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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Новиков Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Хмелевский Евгений Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»; заведующий отделом лучевой терапии (г. Москва)

Дашян Гарик Альбертович - доктор медицинских наук, доцент, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного университета»; заведующий онкологическим отделением №1 (хирургических методов лечения опухолей молочной железы, кожи и мягких тканей) (г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета _____ при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: https://www.niioncologii.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин. В 2025 году его доля в структуре онкологической заболеваемости населения достигла 19,2%, при этом РМЖ демонстрирует один из самых высоких среднегодовых темпов прироста [Каприн А.Д., 2026]. Современная стратегия лечения РМЖ предполагает комплексное применение трёх основных методов: хирургического, системного лекарственного лечения и лучевой терапии (ЛТ). В то же время, популяризация скрининговых программ привела к увеличению ранних стадий на момент постановки диагноза и, как следствие, росту числа органосохраняющих операций (ОСО).

Многочисленные исследования показали, что ОСО в сочетании с ЛТ демонстрируют сопоставимую с мастэктомией эффективность и безопасность у больных РМЖ [Veronesi U. и соавт., 2002; Fisher B. и соавт., 2002]. Кроме того, такой подход полностью отвечает эстетическим ожиданиям женщин. Однако, исследования топографии локальных рецидивов (ЛР) после ОСО показали, что около 74% из них развиваются непосредственно в ложе удаленной опухоли молочной железы (ЛУОМЖ) [Holland R., 1990]. Это стало основанием для активного изучения возможности снижения частоты ЛР с помощью подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ («boost»).

Наиболее часто для проведения «boost» применяется 3D конформная лучевая терапия на линейном ускорителе с энергией излучения 6-18 МэВ в режиме электронов или фотонов и брахитерапия источником высокой мощности дозы (ВДБТ). Накопленный клинический опыт указывает на некоторое преимущество ВДБТ перед дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) фотонами или электронами с точки зрения локального контроля, однако, различия статистически незначимы [Poortmans P. и соавт., 2004; Kindts I. и соавт., 2019].

Существуют и другие способы подведения «boost»: внутритканевая баллонная брахитерапия (ВББТ), интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). Однако, на сегодняшний день они не рекомендованы в качестве стандартных методов и не получили широкого распространения [Ning J. и соавт., 2024].

ВДБТ относится к инвазивным методикам, что объясняет настороженное отношение врачей-онкологов к данному способу «boost». В то же время, ранее нами было установлено, что подведение дополнительной дозы к ЛУОМЖ с помощью ВДБТ обеспечивает достоверное снижение радиационной нагрузки на органы риска в сравнении с дистанционными методиками [Канаев С.В. и соавт., 2018]. К сожалению, эффективность и безопасность ВДБТ как метода «boost» на ЛУОМЖ в отечественной практике фактически не изучались.

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. (2019) частота ЛР в группе ВДБТ составила 2,3%, при применении электронов - 3,2%, при использовании фотонов - 4,1%. Таким образом, количественные результаты исследований демонстрируют практически двухкратное снижение частоты 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 лечения. 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 ВББТ ассоциировалась с наименьшим числом фиброзов в исследуемых группах, второй по частоте встречаемости была ВДБТ, третья – ДЛТ. Наиболее часто развитие фиброзов встречалось при использовании ИОЛТ. В то же время 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 лечения больных РМЖ после ОСО, которым выполнялась послеоперационная ДЛТ с дополнительным облучением ЛУОМЖ с помощью ВДБТ или электронами.

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 металлических 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 методические 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 и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.

2. Результаты самооценки косметического результата и психосоциального благополучия при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии источником 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», «Обсуждение и Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Список литературы состоит из 100 источников, в том числе 11 отечественных и 89 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общее представление исследуемых групп

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.

Для проведения настоящего исследования использовались ретроспективные данные 657 женщин с морфологически верифицированным раком молочной железы cTis-4N0-3M0. Всем пациенткам с 2016 г по 2023 г. была выполнена ОСО с последующей ДЛТ 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 (α/β=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 у 310 (76,5%) пациенток лечение выполнялось в период с 2016 по 2019 год, а у 95 (23,5%) - в 2020-2023 годах.

