

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.22.655

На правах рукописи
УДК 618.19-006.6-089:615.849.1

Куланбаев Едил Мендуллаевич

**ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 - онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2023

Работа выполнена на кафедре онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б. Н. Ельцина и на базе Алматинского онкологического центра.

Научный руководитель:

Макимбетов Эмил Кожошевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор, заведующего кафедры онкологии и
лучевой терапии Кыргызско-Российского
Славянского университета имени Б. Н.
Ельцина

Официальные оппоненты:

Аралбаев Рахатбек Туралыевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением лучевой терапии
Национального центра онкологии и гематологии
Министерства здравоохранения Кыргызской
Республики.

Ситникова Юлия Георгиевна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры онкологии и лучевой
терапии Кыргызской государственной
медицинской академии имени И. К. Ахунбаева

Ведущая организация:

Казахстанско-Российский-Медицинский
университет, кафедра онкологии с курсом
радиологии г. Алматы.

Защита диссертации состоится «25» января 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.655 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева по адресу: 720064, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, 2 этаж, конференц-зал. Ссылка доступа на видеоконференцию защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720064, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и на сайте <https://vak.kg>

Автореферат разослан «25» декабря 2023 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук**



У. А. Тургунбаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых развитых распространенных заболеваний среди женщин стран мира, занимающее первое место по заболеваемости и третье по смертности среди злокачественных новообразований в общей популяции [О. Э. Якобс, 2018; J. A. Bradley, 2018]. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы в различных странах. Ежегодно в мире регистрируется около 2 млн. новых случаев рака молочной железы [A. Thomas и др., 2019].

В Республике Казахстан РМЖ так же является одной из приоритетных форм злокачественных новообразований, стабильно занимая первое место в структуре злокачественных опухолей всего населения. В среднем в Республике Казахстан ежегодно выявляется около 5000 больных раком молочной железы, из которых умирают более 1200 женщин, состоящих на учете. Смертность от РМЖ на 2019 г. составила 7 случаев на 100000 населения, а 5-летняя выживаемость достигла 54.0%.

В связи с расширяющимися рамками использования нового метода лечения РМЖ – интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), выявляются различные показания к проведению ИОЛТ в клинических ситуациях, при которых ранее лучевая терапия назначалась только по стандартной методике или вообще не применялась, в том числе, при неопухолевых заболеваниях.

В литературе обсуждаются вопросы о более широком применении нового метода лучевой терапии, но остается невыясненным вопрос, в каком качестве необходимо применять ИОЛТ как дополнение (boost) или как однократный метод облучения? [И. А. Гринёв, 2017; S. Alonso и др., 2018]. В результате проведения многочисленных исследований по применению ИОЛТ за рубежом доказано, что применение смешанной лучевой терапии – ИОЛТ однократной дозой 12 Гр на ложе удаленной опухоли и дистанционной гамма терапии (ДГТ) на всю область оставшейся молочной железы позволяет снизить частоту местных рецидивов, которые являются независимыми предсказателями отдаленных метастазов. Идея однократного облучения большой дозой лучевой терапии 21 Гр, предложенная миланской группой врачей, особенно привлекательна для больных с низким риском развития рецидива. Но у большинства исследователей остаются большие сомнения в целесообразности проведения указанной однократной дозы 21 Гр, равной в пересчете полному курсу фотонной терапии в дозе 60 Гр [J. Voyages, L. Baker, 2018]. Существуют опасения, что вследствие применения указанной дозы возможно значительное увеличение у больных РМЖ числа поздних лучевых повреждений. Критика исследователей по применению указанной величины дозы относится к тому, что доза 21 Гр после проведения органосохраняющих операций (ОСО) отдельным категориям больных РМЖ находится за пределами тестируемых диапазонов дозы для равных опухолевых эффектов в условиях применения линейной квадратичной модели [L. Sorrentino и др., 2018]. Как отмечают авторы, любой метод частичного облучения, включающий ИОЛТ с использованием высокой одноразовой дозы, имеет риск

несоответствия частей релевантного объема мишени в периферийной части ложа опухоли, либо за пределами квадранта. При стандартном методе ДГТ с двух тангенциальных полей вся область оставшейся молочной железы обычно подвергается равномерному облучению в дозе 50 Гр. Установлено, что в молочной железе после проведения лечения в течение первых лет наблюдения большинство рецидивов в молочной железе возникает в том месте, где была удалена первичная опухоль [С. Shah и др., 2018]. И что вышеперечисленное обуславливает актуальность разработки новых методов лечения РМЖ.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема является инициативной.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии и увеличение выживаемости больных раком молочной железы путем применения интраоперационной лучевой терапии на этапе хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. Обобщить и внедрить и современные методики интраоперационной лучевой схемы терапии при раке молочной железы.
2. Провести сравнительный анализ эффективности интраоперационной лучевой терапии со стандартными схемами и режимами комплексного лечения.
3. Изучить побочные эффекты при проведении интраоперационной лучевой терапии у больных РМЖ.
4. Изучить качество жизни пациенток получивших интраоперационную лучевую терапию.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые в Республике Казахстан внедрены современные методики интраоперационной лучевой терапии при раке молочной железы.
2. Изучены прогностические факторы в зависимости от фенотипа опухоли молочной железы при использовании интраоперационной лучевой терапии.
3. Проведен многофакторный анализ полученных данных клинических, патоморфологических и иммуногистохимических исследований (ИГХ), для изучения прогноза заболевания в каждом конкретном случае и определения ценности метода индивидуального подхода к интраоперационной лучевой терапии.

Практическая значимость полученных результатов.

Разработанные новые методики интраоперационной лучевой терапии рака молочной железы позволили повысить эффективность лечения, создали условия для проведения реконструктивно-восстановительных операций и улучшили качество жизни.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б. Н. Ельцина для обучения студентов 6 курса по специальности специальности «Лечебное дело» с сентября 2021 года по настоящее время (Акт внедрения № 80 от 28 февраля 2023 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Современные методики интраоперационной лучевой терапии при раке молочной железы являются эффективными способами лечения.
2. Прогностические факторы в зависимости от фенотипа опухоли молочной железы при использовании интраоперационной лучевой терапии позволяют провести органосохранное лечение.
3. Многофакторный анализ клинических, патоморфологических и ИГХ исследований позволяет определить индивидуальный прогноз в каждом конкретном случае рака молочной железы.

Личный вклад автора. Набор научного материала, обработка и анализ полученных данных за исследуемый период, статистическая обработка проведены лично автором.

Апробации результатов работы. Основные результаты исследования обсуждены на: научной конференции молодых ученых и студентов медицинского факультета КРСУ (Бишкек, 2016); 6-м съезде онкологов Республики Казахстан (Алматы, 2016); Международном конгрессе «Прогресс и противоречия в онкогинекологии и маммологии» при поддержке Национального института рака США (Алматы, 2017 г.); XI Международной научно-практической конференции «Глобальная наука и инновации»: Центральная Азия» (Нур-Султан, декабря 2020 г.).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 6 статей, из них 6 статей в периодических научных изданиях.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения; трех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования; заключения; выводов; практических рекомендаций; списка использованных источников (130), из которых 57 на русском и 73 на иностранных языках, а также одного приложения. Диссертация изложена на 115 странице, иллюстрирована 19 таблицами и 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлена актуальность темы диссертации, ее цели и задачи, научная новизна, практическая значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Актуальность проблемы и определение термина «интраоперационная лучевая терапия». Рак молочной железы (РМЖ) в подавляющем большинстве стран мира находится в структуре женской онкологической заболеваемости. Это в свою очередь, обуславливает актуальность, важность и социальную значимость проблемы распространения, диагностики и лечения опасного недуга [Аксель Е. М. и др., 2014, Аминов З. Д. 2006, Макиева К. Б., Алдашев Ж. Т., Исакова Ж. Т. 2013, Петров А. В. 2011].

