

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 618.19-006.6-039.1-089.168.1:615.831.6
Поступила 9.01.2014 г.

© **О.П. Трофимова**, к.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения отдела радиационной онкологии;
З.П. Михина, д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения отдела радиационной онкологии;
С.М. Иванов, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения отдела радиационной онкологии;
Р.А. Гутник, ведущий специалист отделения медицинской физики и топографии отдела радиационной онкологии;
И.П. Язгунович, ведущий специалист отделения медицинской физики и топографии отдела радиационной онкологии;
Н.В. Векова, врач радиологического отделения отдела радиационной онкологии;
Е.В. Тимошкина, врач радиологического отделения отдела радиационной онкологии;
Е.В. Поддубская, к.м.н., научный сотрудник хирургического отделения №2;
С.И. Ткачев, профессор, д.м.н., зав. отделом радиационной онкологии

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24

Улучшение ранней диагностики рака молочной железы привело к увеличению доли ранних форм заболевания у женщин с впервые установленным диагнозом. Актуальны совершенствование существующих и поиск новых методов органосохраняющего лечения этого заболевания с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости больных. Показано, что «золотым стандартом» такого лечения в наше время является обязательное проведение лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы.

В статье проанализированы основные современные методики лучевого воздействия: дополнительное облучение ложа удаленной опухоли, облучение зоны регионарного метастазирования. Большое место отведено новой методике, которая еще находится в стадии исследований — ускоренное частичное (парциальное) облучение молочной железы у отдельных категорий больных (АРВ). Рассмотрены достоинства и недостатки этих методик с использованием данных собственных исследований.

Освещаются вопросы клипирования ложа удаленной опухоли клипсами из титановой проволоки, показаны основные критерии отбора больных для проведения ускоренного частичного облучения молочной железы.

Ключевые слова: лучевая терапия; рак молочной железы; дополнительное облучение ложа удаленной опухоли.

English

Effectiveness of Radiotherapy Techniques after Breast-Conserving Surgery in Patients with Early Breast Cancer

O.P. Trofimova, PhD, Leading Research Worker, Radiology Department, Radiation Oncology Unit;
Z.P. Mikhina, D.Med.Sc., Leading Research Worker, Radiology Department, Radiation Oncology Unit;
S.M. Ivanov, PhD, Senior Research Worker, Radiology Department, Radiation Oncology Unit;
R.A. Gutnik, Leading Specialist, the Department of Medical Physics and Topometry, Radiation Oncology Unit;
I.P. Yazgunovich, Leading Specialist, the Department of Medical Physics and Topometry, Radiation Oncology Unit;
N.V. Vekova, Physician, Radiology Department, Radiation Oncology Unit;
E.V. Timoshkina, Physician, Radiology Department, Radiation Oncology Unit;
E.V. Poddubskaya, PhD, Research Worker, Surgical Department No.2;
S.I. Tkachev, D.Med.Sc., Professor, Head of Radiation Oncology Unit

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Science, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478

The improvement of early diagnostics of breast cancer has resulted in the increased proportion of early forms of the disease in women with newly diagnosed breast cancer. Enhancement of the existing and development of new breast conserving therapeutic techniques, as well as

Для контактов: Трофимова Оксана Петровна, тел. моб. +7 903-149-29-76; e-mail: dr.trofimova@mail.ru

recurrence-free and total survival rate indices is of current concern. The obligatory radiotherapy for the remaining breast part has been shown to be the gold standard of such treatment.

The authors have analyzed the main current radiation techniques: boost to the tumor bed, radiation of regional metastasis areas. Particular attention is paid to a new technique, which is under study now — accelerated partial breast irradiation (APBI) in some patients. The advantages and disadvantages of these methods using the data of original studies have been presented.

There have been discussed the problems of clipping of a removed tumor bed using titanium wire clips, and the main criteria for selecting patients for accelerated partial breast irradiation.

Key words: radiotherapy; breast cancer; boost to the tumor bed.

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает привлекать большое внимание клиницистов из-за высокой смертности и все нарастающей частоты заболеваемости. В структуре онкологических заболеваний среди женщин в России РМЖ прочно занимает в течение последних десятилетий первое место. По мере улучшения ранней диагностики растет доля ранних форм заболевания [1], что обуславливает активный поиск адекватных способов лечения таких больных.