Остальным 252 (38,4%) пациенткам облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью ДЛТ электронами в период с 2016 по 2019 год. Далее подгруппы были сформированы в зависимости от наличия информации, соответствующей каждой задаче. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

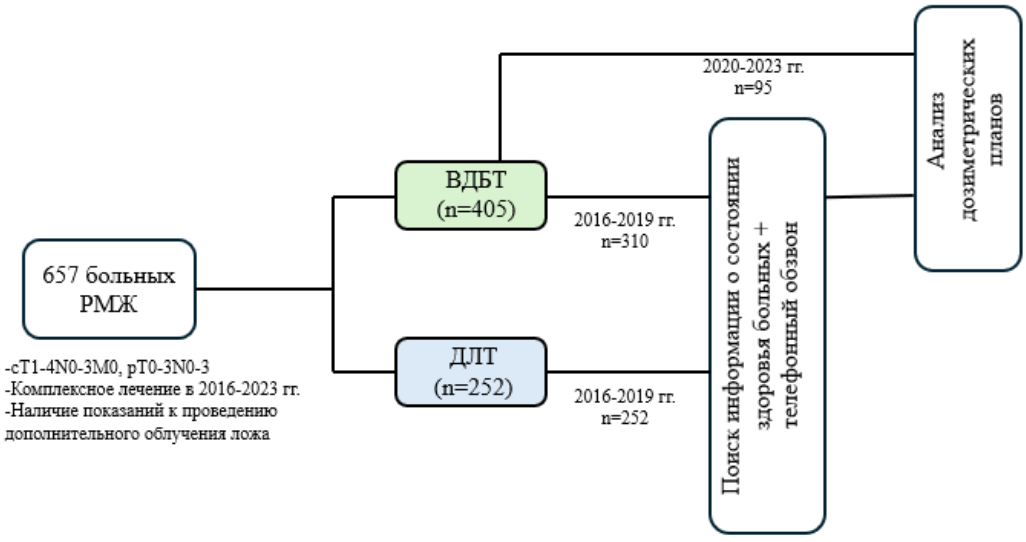


Рисунок 1- Дизайн исследования

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.

Характеристика группы пациентов для оценки локального контроля

Для проведения сравнительного анализа показателей локального контроля в исследование было включено 562 больные, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось в период с 2016 по 2019 г с помощью ВДБТ или ДЛТ электронами. 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 электронами - 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 л.), в группе 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.; IQR 60-99 мес.), после облучения ЛУОМЖ с помощью ДЛТ в режиме электронов – 66,8 мес. (медиана – 64 мес.; IQR 60-101 мес.). Все пациентки достигли отметки наблюдения в 60 мес. У большей части женщин в обеих группах заболевание было выявлено на ранних стадиях и представлено 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 электронами 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).

Более подробно клинико-демографические характеристики пациенток представлены в Таблице 1.

Таблица 1- Клинико-морфологические характеристики пациенток, вошедших в группы анализа локального контроля, которым облучение ложа удаленной опухоли молочной железы проводилось с помощью высокодозной брахитерапии 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 (38,9%)	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.			

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. было проведено комплексное лечение. Вопросы были 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 обеих групп представлены в Таблице 2. Статистически группы были сопоставимы по всем характеристикам.

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.

Таблица 2 - Клинико-морфологические характеристики пациенток, вошедших группы анализа косметического результата, которым облучение ложа удаленной опухоли молочной железы проводилось с помощью высокодозной брахитерапии 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%)	
Примечание - * - t - критерий Стьюдента; **- точный критерий Фишера-Фримана-Холтона.			