1.2 Обоснование для ИОЛТ и биологические аспекты при однократном приеме больших доз облучения. Анализ показал, что наибольшая плотность опухолевых клеток (до 90% микроскопических остатков) наблюдается в районе 4 см вокруг макроскопического края опухоли [Fastner G., Reitsamer R., Kopp M. 2011; Fastner G., Reitsamer R., Kopp M., 2014; Hanna S. A., de Barros A. C., de Andrade F. E., 2014; Sosin M., Gupta S. S., Wang J. S., 2018]. После операции по сохранению груди ложе опухоли представляет собой область с наибольшей вероятностью рецидива в молочной железе [Селюжицкий И. В., 1989; Шистерова О. А., 2003]. Поэтому, как считает Antonini N. и др., дополнительная бустерная доза в ложе опухоли значительно снижает частоту местных рецидивов [Кузнецова А. И., Пахомова Я. Н., Циринг Д. А., Важенин А. В., Пономарева И. В., Миронченко М. Н., Демчук М. А., Гладков Ю. О., Новикова Т. С., 2023]. Для этого традиционно применяются внешние электронные пучки 10-16 Гр (5-8 × 2 Гр) или, альтернативно, интерстициальные имплантаты.

1.3 Методы интраоперационной лучевой терапии и их результаты. Интраоперационная электронная лучевая терапия (ИОЭЛТ) при РМЖ используется либо в качестве стимулятора (12 Гр) с последующим облучением всей молочной железы, либо в качестве полной дозы частичного облучения (21 Гр) во время операции по сохранению молочной железы [Herskind C., Wenz F. 2009]. ИОЭЛТ имеет самые четкие доказательства из всех методов ИОЛТ. При введении в качестве стимулятора наблюдались отличные низкие показатели местных рецидивов в течение длительного периода наблюдения (>5 лет). Даже в группах высокого риска, таких как тройной негативный или местно-распространенный РМЖ, ИОЭЛТ способствует долгосрочному местному контролю (более 90%). Для отдельных групп низкого риска ИОЭЛТ как частичное облучение с 21 Гр, по-видимому, является жизнеспособной альтернативой лечения стандартному полному облучению. Было показано, что ИОЛТ является выгодным по нескольким причинам: географические промахи избегаются за счет прямой визуализации ложа опухоли; таким образом, высокая разовая доза доставляется с максимальной точностью до небольших объемов, полностью щадя кожу и обеспечивая хороший долгосрочный косметический результат.

1.4 ИОЛТ при тройном негативном раке молочной железы. В ретроспективной оценке были проанализированы показатели выживаемости и местного контроля при тройном негативном РМЖ, леченных с помощью операции по сохранению груди и boost ИОЛТ с последующим тотальным облучением [Epstein M.S., Silverstein M.J. 2016]. Тройная негативность подразделяется на пять маркерных отрицательных (5NP) и основных базальных типов рака. Всего в исследование был включен 71 пациент, химиотерапия проводилась в неoadъювантном (12%), адъювантном (75%) или комбинационном режимах (7%). После медианы наблюдения 97 месяцев (диапазон 4-170 мес.) было выявлено 5 рецидивов в молочной железе (7,0%). Для всех пациентов 8-летняя актуальная частота местного контроля, выживаемость без метастазов, специфическая выживаемость и общая выживаемость составили 89, 75, 80 и 69%, соответственно. Все местные рецидивы возникли при G3 опухолях независимо от иммуногистохимического фенотипа. В общем, в этой прогностически неблагоприятной подгруппе больных РМЖ boost-ИОЛТ также обеспечивала высокий долгосрочный местный контроль в груди.

1.5 Последствия интраоперационной лучевой терапии. Как показали наблюдения, больные, подвергающиеся процедуре ИОЛТ, переносят сеанс нормально, без особых осложнений [Сергоманова Н. Н., 2005; Mussari S., Della Sala W. S., Busana L., 2006]. Но всем известно, что лучевая терапия может вызвать кардиомиопатию [Супрончук Н. В., 2008].

Глава 2. Методология и методы исследования

2.1 Объект исследования: 136 больных раком молочной железы (67 контроль и 69 основная группа). В основной группе пациентки получили интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ). В контрольной группе больные получили стандартное лечение.

2.2 Предмет исследования: клинические характеристики (возраст, размеры опухоли), морфологические параметры (статус лимфоузлов, рецепторный статус опухоли), терапевтические характеристики (химиотерапия, лучевая терапия, операционное ложе, использование мобильного ускорителя электронов), результаты терапии (осложнения, прогноз и выживаемость).

В Алматинском онкологическом центре были изучены две группы больных. Основная группа больных (n=67) состояла из пациенток РМЖ ранних стадий, получившим интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ). В контрольной группе (n=69) пациентки не получили ИОЛТ. В основу клинического исследования были включены сведения о 136 больных РМЖ (в контроле и основной группе), которым провели лучевое, хирургическое и комплексное лечение с 2012 по 2016 г. В анализируемую основную группу (с интраоперационной лучевой терапией) вошли 67 больных РМЖ в возрасте от 28 до 76 лет. Средний возраст женщин составил $54,37 \pm 6,52$ лет. В контрольную группу больных (n=69) вошли пациентки РМЖ (без проведения интраоперационной лучевой терапии). Средний возраст в контрольной группе составил $55,4 \pm 7,12$ лет. Самой старшей пациентке было 78 лет, самой младшей – 37 лет. В основной группе было 55 больных с Ia и IIa стадиями, и 12 пациенток с IIb стадией. Контрольная группа больных состояла из 69 пациенток с аналогичными стадиями. Распределение больных РМЖ по стадиям в данной группе представлено в таблице 2.2.2.

Таблица 2.2.2 - Распределение больных РМЖ по стадиям в контрольной и основной группах

Группа	Клиническая стадия (абс.ч, %)		
	Ia	IIa	IIb
Основная (n=67)	28 (41,8%)	27 (40,3%)	12 (17,9%)
Контрольная (n=69)	27 (39,1%)	30 (43,8%)	12 (17,4%)
Всего (n=136)	55 (40,4%)	57 (41,9%)	24 (17,6%)

Критериями включения в научное исследование явились: 1) размер опухоли (T) $< 2,5$ см, отсутствие мультицентричного роста 2) статус лимфатических узлов (N) –

отрицательный или N0 и N1 (смещаемый один узел) 3) положительный рецепторный статус опухоли.

2.3 Методы исследования. При выполнении диссертационной работы проводились следующие методы исследования: клинический, морфологический с изучением патоморфоза, статистический, анализ выживаемости. Так, в обязательном порядке проводилось рентгенологическое исследование молочной железы и органов грудной клетки, эндоскопическое исследование прямой кишки, включая биопсию, УЗИ молочной железы, подмышечных, надключичных областей и брюшной полости, печени, почек, органов малого таза. Также всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография и общеклинические анализы крови.

По показаниям проводили компьютерную томографию малого таза, сцинтиграфию скелета, сканирование почек. Морфологическое подтверждение опухоли было обязательным и выполнено во всех исследуемых группах. Далее проводился консилиум врачей в составе радиолога, онколога хирурга и химиотерапевта.

2.4 Методики лечения.

Лечение в зависимости от стадии: 0, I стадия.

1) Органосохраняющее лечение: после органосохраняющей операции, с учетом уровня экспрессии РЭ, РП, Her-2/neu, назначается один из видов системного лечения. Лишь только при отсутствии необходимости проведения системного лечения возможно назначение лучевой терапии. Облучение молочной железы осуществляется с помощью фотонного излучения (6 МэВ) линейного ускорителя или гамма-излучения ⁶⁰Со-установки (1,25 МэВ) с двух тангенциально расположенных полей, имеющих целью обеспечить максимально однородное облучение железы. РОД 2 Гр, СОД 60 Гр. Послеоперационная зона дополнительно облучается в дозе 12 Гр (по 2 Гр). Предпочтительно облучение электронным пуском;

2) Радикальная мастэктомия: при I стадии заболевания возможно выполнение радикальной мастэктомии с восстановлением молочной железы или без (по желанию пациентки).

