapy: A review inspired by the ESTRO Brachytherapy pre-meeting course / A.J. Stewart, C. Chargari, A. Chyrek [et al.] // Clin Transl Radiat Oncol. – 2024. – Vol. 50. – P. 100885.

84. Strnad, V. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations / V. Strnad, T. Major, C. Polgar [et al.] // Radiother Oncol. – 2018. – Vol. 128. – № 3. – P. 411–420.

85. Strnad, V. Breast brachytherapy / V. Strnad, C. Yashar // Brachytherapy. – 2021. – Vol. 20. – № 5. – P. 976–983.

86. Sung, H. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries / H. Sung, A.M. Filho, M. Laversanne [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2026. – Vol. 76. – № 4. – P. e70090.

87. Thomsen, M.S. Volume matters: Breast induration is associated with irradiated breast volume in the Danish Breast Cancer Group phase III randomized Partial Breast Irradiation trial / M.S. Thomsen, J. Alsner, H.M. Nielsen [et al.] // Radiother Oncol. – 2022. – Vol. 177. – P. 231–235.

88. Touboul, E. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer / E. Touboul, L. Buffat, Y. Belkacémi [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1999. – Vol. 43. – № 1. – P. 25–38.

89. Trifiletti, D.M. Intraoperative breast radiation therapy with image guidance: Findings from CT images obtained in a prospective trial of intraoperative high-dose-rate brachytherapy with CT on rails / D.M. Trifiletti, T.N. Showalter, B. Libby [et al.] // Brachytherapy. – 2015. – Vol. 14. – № 6. – P. 919–924.

90. Vaidya, J.S. The TARGIT-A Randomized Trial: TARGIT-IORT Versus Whole Breast Radiation Therapy: Long-Term Local Control and Survival / J.S. Vaidya, M. Bulsara, F. Wenz [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2023. – Vol. 115. – № 1. – P. 77–82.

91. Verhoeven, K. A comparison of three different radiotherapy boost techniques after breast conserving therapy for breast cancer / K. Verhoeven, I. Kindts, A. Laenen [et al.] // Breast. – 2015. – Vol. 24. – P. 391–396.

92. Veronesi, U. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer / U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani [et al.] // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1227–1232.

93. Voogd, A.C. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials / A.C. Voogd, M. Nielsen, J.L. Peterse [et al.] // J Clin Oncol. – 2001. – Vol. 19. – № 6. – P. 1688–1697.

94. Vrieling, C. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial / C. Vrieling, E. van Werkhoven, P. Maingon [et al.] // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P. 42–48.

95. Wang, D.Q. Comparison of simultaneous integrated tumor bed boost and sequential boost during hypofractionated whole-breast irradiation after breast-conserving surgery / D.Q. Wang, Y.C. Song, H. Jing [et al.] // Clin Transl Radiat Oncol. – 2025. – Vol. 53. – P. 100967.

96. Wazer, D.E. Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer / D.E. Wazer, D. Lowther, T. Boyle [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. – Vol. 50. – № 1. – P. 107–111.

97. Wolff, J. App-based support for breast cancer patients to reduce psychological distress during therapy and survivorship - a multicentric randomized controlled trial / J. Wolff, S. Seidel, P. Wuelfing [et al.] // Front Oncol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1354377.

98. Yu, C.X. Radiotherapy of early-stage breast cancer / C.X. Yu // Precis Radiat Oncol. – 2023. – Vol. 7. – № 1. – P. 67–79.

99. Yu, T. A comparative study on hypofractionated whole-breast irradiation with sequential or simultaneous integrated boost on different positions after breast-conserving surgery / T. Yu, Y. Li, T. Sun [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 18017.

100. Zhong, C. Sequential or simultaneous-integrated boost in early-stage breast cancer patients: trade-offs between skin toxicity and risk of compromised coverage / C. Zhong, M. Huang, H. Yu [et al.] // Radiat Oncol. – 2025. – Vol. 20. – № 1. – P. 10.