Для изучения косметического результата каждой женщине предлагалось ответить на 6 вопросов модуля. На каждый вопрос опрашиваемым было предложено 3 варианта ответа: 1 – совсем нет, 2 – немного, 3 – сильно. После

получения ответов на все вопросы определялось суммарное количество баллов. Наименьшее количество баллов означало 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». Анкета по оценке психосоциального благополучия состояла из 10 вопросов. Чем ниже балл, тем лучше результат. После подсчёта суммы баллов проводился пересчёт баллов по системе RASCHA. Затем весь диапазон полученных баллов от 0 до 100 делился на четыре интервала: от 0 до 25 - «неудовлетворительно», от 26 до 50 - «удовлетворительно», от 51 до 75 - «хорошо», и от 76 до 100 - «отлично». Чем выше балл, тем лучше результат.

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 (96,5%) дозиметрический план, остальные 14 (3,5%) 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.

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 расположенной внутритканевой метки, установленной хирургами во время операции, и оценивался по данным инструментальных исследований, выполненных до начала лучевой терапии.

Процедура ВДБТ в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» выполнялась при положении пациентки лёжа на столе компьютерного томографа с отведённой вверх рукой. 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.

Установка интрастатов осуществлялась под общей или местной инфильтрационной анестезией. Хирург устанавливал первую иглу-интрастат в проекции накожной метки, после чего выполнялось повторное КТ-сканирование для коррекции траектории введения последующих катетеров. Остальные интрастаты позиционировали таким образом, чтобы полностью покрыть все внутритканевые метки и ориентиры, в шахматном порядке и заданным расстоянием между иглами.

После установки последней иглы, выполнялось повторное КТ-сканирование, которое импортировалось в панирующую систему 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). Ложе опухоли (GTV) оконтуривалось по внутритканевым меткам и такими послеоперационными маркерами, как послеоперационный фиброз,

послеоперационная серома (лимфоцеле). Клинический объем облучения (CTV) представлял собой отступ от GTV до 15 мм. Жёсткая фиксация ложа опухоли с помощью игл-интрастатов исключала необходимость отступа на планируемый объём облучения (PTV).

Лечение проводилось с помощью брахитерапевтического комплекса MicroSelectron HDR Version 3.0 (Nucletron, Нидерланды) работающего с использованием источника высокой мощности дозы Ir^{192}. Оптимизация дозиметрических планов выполнялась с использованием различных алгоритмов – наиболее часто с помощью обратного планирования, реже – с использованием геометрической оптимизации.

Определение целевых объемов при проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ДЛТ пучком электронов аналогичен вышеописанному. Для формирования поля облучения использовались коллиматоры различных размеров: 6х6см, 10х10 см или 10х6см. 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. Дозиметрический расчёт проводился в планирующей системе Eclipse (Varian Medical Systems, США).

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. При использовании ВДБТ в качестве метода дополнительного облучения ЛУОМЖ было выявлено 10 (4,0%) ЛР у 247 пациенток в течение 5 лет наблюдения. В группе, получавшей дополнительное облучение ЛУОМЖ с помощью ДЛТ электронами – у 12 (5,0%) больных из 238 (Рисунок 2). 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. [IQR 31,3-54,8]. В группе электронов локальные рецидивы возникали несколько раньше - 30,8 мес. (3,27-58,18); медиана 27,5 [IQR 5,8-54,2]. Однако, различия не были статистически значимы (p = 0,234).