3) Системное лечение:

- химиотерапия у больных до 50 лет при инвазивных формах;
- у постменопаузальных больных с положительными гормональными рецепторами – гормонотерапия антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет;
- больным младше 50 лет с сохраненной менструальной функцией: двухсторонняя овариэктомия или LH-RH-аналоги в течение 2 лет. В дальнейшем – назначение антиэстрогена;
- больным с отрицательными РЭ, РП, с неблагоприятными прогностическими факторами с положительным Her-2/neu, гормонотерапия не проводится, рекомендована химиотерапия или химиотаргетная терапия.
- При гиперэкспрессии Her-2/neu проводится таргетная терапия трастузумабом длительность таргетной терапии в адъювантном режиме – не менее 18 циклов (трехнедельная схема);

При IIА стадии лечение начинают с оперативного вмешательства с последующим назначением химиотерапии и/или лучевой терапии, при наличии неблагоприятных

прогностических факторов (возраст до 35 лет; - высокая степень злокачественности (G 3); - RE-/RP-; -при метастатическом поражении подмышечных лимфатических узлов; HER 2/neu +3/амплификация).

Пациенты со IIБ стадией получают адъювантную системную химиотерапию. Лучевая терапия при наличии неблагоприятных факторах. Согласно протоколам лечения рака молочной железы в Республике Казахстан представлено на рисунке 2.4.2 - Алгоритм лечения рака молочной железы II-стадии.



Рисунок 2.4.2 - Алгоритм лечения рака молочной железы II стадии.

При IIБ стадии лечение начинают с проведения неадъювантных курсов химиотерапии (4-6 курсов) с последующим оперативным лечением. В пременопаузе и наличии метастатических лимфатических узлов после завершения 6 курсов ПХТ и продолжающейся менструальной функции показано выполнение двусторонней овариэктомии или выключение функции яичников назначением агонистов релизинг-гормона ЛГГ с последующим назначением антиэстрогенов в течение 5 лет. У пациентов с «люминальным В с гиперэкспрессией Her 2/neu» гистопитом опухоли предпочтительнее назначение ИА (ингибиторов ароматазы). При РЭ+ (полож) – гормонотерапия: антиэстрогены в течение 5 лет, у женщин в постменопаузе в адъювантном режиме могут назначаться так же ингибиторы ароматазы. При РЭ- (отриц) – химиотерапия. При гиперэкспрессии Her-2/neu (ИГХ 3+ или положительная амплификация FISH) - проводится таргетная терапия трастузумабом не менее 18 циклов (трехнедельная схема введения).

2.5 Методика интраоперационной лучевой терапии. Методика облучения была следующей. Использовался мобильный ускоритель электронов для интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) ELLIOT-LIAC SORDINA Italy, автор методики Umberto Veronesi AC (*Легкий Интраоперационный Ускоритель*) – это аппарат, созданный после тщательного анализа тех ограничений, которые были установлены для всего, что должно происходить в операционной; его прерогативы – это возможность быть интегрированным в любую операционную без необходимости изменения существующей структуры операционной, без специальной радиационной

защиты, без специфичных требований к конструкции операционной (стоит учитывать только габариты самого аппарата). Достаточно лишь расположить специальные защитные ширмы вокруг пациента и специальный поглотитель под зоной облучения пациента. Вес ускорителя крайне мал (400 кг), что позволяет использовать его на всех типах половых конструкций без необходимости их дополнительного укрепления, и также, благодаря своим малым размерам и возможности маневрировать, его можно транспортировать в обычном лифте для подъема каталок, габариты аппарата 230x76x185 см, габариты блока управления 60x80x120 см (вес 100 кг). Аппарат и блок управления имеют колёса, поэтому все передвижения за пределами и в самой операционной происходят при помощи пульта управления либо вручную (в случае с блоком управления). Головка ускорителя имеет несколько степеней свободы: диапазон вертикального перемещения составляет от 0 до 100 см, наклон влево/вправо $\pm 60^\circ$, вперёд/назад $+30/-15^\circ$. Номинальная энергия электронного пучка составляет 12 МэВ и может удовлетворить почти любой вид и уровень сложности радиационной терапии, при этом энергия может варьироваться в диапазоне: 6, 8, 10, 12 МэВ. Количество получаемого излучения означает, что минимальное время необходимое для проведения лечения находится в интервале от 40 до 120 секунд. Мощность дозы составляет от 0 до 30 Гр/мин. Требования к электропитанию довольно просты: аппарат может работать от обычной сети 220В, частотой 50 Гц, при этом потребляемая мощность 2,5 кВт. ИОЛТ заключается в однократном подведении высокой дозы ионизирующего излучения на ложе опухоли во время операции в целях ликвидации её микроскопических очагов (рисунок 2.5.1).

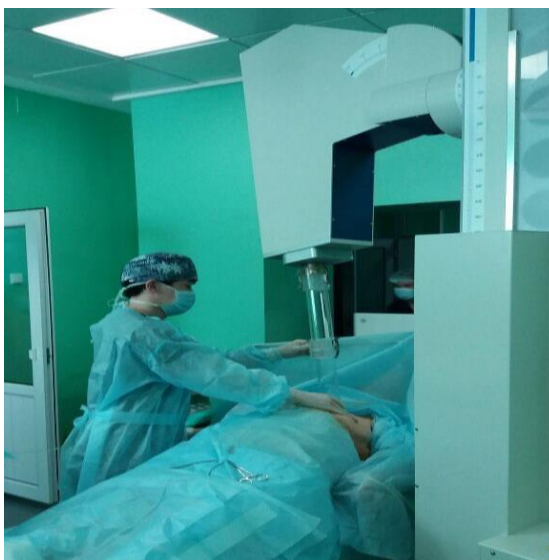


Рисунок 2.5.1 - Аппарат для интраоперационной лучевой терапии рака молочной железы.

Статистическая обработка данных производилась на основе использования стандартных математических программ, используемых в медико-биологической статистике – SPSS.16. Учет главного критерия эффективности лечения в онкологии –

выживаемости больных проводился с помощью интервального метода, путем построения таблиц дожития “Lifetable”, рекомендованный Международным противораковым союзом (UICC) и Всемирной организацией здравоохранения (1979 г.). Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин (с использованием критерия Стьюдента) проводилась с помощью пакета программ. При этом достоверным считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

2.6 Метод облучения аппаратом «Truebeam» контрольной группы. Облучение пациентам контрольной группы проводили на линейном ускорителе «Truebeam» 2015 года производства фирмы Varian США. Стандартное фракционирование 5 сеансов проводили в неделю с РОД 2.0 гр до СОД 50 Гр на переднюю грудную стенку и региональные лимфоузлы, если проведена была Радикальная мастэктомия, и дополнительно РОД 2.0 гр, СОД 10 гр в качестве «BOOST» облучения на область квадранта, где была опухоль в случае органосохраняющей операции в СОД 60 гр. После проведения предлучевой топометрической подготовки (центрации), подбора индивидуального режима радиотерапии, фиксации иммобилизации пациентки на подставке «mamboard» контуринга области облучения и критических органов, индивидуального дозиметрического планирования на программе Eclipse на высокоэнергетическом линейном ускорителе «Truebeam»? 5 фракций в неделю под контролем систем визуализации (IGRT) с сопоставлением по мягким тканям и костным структурам. В главе 3 эффективность внутриоперационной лучевой терапии рака молочной железы при ранних стадиях, представлена результатами собственных исследований и их обобщению.

Глава 3. Эффективность внутриоперационной лучевой терапии рака молочной железы при ранних стадиях

3.1 Клиническая характеристика пациенток раком молочной железы в основной и контрольной группах. Методика лечения заключалась в разовом подведении дозы суммарно 12 Гр. или 21 Гр. в течение 2-х минут. Доза зависела от фенотипа опухоли. В основной группе в зависимости от биологических типов опухоли пациентки были разделены на следующие группы: люминальный А тип ($n=32$), люминальный тип В ($n=17$), тройной негативный рак молочной железы ($n=12$) и Her 2 неоположительный тип ($n=6$). Пациентки с люминальным А типом получали 21 Гр., а остальные 12 Гр, с последующим облучением всей груди (30-35 Гр). В контрольной группе также проведен анализ иммуногистохимических вариантов опухоли и результаты были одинаковыми или даже идентичны основной группе: люминальный А тип ($n=35$), люминальный тип В ($n=19$), тройной негативный рак молочной железы ($n=10$) и Her 2 неоположительный тип ($n=5$). Согласно исследованиям Американского общества по радиационной онкологии (ASTRO) и Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) опубликовали свои рекомендации в 2009г, можно сказать, что у пациентов с начальной формой заболевания иммуногистохимическим вариантом Люминальный тип А рекомендуемая доза ИОЛТ в объеме 21 Гр. У пациентов с высоким риском местного рецидива такие как Люминальный тип В, трипленегативном варианте, амплификации гена Her 2 неоположительный тип рекомендовано «Boost» к ложу удаленной опухоли в дозе 12 гр.