Основная идея разрабатываемых подходов к лечению ранних форм РМЖ заключается в выполнении органосохраняющих операций в сочетании с лучевой и лекарственной терапией. В настоящее время «золотым стандартом» органосохраняющего лечения больных РМЖ является обязательное проведение лучевой терапии (ЛТ) на оставшуюся часть молочной железы после операции с целью предотвращения локорегионарного рецидива. Необходимость проведения ЛТ после органосохраняющих операций подтверждают данные многих исследований [2–6].

Для проведения адьювантной ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока рекомендован стандартный режим облучения — 50 Гр за 25 фракций в течение 5 нед.

В некоторых онкологических клиниках мира применяются отличные от классического режимы фракционирования дозы при облучении больных РМЖ [7–9]. В 2010 г. совет из нескольких признанных экспертов от ASTRO проанализировал результаты четырех крупнейших проспективных исследований с использованием режимов гипофракционирования ЛТ, опубликованных за последние 5 лет и продемонстрировавших схожие показатели локального контроля и примерно равное число поздних повреждений. Были тщательно проанализированы все истории болезней, схемы дозного распределения, даны оценки результатам лечения и выработаны рекомендации, согласно которым гипофракционированный курс ЛТ на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) может быть применен у больных после органосохраняющих операций при выполнении определенных условий: 1) возраст пациентки старше 50 лет, 2) стадия $pT_{1-2}N_0$, 3) отсутствие химиотерапии, 4) при планировании колебание дозы в пределах молочной железы должно составлять $\pm 7\%$, 5) сердце полностью исключается из зоны облучения [10].

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли. Анализ, проведенный в исследовании [11], показал, что локальные рецидивы чаще всего (в 85–95% случаев) встречаются в зоне первичной опухоли или вблизи от нее. Поэтому вполне обоснованным было предложение радиационных онкологов снизить частоту местных рецидивов путем проведения дополнительного облучения области ложа удаленной опухоли, которую можно назвать зоной повышенного риска их возникновения. Идея оправдала себя. Так, в исследовании EORTC 22881–10882 trial [12] при почти 11-летнем наблюдении за 5318 больными было продемонстрировано небольшое (с 10,2 до 6,2%), но статистически значимое ($p=0,0001$) снижение показателей частоты появления локальных рецидивов в группе с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли в дозе 16 Гр. В отдельно же исследованной подгруппе молодых больных моложе 40 лет (“Young boost trial”, $n=800$) выигрыш в уменьшении частоты возникновения локальных рецидивов был более значительным — с 23,9 до 13,5% ($p=0,0014$).

Локальное облучение ложа удаленной опухоли может осуществляться различными методами:

брахитерапия — внутрисполостная с помощью катетера MammoSite и внутритканевая;

интраоперационная ЛТ электронами, фотонами;

дистанционная ЛТ фотонами или электронами (3DCRT, IMRT — модулирование интенсивности ЛТ).

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли в дозе 10–16 Гр проводится либо последовательно после лучевого воздействия на всю молочную железу стандартным фракционированием, либо по методу интегрированного лучевого воздействия (“boost”) (методика «поле в поле»), когда ежедневно после облучения оставшейся части молочной железы дозой 2 Гр на ложе удаленной опухоли подводится доза 0,35–0,4 Гр. Суммарная очаговая доза за 25 фракций облучения ложа опухоли при такой методике составляет 64–66 иГр. Ориентирами для определения ложа удаленной опухоли могут служить серомы (однако с увеличением сроков от момента операции они рассасываются), но чаще всего ими служат рентгеноконтрастные клипсы, устанавливаемые во время операции (5–6 клипс) (рис. 1).

Дополнительное облучение ложа удаленной опу-

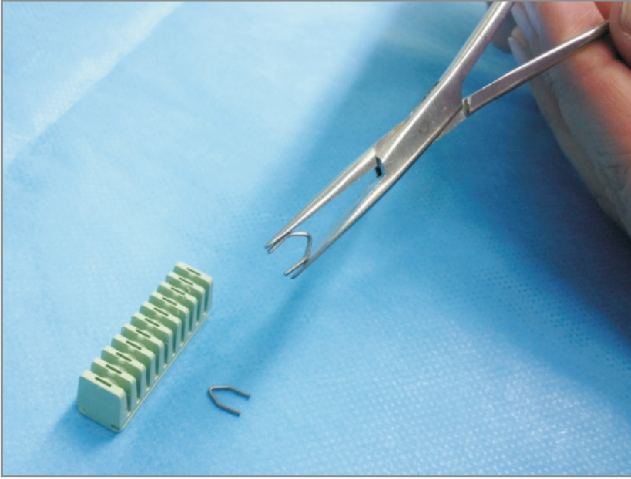


Рис. 1. Рентгеноконтрастная клипса

холи показано всем пациенткам моложе 50 лет, а также больным любого возраста при наличии факторов риска возникновения рецидива опухоли.