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

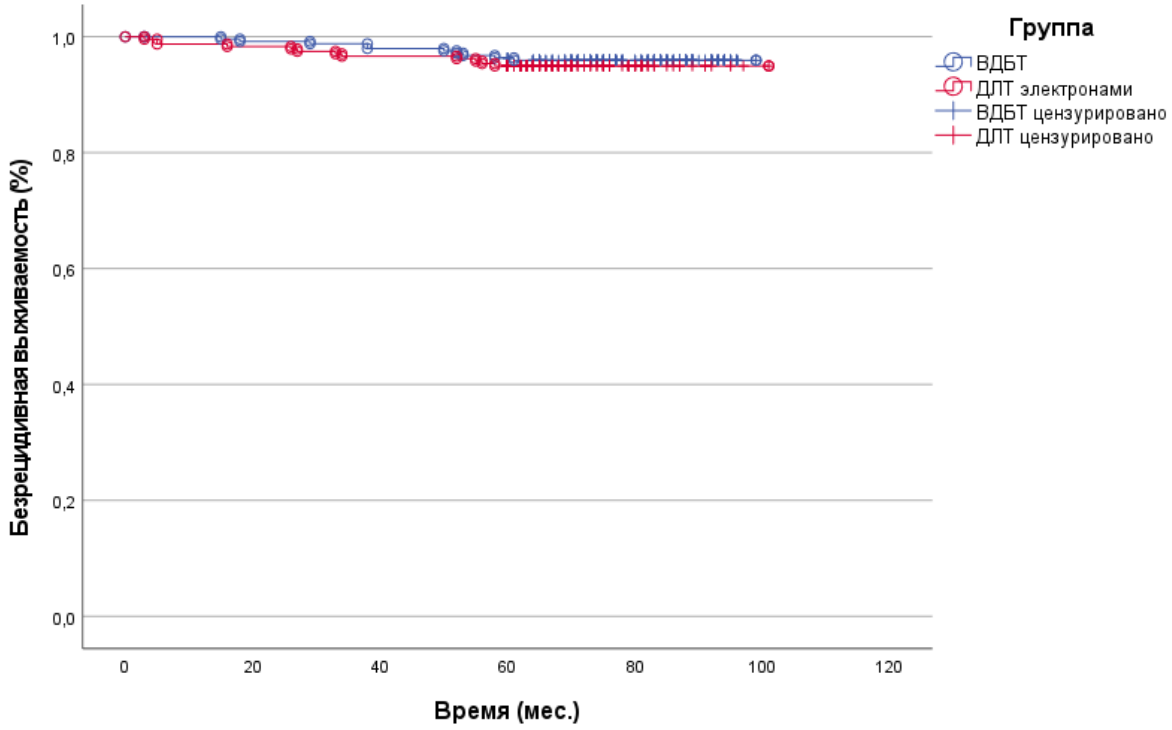


Рисунок 2 - Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от метода подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли молочной железы

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).

На основании обнаруженных различий нами 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).

Оценка взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и биологическим подтипом РМЖ

Для оценки взаимосвязи между риском возникновения ЛР и биологическим подтипом РМЖ нами была выделена группа агрессивных (ТНРМЖ, HER2+ нелюминальный, HER2+Люм Б) и люминальных (Люминальный А, Люминальный Б) подтипов РМЖ. В группе люминальных подтипов риск возникновения ЛР 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). В связи с этим, был осуществлен сравнительный анализ риска возникновения ЛР при люминальных и агрессивных подтипах РМЖ в зависимости от технологии проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ. В группе больных с агрессивными биологическими подтипами при облучении опухоли с помощью ВДБТ частота ЛР составила 9,6% (в 8 из 83 наблюдений), с помощью электронов – 8,8% (6 из 68 случаев) (p=0,547).

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. Высоко- (G1) и умереннодифференцированные (G2) опухоли встретились у 305 женщин. Из них у 10 (3,2%) больных был зафиксирован ЛР. В группе пациенток с низкодифференцированными опухолями (G3) количество рецидивов повышалось – 10 (5,9%) случаев из 168 женщин. Однако статистически различия оказались незначимыми (p=0,164). Далее нами 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).

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

В исследованной нами группе пациенток данные о статусе края резекции удалось установить в 465 случаях из 485: 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). В группе женщин с близким крем резекции, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью электронов, ЛР выявлен только у 1 (2,17%) из 46 пациенток, при подведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ ЛР определялся у 2 (4,6%) из 43 больных (p=0,474).

Результаты сравнительного анализа косметических результатов

Из 485 опрошенных пациенток в анализ были включены 358 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 «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.

В группе, где дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью электронов, 138 (83,1%) больных оценили косметический результат как «отлично», 23 (13,8%) – как «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 баллов, медиана – 6 баллов, что соответствует результату «отлично».

В группе ВДБТ 188 (97,9%) женщин оценили проведённое лечение «хорошо» или «отлично», 4 (2,1%) пациентки - «удовлетворительно» или «плохо»; в группе ДЛТ в режиме электронов 161 (96,9%) пациенток оценили проведённое лечение «хорошо» или «отлично», 5 (3,1%) пациенток – «удовлетворительно» или «плохо» (p=0,738).