3.2 Интраоперационная лучевая терапия ранних стадий рака молочной железы. Пациентки с ранними формами РМЖ получили различные дозы интраоперационной лучевой терапии. При люминальном типе В, тройном негативном раке и Her 2 нец положительном РМЖ пациентки получили дозу облучения в 12 Гр (n=35). При люминальном А типе РМЖ пациентки получили дозу в 21 Гр. (n=32). Для проведения лучевой терапии непосредственно в операционной подвели специальные аппликаторы на место удаленного участка молочной железы (рисунок 3.2.1). Также используются диски и блоки для защиты внутренних органов (рисунки 3.2.2, 3.2.3).



Рисунок 3.2.1 - Наложение аппликатора для проведения интраоперационной лучевой терапии.

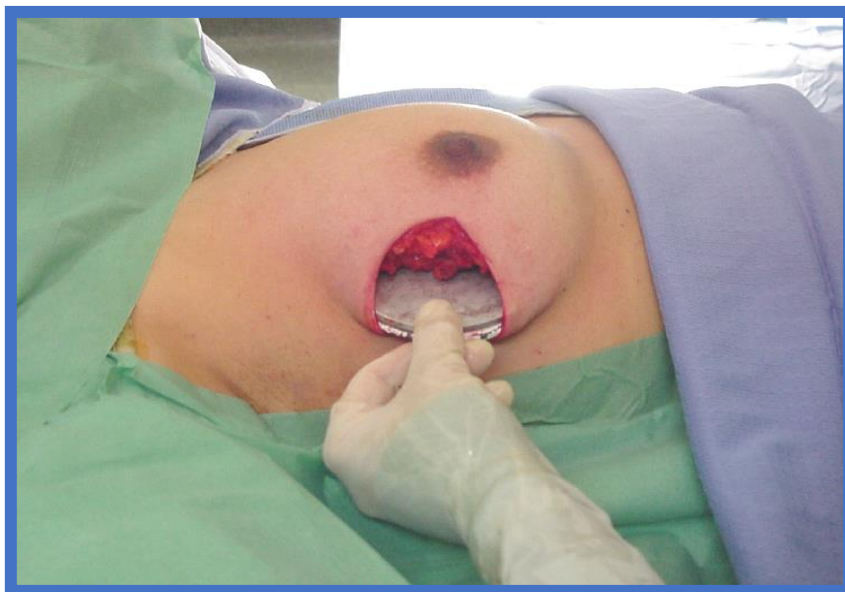


Рисунок 3.2.2 - Радиационный диск, временно установленный между молочной железой и грудной стенкой, полностью защищает здоровые ткани под ней.



Рисунок 3.2.3 - Защитные блоки.

Обычно резекция органа представлялась в виде квадрантэктомии или люмпэктомии.

В основной группе пациентки РМЖ были прослежены в полном объеме. Из 67 пациенток на момент завершения срока наблюдения 63 были живы. Четверо пациенток умерли от сопутствующих заболеваний, не от рецидивирования или прогрессирования основного заболевания. Таким образом общая выживаемость, как представлено на следующем рисунке, для пациенток в основной группе (ИОЛТ) составила 94%. При этом безрецидивная выживаемость в этой группе больных РМЖ составила 100,0% (рисунок 3.2.4).

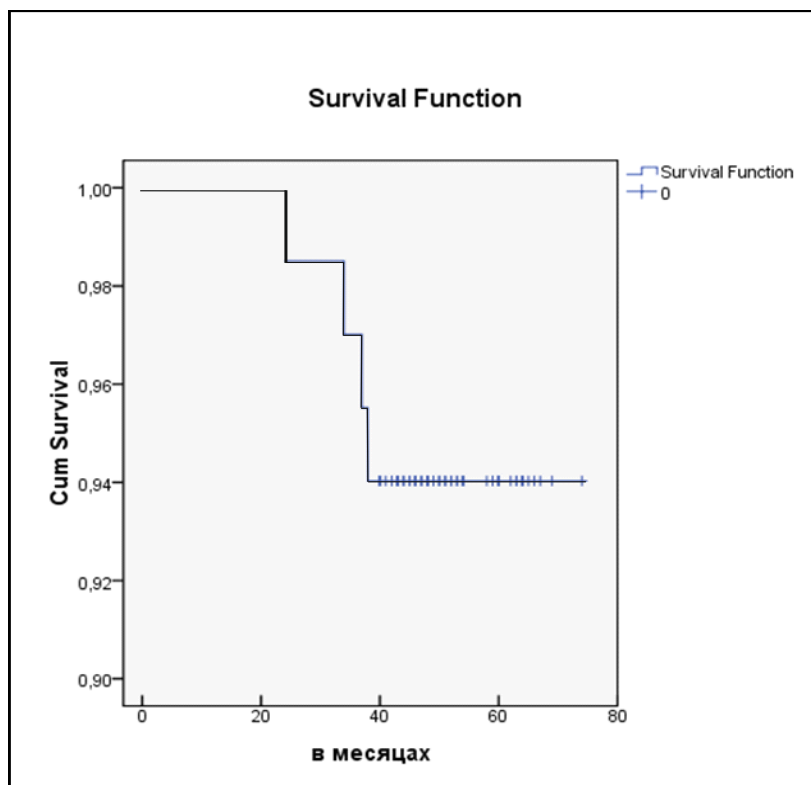


Рисунок 3.2.4 - Общая выживаемость больных раком молочной железы в основной группе.

Максимальный период наблюдения составил 74 мес или 6,16 лет.

Медиана выживаемости больных РМЖ при 1-2 стадии опухолевого процесса, получивших интраоперационную лучевую терапию была равна $71,567 \pm 1,19$ мес. При этом 95% ДИ составил 69,233 - 73,902. В контрольной группе больные получили стандартную терапию (операция, химиотерапия и облучение всей груди в послеоперационном периоде). Эти пациентки не получали ИОЛТ. В данной группе в семи случаях наступил рецидив основного заболевания. В первом случае рецидив возник через 36 мес. после установления диагноза. При этом время наблюдения составило 65 мес. На момент последнего осмотра пациентка жива. Во втором случае рецидив болезни наступил через 7 мес. после установления диагноза РМЖ. Проводилась противорецидивная терапия, однако через 44 месяца пациентка скончалась от прогрессирования основного заболевания. В третьем случае рецидив РМЖ наступил через 3 года или 36 месяцев после установления диагноза и на момент последнего осмотра в марте 2021 года пациентка жива. У четвертой пациентки РМЖ рецидив заболевания возник через 5 лет. Пациентка получила соответствующую терапию и в настоящее время жива. В пятом случае у пациентки наступил рецидив через 39 мес. после установления диагноза РМЖ. Общее время наблюдения составило 71 месяцев. Шестая пациентка О. Л. А., 56 лет безсобытия в виде рецидива прожила 4 года, получила противорецидивную терапию и настоящее время жива. И наконец, у седьмой пациентки рецидив заболевания наступил через 4,5 года, а общее время наблюдения составило 59

месяцев. Таким образом безрецидивная выживаемость у больных РМЖ в контрольной группе составила 84% (рисунок 3.2.5)

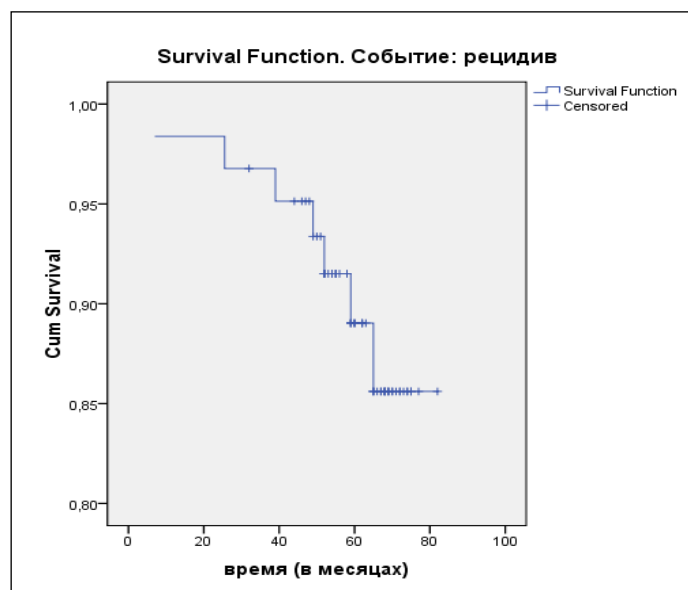


Рисунок 3.2.5 - Безрецидивная выживаемость пациенток РМЖ в контрольной группе.