Нами проведен анализ результатов органосохраняющего лечения 438 больных РМЖ, выполненного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2000–2012 гг. Комплекс лечебных мероприятий включал радикальную резекцию, облучение всей молочной железы с дополнительным лучевым воздействием на ложе удаленной опухоли и без него. Системная терапия проводилась при наличии показаний. В исследование были включены пациентки в стадии $T_{is-2}N_{0-2}M_0$. Медиана возраста больных — 46,7 года. Медиана наблюдения — 46 мес (от 5 до 116 мес).

По объему проведенной ЛТ все больные были разделены на три группы: в 1-й группе (n=54) пациенткам после радикальной резекции по различным причинам ЛТ не проводилась; во 2-й группе (n=113) после радикальной резекции проводилась ЛТ на оставшуюся часть молочной железы (в суммарной дозе

50 Гр) с/без облучения зон лимфооттока; в 3-й (n=72) после ЛТ на всю молочную железу проводилось дополнительное лучевое воздействие на ложе удаленной опухоли (“boost”) в общей дозе 10–16 Гр (разовая очаговая доза — 2–2,5–3 Гр). На величину дополнительной дозы влияли объем удаленных во время хирургического вмешательства тканей, реакция кожи к моменту окончания ЛТ всей молочной железы, данные гистологического заключения о состоянии краев резекции. Пример дозного распределения при облучении ложа удаленной опухоли представлен на рис. 2.

Локальные и локорегионарные рецидивы были зафиксированы у 14 больных (25,9%) в 1-й группе, у 18 (5,8%) — во 2-й группе и у 2 (2,7%) — в 3-й группе в сроки от 19 до 53 мес. Самый ранний локальный рецидив развился в срок 19 мес у пациентки из группы без адъювантной ЛТ. Разница в частоте рецидивов статистически значима ($p < 0,05$) для групп 1-й и 2-й, 1-й и 3-й. Отличия в их частоте между 2-й и 3-й группами недостоверны ($p = 0,29$), что может объясняться небольшим количеством больных в 3-й группе.

Таким образом, лучевая терапия является обязательным компонентом органосохраняющего лечения больных РМЖ, достоверно уменьшает частоту локальных рецидивов. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли ведет к еще более значимому снижению частоты рецидивов.

Облучение зон регионарного метастазирования. При выполнении адекватной лимфаденэктомии до II уровня (традиционно считается, что не менее 10 удаленных лимфатических узлов должно быть подвергнуто гистологическому исследованию) при раннем РМЖ адъювантная ЛТ на зоны регионарного метастазирования показана при поражении 4 и более лимфатических узлов и нецелесообразна при отсутствии метастазов в них. Назначение адъювантной ЛТ пациенткам с поражением 1–3 лимфатических узлов без наличия каких-либо факторов риска



Рис. 2. Дозное распределение при лучевой терапии ложа удаленной опухоли с трех полей фотонами энергией 6 МэВ

определяется индивидуально, так как в этой группе риск локальных рецидивов невысок [13, 14].

Спорным остается вопрос о целесообразности облучения парастеральных лимфатических узлов. Проспективные рандомизированные исследования не показали преимуществ при их удалении. Даже в случае клинически вовлеченных парастеральных лимфатических узлов при проведении только адъювантной химиотерапии рецидивы крайне редки. По рекомендациям NCCN парастеральные лимфатические узлы подвергаются облучению только при клиническом подтверждении их поражения (категория 2B). В настоящее время набраны больные для исследований EORTC (протокол 22922) и NCI Canada (протокол MA 20), изучающих этот вопрос [14, 15].