Графически результаты сравнительного анализа косметических результатов после проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ и электронов представлены на Рисунке 3.

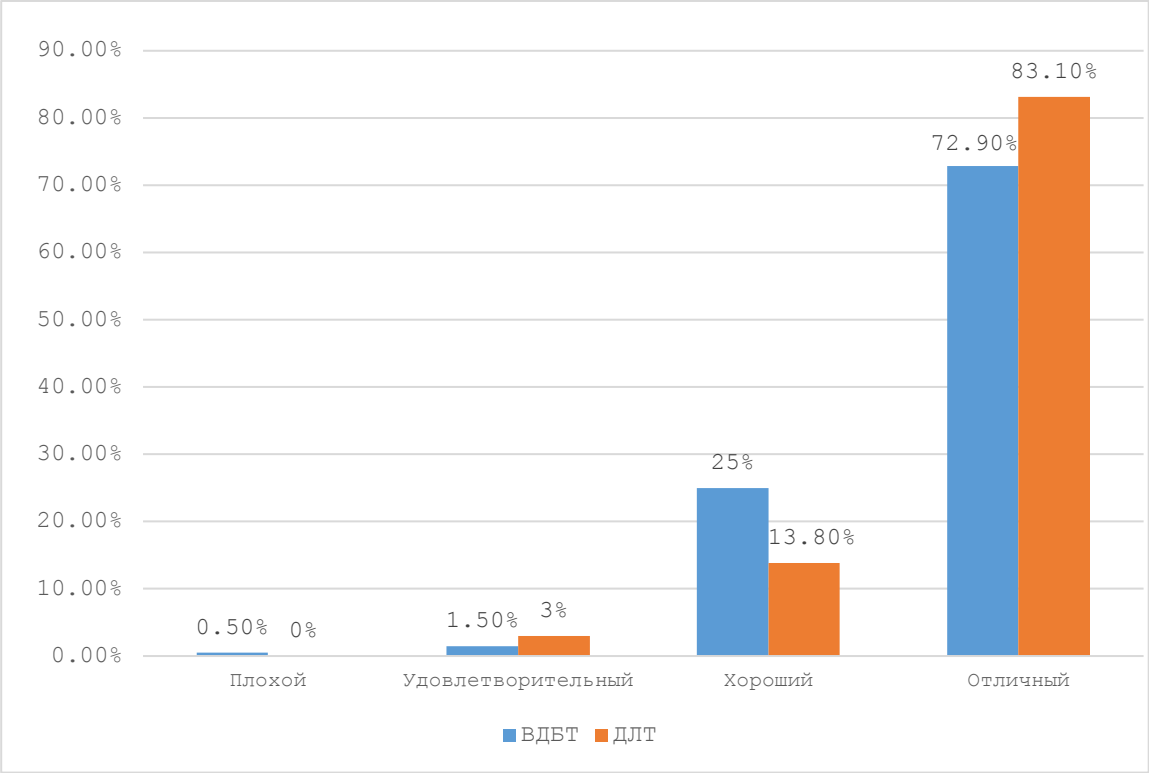


Рисунок 3 - Результаты оценки удовлетворенности косметическим результатом лечения у пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли молочной железы проводилось с помощью высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии в режиме электронов

При анализе ответов на вопросы модуля по оценке психосоциального благополучия женщин после проведенного лечения в группе ВДБТ 170 (88,5%) женщин оценивали свой психосоциальный статус «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».

В группе, где дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью электронов, 145 (87,3%) женщин оценивали свой психосоциальный статус «отлично», 17 (10,2%) – «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». 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 (p=0,275). 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.

Следует отметить, что сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения не выявил достоверных различий (p=0,738) между группами ВДБТ и ДЛТ в режиме электронов. Также не установлено достоверных отличий в психосоциальном благополучии пациенток первой и второй групп (p=0,275).