Функция нарастания риска отражает обратную картину выживаемости. В данном случае событием являлся рецидив РМЖ у пациентов в контрольной группе, не получившим интраоперационную лучевую терапию. Эту функцию называют еще и Hazard function. Видно, что событие или рецидив рака молочной железы у пациенток с 1-2 стадиями в течение почти 80-ти месячного наблюдения наступил у 15% больных. Среднее время выживаемости в контрольной группе составило $76,881 \pm 1,913$ мес., при 95% доверительном интервале 73,133 – 80,630 (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 - Медиана выживаемости с доверительными интервалами в контрольной группе больных

Среднее			
Оценка	Стандартная ошибка	95% Доверительный интервал	
		Нижний предел	Верхний предел
76,881	1,913	73,133	80,630

Примечание: а. Оценка ограничена наибольшим временем выживания, если она цензурирована (рисунок 3.2.8).

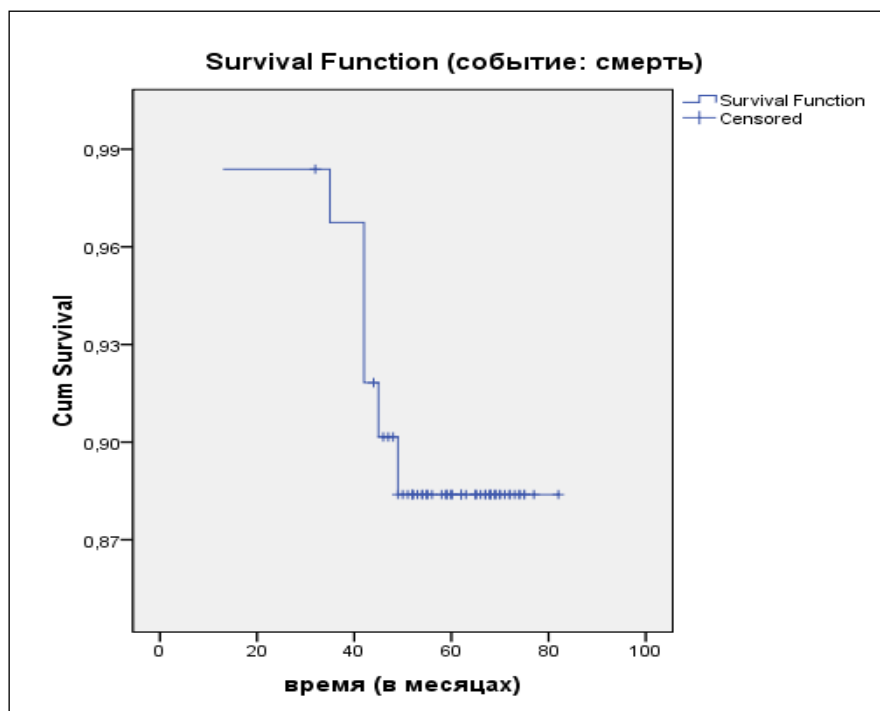


Рисунок 3.2.8 - Общая безсобытийная (смерть) выживаемость больных раком молочной железы в основной группе больных.

Всем пациенткам проведена ИОЛТ и сохраняющая операция в виде резекции груди с различными видами пластики. Пациенткам с ТН РМЖ в предоперационном периоде проведена химиотерапия, в основном с антрациклинами (n=14). Некоторым пациенткам при выявлении подозрительных лимфоузлов в региональных зонах (подмышечная) выполнена подмышечная лимфодиссекция (n=12).

Примерно половина больных (55.2%) получили дистанционную лучевую терапию на пораженную грудь. Это были пациентки с ранним РМЖ, фенотипически представленных люминальным В типом, тройным негативным РМЖ и Her-2 положительным статусом. Дистанционная лучевая терапия была проведена на всю пораженную грудь после ИОЛТ и хирургического этапа в суммарной дозе 30-35 Гр. Метод фракционирования был обычный.

Известно, что пациентки раком молочной железы с 1-2a,б стадиями были разделены на две анализируемые группы – первая или основная, которая получила интраоперационную лучевую терапию на ложе опухоли во время хирургической резекции опухоли и контрольная группа, которая получила комплексное лечение без интраоперационной лучевой терапии.

На рисунке 12. представлены кривые выживаемости больных раком молочной железы в основной и контрольной группах. Из данной диаграммы видно, что 80-ти

месячная безрецидивная выживаемость в основной группе больных с ИОЛТ составила 100%. Ни у одного пациента не развился местный рецидив болезни.

В контрольной группе (без интраоперационной лучевой терапии) выживаемость составила 84%. Расчеты с использованием Лог-ранк теста показали, что разность в показателях выживаемости между основной и контрольной группами была статистически достоверной ($p = 0,017$).

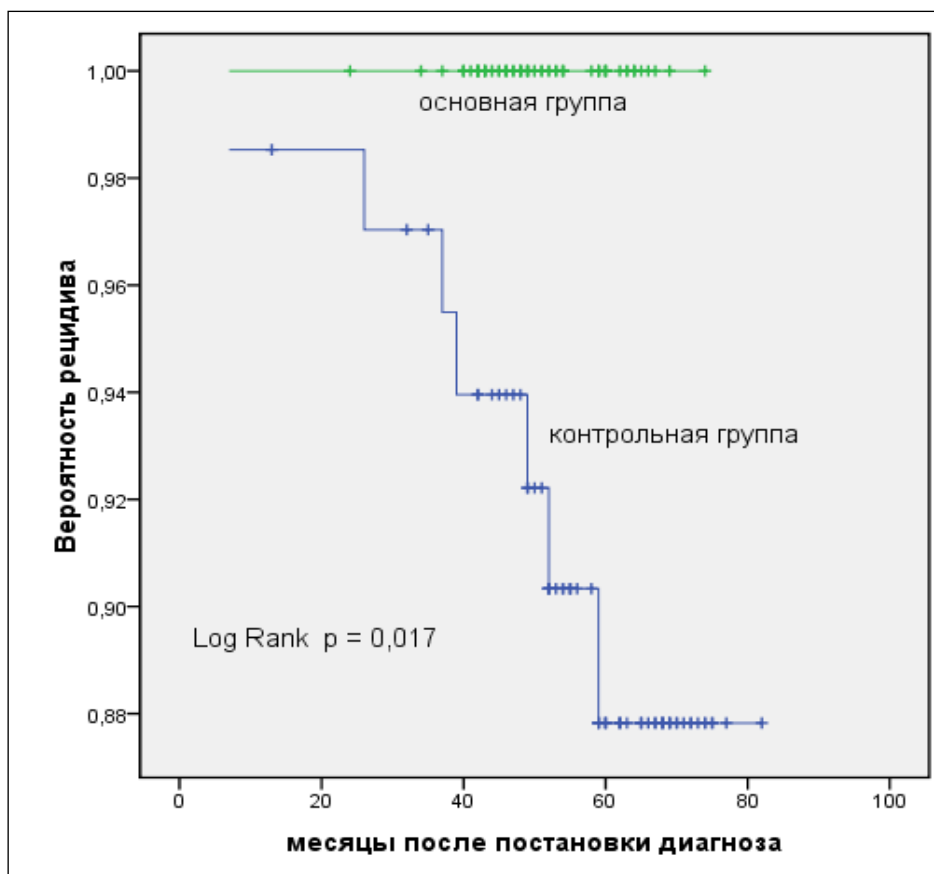


Рисунок 3.2.9 - Безрецидивная выживаемость больных при 1-2 стадии РМЖ в основной и контрольной группах.