Ускоренное частичное (парциальное) облучение молочной железы. Несколько факторов послужили для исследователей поводом к новому взгляду на объемы и дозы ЛТ у отдельной группы больных: желание пациенток укоротить продолжительность курса послеоперационной ЛТ (обычно составляет 5–7 нед); вероятность развития у некоторых больных лучевых повреждений различной степени выраженности вследствие облучения легочной и сердечной тканей при ЛТ оставшейся части молочной железы; тот факт, что локальные рецидивы чаще всего наблюдаются именно в области резекции первичной опухоли. Это подтолкнуло ученых к исследованию возможностей частичного (парциального) облучения молочной железы (accelerated partial breast irradiation — APBI). Во многих зарубежных странах с 1998 г. активно изучается проведение после органосохраняющего хирургического вмешательства интраоперационной ЛТ только на ложе удаленной опухоли с подведением дозы 15–17 Гр за один сеанс. Сейчас для проведения APBI используются аппараты с применением электронного пучка излучения энергией 3, 5, 7 и 9 МВ (мобильный линейный ускоритель с роботизированной рукой и аппликатором 4–10 см в диаметре NOVAK 7, Италия) и потока фотонов энергией 50 кВ (INTRABEAM, Германия); баллонный катетер MammoSite (США); брахитерапия (LDR&HDR); конформная ЛТ; IMRT.

Основные критерии отбора больных для проведения ускоренного частичного облучения молочной железы определены в Рекомендациях консенсуса ASTRO по проведению APBI — Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement From the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) и рекомендациях Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group, опубликованных в 2009 г. Экспертная группа не рекомендовала носителям *BRCA1*- или *BRCA2*-мутаций, пациенткам с семейным анамнезом приме-

нять методику APBI в связи с отсутствием данных литературы по ее использованию у этой категории больных. По такой же причине пока исключаются из исследований больные с протоковой карциномой (DCIS). Критериями отбора для проведения APBI являются: немолодой возраст больных (в Италии — старше 55 лет, в рекомендациях США — старше 60 лет, во Франции — старше 65 лет), наличие одного очага не более 2,5 см, непораженные края резекции ≥ 2 мм, гистологическая форма — не дольковый рак, отсутствие вовлечения лимфатических узлов, отсутствие признаков сосудистой инвазии, рецептороположительный статус опухоли [16, 17].

Погрешности в любом из перечисленных положений могут привести к неудовлетворительным показателям локального контроля, развитию поздних токсических эффектов и достижению неудовлетворительных косметических результатов.

Проанализировав результаты 5 исследований (IRMA, IMPORT-Low, Danish Breast Cancer Group, NSABPB-39, RTOG 0413), А.М. Kirby с соавт. пришли к выводу, что оптимальным вариантом при установлении ложа удаленной опухоли являются определяемые на КТ-срезах хирургические клипсы (от 3 до 12), реже — ультразвуковое исследование для определения расположения серомы в случае отсутствия рентгеноконтрастных клипс. Во всех 5 исследованиях отступы «ложе удаленной опухоли — CTV (clinical treatment volume)» равны 15 мм, а отступ между CTV и PTV (planning treatment volume) — 10 мм [18]. Этапы планирования показаны на рис. 3.

М.С. Leonardi с соавт. проанализировали результаты лечения 1822 больных ранним РМЖ, которым после органосохраняющих операций проводилась интраоперационная ЛТ электронами (Milan III ELIOT trial) [19]. В соответствии с критериями отбора для APBI (ASTRO) все больные были разделены на подгруппы: полностью соответствующие критериям отбора (n=294), частично соответствующие (n=691) и несоответствующие (n=812). 5-летняя частота локальных неудач составила 1,5; 4,4 и 8,8% соответственно (p=0,0003).

В различных крупных клиниках мира APBI после органосохраняющих операций в основном проводятся двумя режимами: 3,4 Гр 2 раза в день — 10 фракций за 5 дней (при брахитерапии) и 3,85 Гр 2 раза в день — 10 фракций (при дистанционной ЛТ) за 5 последовательных дней (перерыв между фракциями — 6 ч) [16].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2008 г. проводится APBI больным ранними стадиями РМЖ ($T_{1-2}N_{0-mic}M_0$) после органосохраняющего хирургического вмешательства. При формировании группы исследования тщательно соблюдались все вышеперечисленные критерии отбора. С помощью технологии 3D CRT пролечено 53 пациентки. Возраст больных колебался

от 52 до 77 лет (медиана — 65 лет). Медиана наблюдения составила 30 мес (3–65 мес).