Результаты дозиметрического анализа

При сравнительном анализе дозиметрических планов особое внимание уделялось сравнению адекватности покрытия мишени предписанной дозой (D90) и неоднородности распределения дозы (ИН) (Таблица 3).

В первой группе пациенток, которым boost проводился пластиковыми иглами-интрастатами с расстоянием между ними 10 мм, медиана D90 составила 98,1% [IQR 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% [IQR 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% [IQR 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).

Таблица 3 - Результаты сравнительного анализа дозиметрических планов при различных вариантах установки интерстициальных катетеров.

Тип игл-интрастатов	**пластиковые**		**металлические**
Расстояние, мм	**10 мм**	**15 мм**	**15 мм**
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)
ИН (медиана; диапазон)	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,1-0,9)	0,3 (0,2-0,4)

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 [Strnad V. и соавт, 2018].

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 [IQR 0,4-0,5], среднее значение - 0,46 (0,2-0,8); в группе II медиана ИН была равна 0,4 [IQR 0,3-0,5], среднее значение - 0,39 (0,1-0,9); в группе III медиана ИН снизилась до 0,3 [IQR 0,2-0,3], среднее значение до 0,26 (0,2-0,4). Превышение пограничного значения ИН (0,4) наблюдалось: при установке пластиковых интрастатов с расстоянием 10 мм 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 ($p < 0,00003$).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительное облучение ложа удаленной опухоли молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения является эффективным компонентом комбинированной терапии. Сравнительный анализ показал, что внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционная лучевая терапия в режиме электронов обеспечивают сопоставимые показатели локального контроля, а также не различаются по влиянию на косметический результат и психосоциальное благополучие пациенток. Отсутствие значимых различий сохраняется и в подгруппах с повышенным риском локального рецидива, что позволяет рассматривать обе методики как эквивалентные по клинической эффективности.

Дозиметрический анализ выявил технические факторы, влияющие на адекватность облучения при использовании внутритканевой брахитерапии. Установлено, что материал интрастатов значимо влияет на однородность распределения дозы: применение пластиковых интрастатов сопряжено с более высокой частотой превышения порогового значения индекса неоднородности, тогда как при металлических интрастатах подобное не наблюдалось. Также доказано

влияние расстояния между иглами-интрастатами на покрытие мишени: увеличение расстояния между катетерами снижает частоту неадекватности облучения.

Таким образом, совокупность полученных данных указывает на то, что как внутритканевая брахитерапия, так и дистанционная лучевая терапия в режиме электронов могут применяться для дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения. Выбор метода может быть индивидуализирован, а при использовании брахитерапии необходимо учитывать материал и взаимное расположение интрастатов для обеспечения оптимального дозиметрического плана.

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 ≥ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительный анализ взаимосвязи дозиметрических показателей и технических аспектов установки интерстициальных катетеров при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у больных раком молочной железы / Т.С. Яганова, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков, Ш.Р. Абдуллаева, Ю.С. Мельник, Е.С. Быкова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2024. – № 4. – С. 142-149. – EDN: YDAZHY.

2. Сравнительный анализ взаимосвязи дозиметрических показателей и технических аспектов установки интерстициальных катетеров при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у больных раком молочной железы / Т.С. Яганова, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков, В.П. Сокуренко // Материалы X Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2024»: Тезисы. – Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии», 2024. – С. 187–188.

3. Оценка эффективности и безопасности дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью электронов или высокодозной брахитерапии у больных раком молочной железы / Т.С. Яганова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, М.Ю. Попова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 26-33. – doi: 10.17650/1994-4098-2025-21-2-26-33.

4. Влияние способа проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли на частоту локальных рецидивов у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения / Т.С. Яганова, Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, И.А. Акулова // Материалы XI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2025»: Тезисы. – Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии», 2025. – С. 326-327.

5. Влияние способа подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли на косметические результаты у больных раком молочной железы / Т.С. Яганова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, П.В. Криворотько, Т.Т. Табагуа, А.С. Емельянов, В.В. Мортада // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2026. – № 1. – С. 129-139. – doi: 10.24412/1999-7264-2026-1-129-139.