В следующей диаграмме (рисунок 3.2.9) показана функция дожития, где событием является смерть пациенток раком молочной железы в контрольной и основной группах. Ранее нами было показано, что в основной группе больных умерло 4 пациентки. Все они умерли не от основного заболевания, а от другой сопутствующей патологии, не связанной с прогрессированием или рецидивированием. В контрольной группе больных умерло 7 пациенток от прогрессирования основного заболевания.

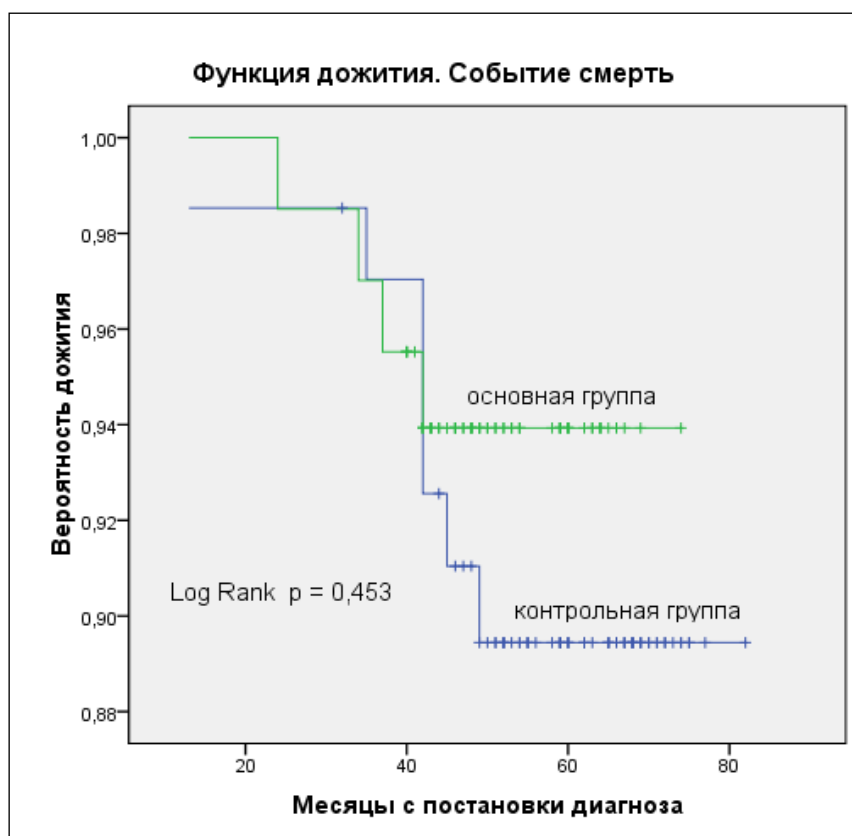


Рисунок 3.2.10 - Безсобытийная (смерть) выживаемость больных при 1-2 стадии РМЖ в основной и контрольной группах.

3.3 Осложнения в основной и контрольной группах больных. Для оценки осложнений использовалась модифицированная шкала LENT-SOMA которая позволяет оценить такие изменения молочной железы после лучевой терапии и оперативного лечения как фиброз мягких тканей, послеоперационная гематома, рубцевание кожи и.т.д. Фиброз мягких тканей легкой степени выраженности был отмечен в 2 случаях или 2,6%. Некроз жировой ткани (липонекроз) в нашем наблюдении не встречался. В одном случае наблюдалась послеоперационная гематома (1,3%). Также в одном случае было отмечено рубцевание кожи (1,0%). Из воспалительных процессов у 2 развились раневые инфекции, без необходимости хирургического вмешательства (2,6%) и им проводилась антибиотикотерапия. Итого было выявлено 6 случаев осложнений разного характера, что составило 7,6%. Сравнительные данные по осложнениям в основной и контрольной группах больных РМЖ представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 - Послеоперационные осложнения местного характера в основной и контрольной группах

Осложнения	Основная группа, n=67	Контрольная, n=69
Фиброз мягких тканей легкой	2 (3,0%)	4 (5,8%)

степени		
Фиброз мягких тканей тяжелой степени	-	2 (2,9%)
Послеоперационная гематома	1 (1,5%)	3 (4,3%)
Рубцевание кожи	1 (1,5%)	2 (2,9%)
Раневые инфекции	2 (3,0%)	5 (7,2%)
Некроз жировой ткани	-	1 (1,5%)
Всего	6 (8,9%)	17 (24,6%)

Практически по всем осложнениям частота встречаемости была выше в группе больных, которые не получали ИОЛТ. Почти в два раза чаще встречались фиброз мягких тканей легкой степени, раневые инфекции и рубцевание кожи. Также в контрольной группе в одном случае наблюдался некроз жировой ткани.

В общем, осложнений в основной группе было 6 из 67 или в 8,9%, тогда как в контрольной группе – 17 или 24,6%. Отдельно по осложнениям сравнить не представлялось возможным из-за малого числа наблюдений в подгруппах осложнений. Но при сравнении в целом, были получены достоверные различия. Критерий z был равен 2,562, это означало, что односледовая вероятность составила 0,0074, а двух следовая – 0,0147. Следовательно, в группе больных, получивших ИОЛТ, осложнений различного характера было статистически достоверно меньше, чем в группе больных, которые не получали ИОЛТ ($p < 0,001$) (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 - Статистическая значимость различий между двумя независимыми пропорциями (контроль и основная группа)

Основная группа	Контрольная группа
$k_a = 6$	$k_b = 17$
$n_a = 67$	$n_b = 69$
$p_a = 0,0869$	$p_b = 0,0264$
$p_a - p_b = 0,1568$	
$z = 2,439$	
Вероятность	
Односледовая	Двухследовая
0,0074	0,0147

Далее нами бы подсчитан доверительный интервал для разницы между двумя независимыми пропорциями. Так были рассчитаны нижний и верхний пределы 95% ДИ для разницы между двумя независимыми пропорциями в соответствии с двумя методами, описанными Робертом Ньюкомбом, затем Э. Б. Уилсоном. Первый метод использует процедуру Уилсона без коррекции непрерывности; второй использует процедуру Уилсона с коррекцией непрерывности (таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 - Доверительный интервал для разницы между двумя независимыми пропорциями осложнений в контроле и основной группе

Контрольная группа	Основная группа
ka = 17	kb = 6
na = 69	nb = 677
pa = 0,2464	pb = 0,0896
pa — pb = 0,1568	

При этом 95% ДИ без коррекции непрерывности был равен – нижняя граница 0,0303, а верхняя граница – 0,2798. А 95% ДИ с включением коррекции непрерывности составил 0,0195 и 0,2888, соответственно для нижних и верхних пределов.

Глобальная косметическая оценка является методом оценки эстетических результатов. В контрольной группе пациенток с ранними стадиями РМЖ косметические результаты были следующие. Хорошие косметические результаты были отмечены в 43 (62,3%) случаях, удовлетворительные в 20 (29,0%) и неудовлетворительные – в 6 (8,7%).

Сравнительная характеристика косметических результатов представлена в таблице 3.3.4.

Таблица 3.3.4 - Косметические результаты после проведенного лечения в основной и контрольной группах

Группы	Результаты (абс..ч.%)		
	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные
Основная	55 (70,5%)	23 (29,5%)	-
Контрольная	43 (62,3%)	20 (29,0%)	6 (8,7%)
Критерий z	2,569	0,67	-
P	0,0051	0,2514	-

Из данной таблицы 3.3.4 видно, что хорошие косметические результаты после лечения с помощью ИОЛТ были статистически достоверны лучше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). По удовлетворительным результатам достоверной разницы в группах не отмечено ($p > 0,05$). По неудовлетворительным результатам сравнение провести не удалось, так как в основной группе наблюдений не было по этому признаку.