По данным гистологического исследования размеры опухоли до 1 см отмечены у 15 больных (28,3%), до 2 см — у 25 (47,2%), до 3 см — у 11 (20,7%), у 2 женщин (3,8%) размер опухоли достигал 3,5 см. Инфильтративный протоковый рак выявлен у 52 больных (98%), в одном случае зафиксирован смешанный протоковый и дольковый рак. Степень злокачественности определена как G2 у 39 больных (74%) и как G1 — у 14 (26%), признаки сосудистой инвазии в виде единичных раковых эмболов выявлены у 2 женщин (3,8%). При выполнении гистологического исследования изучалось от 6 до 28 лимфатических узлов (медиана — 10), у 52 больных (98%) пораженные лимфатические узлы не определялись, только в одном случае (2%) выявлен микрометастаз рака в 1 лимфатическом узле. Края резекции исследованы у всех 53 пациенток, опухолевые клетки не обнаружены ни в одном случае. Разовая очаговая доза составляла 2,5 Гр, суточная доза — 5 Гр (перерыв между фракциями — 6 ч), суммарная очаговая доза за курс облучения — 40 Гр. При медиане наблюдения 30 мес (3–60 мес) локальные рецидивы не выявлены. При расчете по таблицам ВДФ (время–доза–фракция) суммарная очаговая доза составила 56 иГр, при расчете по линейно-квадратичной модели при $\alpha/\beta=3$ она составляла 52 иГр, при $\alpha/\beta=3,4$ — 50,8 иГр.

Для четкой визуализации и адекватного определения объема ЛТ у 92% больных проведено клипирование ложа удаленной опухоли с использованием металлических клипс, изготовленных из титановой проволоки определенного профиля (см. рис. 1). Титан, применяемый для производства хирургических клипс, является биологически инертным, рентгеноконтрастным и немагнитным материалом. Специальным образом об-

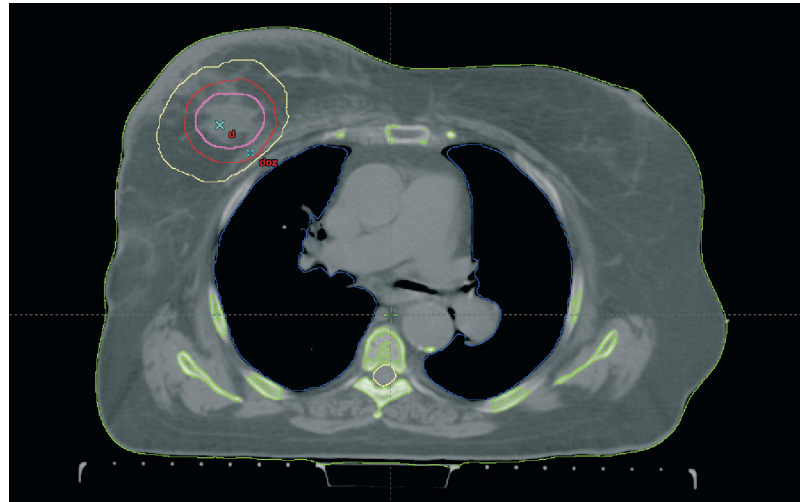


Рис. 3. Этап оконтуривания; на КТ-срезе — рентгеноконтрастная клипса, ложе удаленной опухоли, CTV и PTV

работанный титановый сплав имеет нулевую память формы, что позволяет избежать отсроченного самопроизвольного размыкания клипсы и обеспечивает ее надежную фиксацию в ранее установленном месте.

Выбор места фиксации клипсы (грудная мышца или ткань молочной железы) определяется объемом выполненной операции и локализацией первичной опухоли. При радикальной резекции молочной железы и при глубоком расположении первичной опухоли клипсы фиксируются в зоне проекции ложа удаленной первичной опухоли непосредственно к грудной мышце, которая образует «дно» удаленного сектора. Этапы клипирования изображены на рис. 4.

На компьютерном срезе четко определяемая рентгеноконтрастная клипса служит ориентиром для выбора объема лучевого воздействия (см. рис. 3).