При оценке осложнений и косметических результатов использовалась модифицированная шкала LENT-SOMA и глобальная косметическая шкала (таблица 3.3.5).

Таблица 3.3.5 - Модифицированная шкала LENT-SOMA и глобальная косметическая оценка

Критерии	Модифицированная шкала LENT-SOMA				
Степень	0	1	2	3	4
Фиброз мягких тканей	Нет	Едва ощутимый, увеличение плотности	Четкое уплотнение	Значительное уплотнение	-
Ретракция	Отсутствует	Имеется	-	-	-
Язва	Отсутствует	Имеется	-	-	-
Гиперпигментация	Отсутствует	Временная\легкая	Постоянная, распространенная	-	-
Боль	Отсутствует	Редко, минимальная	Иногда, терпимая	Постоянная, сильная	Всегда, мучительная
Телеангиоэктазия	Отсутствует	Имеется	-	-	-
Отек руки	Отсутствует	Асимптоматичный	Симптомы	Вторичная дисфункция	-
Уплотнение тканей	Отсутствует	Легкий (2-4см)	Умеренный (4-6 см)	Выраженный (6-8 см)	Массивный больше 8 см
Критерии	Глобальная косметическая оценка				
Степень	-	1	2	3	4
Косметика	-	Хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная	Плохая

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При ранних стадиях РМЖ (Ia, Ib, IIa, IIb) рекомендована интраоперационная лучевая терапия на ложе опухоли.
2. При люминальном типе А РМЖ разовая доза на ложе опухоли составляет 21 Гр.
3. При люминальном типе В, тройном негативном раке молочной железы и Her 2 позитивном типе РМЖ показана ИОЛТ в дозе 12 Гр с последующим облучением всей пораженной груди.
4. Результаты лечения больных с ранними стадиями РМЖ рекомендованы в лечебных учреждениях, а теоретические основы ИОЛТ могут быть использованы в обучении специалистов маммологов, онкологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. Интраоперационная лучевая терапия является эффективным методом лечения при I-IIa стадии рака молочной железы. Интраоперационная лучевая терапия при люминальном А типе в дозе 21 Гр. и 10 Гр. с последующим облучением всей груди при других фенотипах РМЖ является адекватной в выборе тактики лечения больных с ранними стадиями РМЖ.

2. У пациенток РМЖ получивших комплексное лечение в комбинации с ИОЛТ безрецидивная выживаемость составила 100%, тогда как в контрольной группе (без ИОЛТ) – 84% ($p < 0,001$).

3. Общая безсобытийная выживаемость в группе с ИОЛТ была равна 94% случаев, а в контроле – 88%.

4. ИОЛТ в качестве бустера является безопасной и хорошо переносимой терапией без увеличения частоты периоперационных осложнений. В группе больных с ИОЛТ хорошие косметические результаты были отмечены в 55 (70,5%) случаях, удовлетворительные в 23 (29,5%) и неудовлетворительные – не отмечены. В контрольной группе косметические результаты были несколько хуже: была достоверная разница по признаку «хорошие результаты».

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Куланбаев, Е. М.** Предварительные результаты интраоперационной лучевой терапии раннего рака молочной железы [Текст] / Е. М. Куланбаев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2017. – Т.17, № 10. - С. 58-61; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/32/1405>

2. **Куланбаев, Е. М.** Интраоперационная лучевая терапия рака молочной железы (Обзор литературы) [Текст] /Е. М. Куланбаев, Д. А. Даулетбаев, Э. К. Макимбетов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2018. – Т. 18, № 2. - С.64-67; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/9/117>

3. **Куланбаев, Е. М.** Значение края резекции в мультидисциплинарном подходе при лечении рака молочной железы [Текст] / Е. М. Куланбаев, Э. К. Макимбетов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2017. - № 10. - С.58-61; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/32/1405>

4. **Куланбаев, Е. М.** Исходы внутриоперационной лучевой терапии рака

молочной железы [Текст] / Е. М. Куланбаев, Э. К. Сорокин А. А. // Журнал ВАК РФ. Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №3; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29752>

5. **Куланбаев, Е. М.** Динамика онкологической заболеваемости молочной железы по Республике Казахстан [Текст] // Е. М. Куланбаев, Сактаганов М. И, Абдукаримова Д. Х., Джакипбаева А. К., Танжарыков Е. С., Сметов С. Б. // Журнал «Онкология и радиология Казахстана». - 2011. - № 10. - С.21-22; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://oncojournal.kz/dinamika-onkologicheskoy-zabolevaemo-2/>

6. **Куланбаев, Е. М.** Лечение раннего рака молочной железы (органосохранные операции и облучение) [Текст] / Е. М. Куланбаев, Э. К. Сорокин А. А. // Журнал Научное обозрение 2022. 12-17. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/issue/view?id=34>

Куланбаев Едил Мендуллаевичтин 14.01.12 – онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазган «Сүт безинин рагын хирургиялык дарылоодо интраоперациялык нур терапиясы» аттуу диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: сүт безинин рагы, нур терапиясы, интраоперациялык, алгачкы стадиялар, дарылоонун натыйжалары, жашап кетүү.

Изилдөөнүн максаты: хирургиялык дарылоо этабында интраоперациялык нур терапиясын колдонуу жолу аркылуу дарылоонун натыйжалуулугун жогорулатуу, ремиссия мөөнөттөрүн узартуу жана сүт безинин рагына чалдыккан оорулуулардын жашап кетүү мүмкүнчүлүгүн жогорулатуу.

Изилдөө объектиси: сүт безинин рагына чалдыккан 136 оорулуу (67 оорулуу көзөмөлдүк жана 69 оорулуу негизги топто). Негизги топто бейтаптар интраоперациялык нур терапиясын (ИОНТ) алышты. Көзөмөлдүк топто оорулууларга стандарттуу дарылоо жүргүзүлгөн.

Изилдөөнүн предмети: клиникалык мүнөздөмөлөр (жаш-курагы, шишиктин өлчөмү), морфологиялык параметрлер (лимфа түйүндөрүнүн статусу, шишиктин рецептордук статусу), терапиялык мүнөздөмөлөр (химиотерапия, нур терапиясы, операциялык орун, мобилдик электрон тездеткичин колдонуу), терапиянын натыйжалары (күчөп кетүүлөр, божомол жана жашап кетүү).

Изилдөөнүн методдору. Диссертациялык ишти аткарууда кийинкидей изилдөө методдору колдонулду: клиникалык, патоморфозду изилдөө менен морфологиялык, статистикалык, жашап кетүүнү анализдөө. Алсак, сүт безин жана көкүрөк

клеткасынын органдарын милдеттүү түрдө рентгенологиялык изилдөө, жоон ичегини биопсияны кошкондо, эндоскопиялык изилдөө, сүт безин, колтук жана акыректин үстүндөгү аймактарды, ич көндөйүн, боорду, бөйрөктөрдү, кичи жамбаш чарасынын органдарын УДИ жүргүзүлгөн. Ошондой эле бардык оорулууларга сырткы дем алуу функцияларын изилдөө, электрокардиография жана кандын жалпы клиникалык анализи жасалган. Көрсөтмөлөрдүн негизинде кичи жамбаш чарасынын компьютердик томографиясы, скелеттин скинтиграфиясы, бөйрөктөрдү сканерлөө жасалды. Шишиктин морфологиялык ырасталышы милдеттүү болуп, изилденүүчү бардык топтордо аткарылды. Андан соң курамында радиолог, онколог хирург жана химиотерапев болгон дарыгерлердин консилиуму өткөрүлдү.

Алынган жыйынтыктар жана алардын илимий жаңылыгы. Казакстан Республикасында сүт безинин рагында интраоперациялык нур терапиясынын заманбап методикалары алгачкы ирет колдонууга киргизилди. Интраоперациялык нур терапиясын колдонууда сүт безинин шишигинин фенотибине жараша божомолдук факторлор биринчи жолу изилдеп-үйрөнүлдү. Ар бир конкреттүү учурда илдеттин божомолун изилдеп-үйрөнүү жана интраоперациялык нур терапиясына жекече мамиле кылуу методунун баалуулугун аныктоо үчүн клиникалык, патоморфологиялык жана имуногистохимиялык (ИГХ) изилдөөлөрдөн алынган маалыматтарды көп факторлуу анализдөө ишке ашырылды. Интраоперациялык нур терапиясы сүт безинин рагынын I-IIa стадиясында дарылоонун натыйжалуу методу экени көрсөтүлдү. Люминалдык А тибинде 21 Гр жана 12 Гр дозада жана андан соң СБРнын башка фенотиптеринде бүткүл эмчекти нурга кармоо менен жүргүзүлгөн интраоперациялык нур терапиясы СБРнын алгачкы стадияларына чалдыккан оорулууларды дарылоо тактикасын тандап алууда адекваттуу ыкма болуп саналат. ИОНТ менен комбинацияда комплекстүү дарылоо алган СБР бейтаптарда рецидивсиз жашап кетүү 100% түздү, ал эми көзөмөлдүк топто (ИОНТсуз) 84% болду. ИОНТ колдонулган топто окуясыз жалпы жашап кетүү 94%, ал эми көзөмөлдүк топто 88% түзгөн. ИОНТ бустер катары периоперациялык күчөп кетүүлөрдүн жыштыгы көбөйбөстөн коопсуз жана жакшы кабыл алынган терапия болуп саналат. Косметикалык натыйжалар көзөмөлдүк топто 43 (62,3%) болсо, ИОНТ колдонулган оорулуулардын тобунда 55 (70,5%) көрсөткүчү менен кыйла жакшы деп табылган, ал эми канааттандырырлык натыйжалар 23 (29,5%) деп катталып, канааттандырырлык эмес натыйжалар катталган эмес.

Пайдалануу чөйрөсү: онкология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Куланбаева Едиля Мендуллаевича на тему «Интраоперационная лучевая терапия в хирургическом лечении рака молочной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, интраоперационная, ранние стадии, результаты лечения, выживаемость.

Цель исследования: повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии и увеличение выживаемости больных раком молочной железы путем применения интраоперационной лучевой терапии на этапе хирургического лечения.

Объект исследования: 136 больных раком молочной железы (67 контроль и 69 основная группа). В основной группе пациентки получили интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ). В контрольной группе больные получили стандартное лечение.

Предмет исследования: клинические характеристики (возраст, размеры опухоли), морфологические параметры (статус лимфоузлов, рецепторный статус опухоли), терапевтические характеристики (химиотерапия, лучевая терапия, операционное ложе, использование мобильного ускорителя электронов), результаты терапии (осложнения, прогноз и выживаемость).

Методы исследования: При выполнении диссертационной работы проводились следующие методы исследования: клинический, морфологический с изучением патоморфоза, статистический, анализ выживаемости. Так, в обязательном порядке проводилось рентгенологическое исследование молочной железы и органов грудной клетки, эндоскопическое исследование прямой кишки, включая биопсию, УЗИ молочной железы, подмышечных, надключичных областей и брюшной полости, печени, почек, органов малого таза. Также всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография и общеклинические анализы крови. По показаниям проводили компьютерную томографию малого таза, сцинтиграфию скелета, сканирование почек. Морфологическое подтверждение опухоли было обязательным и выполнено во всех исследуемых группах. Далее проводился консилиум врачей в составе радиолога, онколога хирурга и химиотерапевта.

Полученные результаты и их научная новизна: Впервые в Республике Казахстан внедрены современные методики интраоперационной лучевой терапии при раке молочной железы. Изучены прогностические факторы в зависимости от фенотипа опухоли молочной железы при использовании интраоперационной лучевой терапии. Проведен многофакторный анализ полученных данных клинических, патоморфологических и иммуногистохимических исследований (ИГХ) для изучения прогноза заболевания в каждом конкретном случае и определения ценности метода индивидуального подхода к интраоперационной лучевой терапии. Интраоперационная лучевая терапия является эффективным методом лечения при I-IIa стадии рака молочной железы. Интраоперационная лучевая терапия при люминальном А типе в дозе 21 Гр. и 12 Гр. с последующим облучением всей груди при других фенотипах РМЖ является адекватной в выборе тактики лечения больных с ранними стадиями РМЖ. У пациенток РМЖ получивших комплексное лечение в комбинации с ИОЛТ безрецидивная выживаемость составила 100%, тогда как в контрольной группе (без ИОЛТ) – 84%. Общая безсобытийная выживаемость в группе с ИОЛТ была равна 94%, а в контроле – 88%. ИОЛТ в качестве бустера является безопасной и хорошо

переносимой терапией без увеличения частоты периоперационных осложнений. В группе больных с ИОЛТ хорошие косметические результаты были отмечены в 55 (70,5%) случаях, были статистически достоверно лучше чем в контрольной группе 43 (62.3%), удовлетворительные в 23 (29,5%) и неудовлетворительные – не отмечены.

Область применения: онкология.

SUMMARY

of the dissertation of Kulanbaev Edil Mendullaevich on the topic “Intraoperative Radiation Therapy in Surgical Treatment of Breast Cancer” for the degree of Candidate of Medical Sciences, Major: 14.01.12 - Oncology

Keywords: breast cancer, radiation therapy, intraoperative, early stages, treatment results, survival.

Purpose of the study: to increase the effectiveness of treatment, lengthen remission periods and increase survival of patients with breast cancer through the use of intraoperative radiation therapy at the stage of surgical treatment.

Object of the study: 136 patients with breast cancer (67 in the control group and 69 in the treatment group). In the treatment group, patients received intraoperative radiation therapy (IORT). In the control group, patients received standard treatment.

Subject of the study: clinical characteristics (age, tumor size), morphological parameters (status of lymphatic nodes, receptor status of the tumor), therapeutic characteristics (chemotherapy, radiation therapy, surgery table, use of a mobile electron accelerator), treatment results (complications, prognosis and survival).

Research methods: When performing the dissertation work, the following research methods were carried out: clinical, morphological with the study of pathomorphism, statistical, and survival analysis. Thus, the radiation examination of the breast and chest organs, endoscopic examination of the rectum, including biopsy, ultrasound of the breast, axillary, supraclavicular regions and abdominal cavity, liver, kidneys, pelvic organs were mandatory. In addition, all patients underwent a study of the function of external respiration, electrocardiography and general clinical blood tests. According to the indications, computed tomography of the pelvis, skeletal scintigraphy, and kidney scanning were performed. Morphological confirmation of the tumor was mandatory and performed in all study groups. Then, a consultation of doctors was held consisting of a radiologist, an oncologist, a surgeon and a chemotherapist.

The results obtained and their scientific novelty. For the first time in the Republic of Kazakhstan, modern methods of intraoperative radiation therapy for breast cancer have been introduced. Prognostic factors have been studied depending on the phenotype of the breast tumor when using intraoperative radiation therapy. A multifactorial analysis of the obtained data from clinical, pathomorphological and immunohistochemical studies (IHSs) was carried out to study the prognosis of the disease in each specific case and determine the value of an individual approach to intraoperative radiotherapy. Intraoperative radiation

therapy is an effective treatment method for stage I-III breast cancer. Intraoperative radiation therapy for luminal type A at a dose of 21 Gy and 12 Gy, followed by irradiation of the entire breast with other breast cancer phenotypes, is adequate in choosing treatment tactics for patients with early stages of breast cancer. In breast cancer patients who received complex treatment in combination with IORT, the recurrence-free survival rate was 100%, whereas in the control group (without IORT) it was 84%. The overall event-free survival in the IORT group was 94%, and in the control group - 88%. IORT as a booster is a safe and well-tolerated therapy without increasing the frequency of perioperative complications. In the group of patients with IORT, good cosmetic results were noted in 55 (70.5%) cases, were statistically significantly better than in the control group 43 (62.3%), satisfactory in 23 (29.5%) and unsatisfactory were not noted.

Area of application: oncology.



Формат бумаги 60 х 90/16. Объем 1,5 п. л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92