Ускоренное частичное облучение молочной железы проводилось с использованием 2–4 копланарных и не-

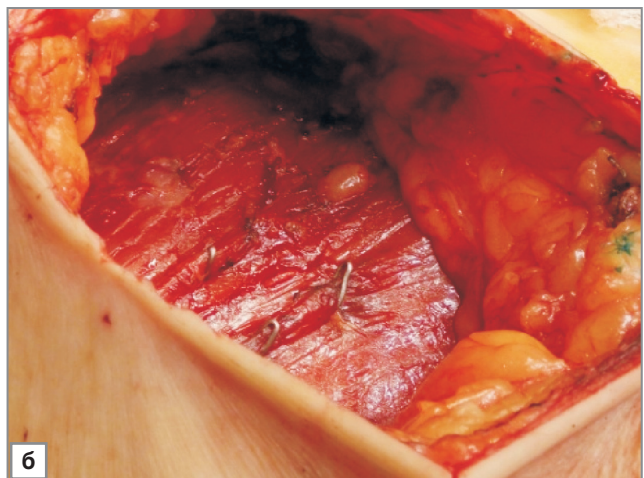
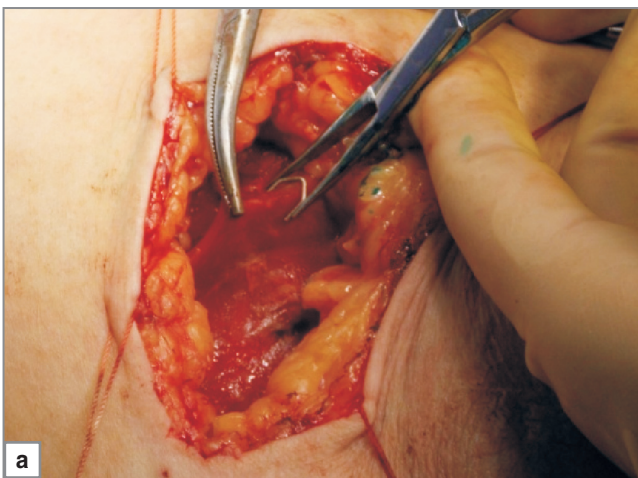


Рис. 4. Клипирование ложа удаленной опухоли при радикальной резекции молочной железы: а — этап радикальной резекции молочной железы, клипсы фиксированы к большой грудной мышце; б — вид операционной раны после клипирования с использованием трех клипс

копланарных фотонных полей или комбинации 2 фотонных (энергией 6–8 МэВ и 1 электронного поля (энергией 9, 12 и 18 МэВ).

У всех больных были отмечены ранние лучевые повреждения кожи I степени по классификации RTOG-EORTC [20]. При медиане наблюдения 30 мес локорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы не выявлены ни у одной пациентки. Поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей не отмечены ни у одной больной.

Косметический эффект оценивали у 40 больных по 4-ступенчатой шкале по системе Joint Center for Radiation Therapy (Boston) [21] совместно хирургом и радиологом (с соответствующей записью в амбулаторной карте), фотографическим методом, а также учитывалась самооценка самих пациенток (заполнение специально разработанных анкет).

«Прекрасный», «хороший», «посредственный» и «плохой» косметический результат получен у 24 (60%), 14 (35%), 2 (5%) и 0% больных, что можно назвать очень хорошим достижением.

Таким образом, методика ускоренного частичного облучения молочной железы у тщательно отобранной группы пациенток с ранними формами РМЖ позволяет достичь результатов локального контроля, идентичных таковым при лучевом воздействии на всю оставшуюся часть молочной железы.

Заключение. Облучение всей молочной железы на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в лечении ранних форм рака молочной железы после органосохраняющих операций. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у молодых больных и при наличии факторов повышенного риска возникновения рецидива опухоли позволяет снизить частоту локальных рецидивов.

АРВИ является новой технологией, обеспечивающей более быстрое, удобное лечение после сберегательных операций у тщательно отобранной группы пациенток.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М; 2014; с. 10–12.
2. Баранова М.П. Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы I–III стадий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2009.
3. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Абашин С.Ю., Погодина Е.М. Лечение ранних форм рака молочной железы. М; 2000.
4. Трофимова О.П., Кондратьева А.П. Роль лучевой терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы. В кн.: Клиническая маммология.

Современное состояние проблемы. М: ГЭОТАР-Медиа; 2006; с. 291–314.

5. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 Dec 17; 366(9503): 2087–2106, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).

6. Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C. Re: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011 Nov 16; 103(22): 1723, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr406>.

7. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008 Apr; 9(4): 331–341, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9).

8. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008 Mar 29; 371(9618): 1098–1107, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7).

9. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>.

10. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Sep 1; 81(1): 59–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042>.

11. Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В. Локальные рецидивы рака молочной железы. М: Медиа Медика; 2010.

12. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007 Aug 1; 25(22): 3259–3265, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.11.4991>.

13. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., et al. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.

14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2012. <http://www.nccn.org>.

15. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N., Sigurdson E.R., Torosian M.H., Boraas M.C., Hoffman J.P. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Mar 1; 46(4): 805–814.

16. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A., Haffty B.G., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

2009 Jul 15; 74(4): 987–1001, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.031>.

17. Polgár C., Van Limbergen E., Pötter R., Kovács G., Polo A., Lyczek J., et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010 Mar; 94(3): 264–273, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.014>.

18. Kirby A.M., Coles C.E., Yarnold J.R. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy: clinical, pathological and technical studies informing current approaches. *Radiother Oncol* 2010 Mar; 94(3): 255–263, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.12.010>.

19. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G., Morra A., Lazzari R., Sangalli C., et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012 Jul; 83(3): 806–813, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.014>.

20. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Mar 30; 31(5): 1341–1346.

21. AJCC Cancer Staging Manual. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. (eds.). 7th ed. New York: Springer; 2010; 649 p.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 g. (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and death rate)]. Moscow; 2014; p. 10–12.

2. Baranova M.P. *Lučevaya terapiya v organosokhranyayushchem lechenii bol'nykh rakom molochnoy zhelezy I–II–III stadiy*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Radiotherapy in organ preservation treatment in patients with I-II-III stage breast cancer. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of medical science]. Moscow; 2009.

3. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Abashin S.Yu., Pogodina E.M. *Lechenie rannikh form raka molochnoy zhelezy* [Treatment of early breast cancer]. Moscow; 2000.

4. Trofimova O.P., Kondrat'eva A.P. Rol' lučevoy terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh rakom molochnoy zhelezy. V kn.: *Klinicheskaya mammologiya. Sovremennoe sostoyanie problemy* [The role of radiotherapy in complex treatment of breast cancer patients. In: Clinical mammology. Current state of the problem]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006; p. 291–314.

5. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 Dec 17; 366(9503): 2087–2106, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).

6. Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C. Re: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical

trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011 Nov 16; 103(22): 1723, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr406>.

7. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008 Apr; 9(4): 331–341, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9).

8. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G., Barrett J.M., Barrett-Lee P.J., et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008 Mar 29; 371(9618): 1098–107, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7).

9. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>.

10. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Sep 1; 81(1): 59–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042>.

11. Poddubnaya I.V., Komov D.V., Kolyadina I.V. *Lokaľnye retsidivy raka molochnoy zhelezy* [Local recurrences of breast cancer]. Moscow: Media Medika; 2010.

12. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007 Aug 1; 25(22): 3259–3265, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.11.4991>.

13. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., et al. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.

14. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 3.2012. <http://www.nccn.org>.

15. Freedman G.M., Fowle B.L., Nicolaou N., Sigurdson E.R., Torosian M.H., Boraas M.C., Hoffman J.P. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Mar 1; 46(4): 805–814.

16. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A., Haffty B.G., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jul 15; 74(4): 987–1001, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.031>.

17. Polgár C., Van Limbergen E., Pötter R., Kovács G., Polo A., Lyczek J., et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010 Mar; 94(3): 264–273, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.014>.

18. Kirby A.M., Coles C.E., Yarnold J.R. Target volume

definition for external beam partial breast radiotherapy: clinical, pathological and technical studies informing current approaches. *Radiother Oncol* 2010 Mar; 94(3): 255–263, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.12.010>.

19. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G., Morra A., Lazzari R., Sangalli C., et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *International Journal of*

Radiation Oncology Biology Physics 2012 Jul; 83(3): 806–813, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.014>.

20. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Mar 30; 31(5): 1341–1346.

21. *AJCC Cancer Staging Manual*. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. (eds.). 7 th ed. New York: Springer; 2010; 649 p.