

Лучевая терапия после органосохраняющих операций на молочной железе

И.А. Гладиллина¹, М.И. Нечушкин¹, В.А. Уйманов¹, И.В. Высоцкая²,
М.В. Черных¹, А.В. Егорова³, С.В. Чулкова³

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Ирина Анатольевна Гладиллина 0152@mail.ru

В статье приводятся основные современные данные, касающиеся наиболее оптимального применения лучевой терапии после органосохраняющих операций на молочной железе. Обсуждаются показания и противопоказания использования метода в различных возрастных категориях, а также при различных прогностических факторах.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, органосохраняющие операции, брахитерапия, ложе удаленной опухоли, конформная лучевая терапия

Radiotherapy following organ-sparing surgery for breast cancer

I.A. Gladilina¹, M.I. Nechushkin¹, V.A. Uimanov¹, I.V. Vysotskaya², M.V. Chernykh¹, A.V. Yegorova³, S.V. Chulkova³

¹*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;*

²*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;*

³*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

The paper gives a major update on the most optimal use of radiotherapy following breast-sparing surgery. It discusses indications for and contraindications to the technique in different age categories and in different prognostic factors.

Key words: breast cancer, radiotherapy, organ-saving surgery, brachytherapy, removed tumor bed, conformal radiation therapy

Исследования по сравнительной оценке эффективности органосохраняющего метода лечения и мастэктомии

Органосохраняющее лечение рака молочной железы (РМЖ), состоящее из операции и лучевой терапии (ЛТ), стало предпочтительным методом лечения для многих больных [1–4]. Обоснованием для органосохраняющих операций (ОСО) являются их преимущества в виде косметических, психологических и социальных моментов [5–13]. Экономные хирургические вмешательства в сочетании с ЛТ, по мнению большинства онкологов, не уступают по эффективности мастэктомии (МЭ) [14–22].

Данные заключения подтверждены 6 крупными рандомизированными клиническими исследованиями [23]. Во всех исследованиях после ОСО проводилось облучение всей молочной железы (МЖ) дозами 45–50 Гр. В исследованиях NSABP B-06 и Milan I помимо облучения всей МЖ выполнялось локальное облучение ложа первичной опухоли (буст) суммарной очаговой дозой (СОД) 10 Гр. Результаты данных исследований продемонстрировали эквивалентность в показателях общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) после МЭ

и органосохраняющего лечения больных ранним РМЖ (табл. 1).

В 5 из 6 рандомизированных исследований не было выявлено никакого значимого различия в частоте локальных рецидивов в зависимости от примененного метода лечения. Только в исследованиях NCI и EORTC наблюдали более высокую частоту локальных неудач после ОСО. Высокая частота рецидивов в исследовании NCI, по всей видимости, была связана с тем, что гистологическое исследование хирургического края резекции проводилось только больным, имеющим большие размеры опухолевых образований; в то время как в исследовании EORTC 48 % пациенток с Т2-опухольями имели микроскопические положительные края резекции. Неадекватно выполненная операция, возможно, внесла свой вклад в увеличенный риск локальных рецидивов в исследованиях NCI и EORTC. Выполнение МЭ по поводу локальных неудач после органосохраняющей программы лечения способствовало увеличению продолжительности жизни до 5 лет у 70 % больных.

Таким образом, метаанализ рандомизированных исследований, сравнивающих ОСО + ЛТ с МЭ, не продемонстрировал никаких значимых различий в выжи-

Таблица 1. Рандомизированные исследования, сравнивающие органосохраняющие программы лечения с радикальной МЭ (РМЭ)

№	Рандомизированные исследования	Период, годы	Число пациенток	ОВ (%)
1	Milan I	1973–1980	349 (РМЭ) 352 (КЭ + ХЛТ)	20 (59) 20 (58)
2	NSABP B-06	1976–1984	590 (РМЭ) 629 (ЛЭ + ХЛТ)	20 (53) 20 (54)
3	Danish Breast Cancer Cooperative Group	1983–1987	429 (РМЭ) 4300 (ЛЭ + ХЛТ)	6 (82) 6 (79)
4	Institute Gustave Roussy Breast Cancer Group	1972–1979	91 (РМЭ) 88 (ЛЭ + ХЛТ)	15 (65) 15 (73)
5	National Cancer Institute (NCI)	1980–1986	116 (РМЭ) 121 (ЛЭ + ХЛТ)	10 (75) 10 (77)
6	EORTC 10801	1980–1986	426 (РМЭ) 456 (ЛЭ + ХЛТ)	8 (63) 8 (58)

Примечание. КЭ – квадрантэктомия + аксиллярная лимфодиссекция; ЛЭ – лампэктомия; ХЛТ – химиолучевая терапия.

ваемости больных и в частоте локального контроля. Локальные рецидивы были обнаружены у 6,2 % пациенток после МЭ и у 5,9 % после адекватно выполненной ОСО и адьювантной ЛТ [24, 25].

Облучение всей МЖ проводилось всем пациентам с удаленной первичной опухолью размером < 5 см и отсутствием опухолевых клеток в краях резекции после ОСО [2, 26]. Абсолютными противопоказаниями к облучению МЖ являются беременность, предшествующая ЛТ на МЖ или грудную клетку, мультифокальный рост опухоли и наличие множественных кальцинатов в МЖ [27, 28]. Относительными противопоказаниями к проведению ЛТ на МЖ после ОСО являются склеродермия, системная красная волчанка, тяжелые кардиопульмональные заболевания, атаксическая телеангиэктазия и генная предрасположенность к ней [23, 29, 30].

Предлучевую подготовку предпочтительно выполнять на рентгеновских симуляторах – компьютерном и магнитно-резонансном томографах с применением фиксирующих приспособлений в целях воспроизведения точной укладки пациенток во время сеанса ЛТ.

Облучение МЖ возможно проводить в 2D-режиме с двух тангенциальных полей с применением трехмерного планирования для определения таргетного объема, критических органов в целях уменьшения дозной нагрузки на легкие (максимальная дистанция легких по центральной оси не более 2 см), сердце (максимальное расстояние между сердечным контуром и задним тангенциальным полем не более 1 см) и контралатеральную МЖ.

В целях гомогенного распределения дозы в очаге, уменьшения лучевой нагрузки на сердце и легкие предпочтение отдается новым технологиям: 3D-радиотерапии, конформной лучевой терапии с модули-

рованной интенсивностью (IMRT), верификации положения больной во время сеанса радиотерапии под контролем изображений, 4D-радиотерапии (подведение ионизирующих пучков с учетом акта дыхания), облучению в положении больной лежа на животе (при больших размерах МЖ для гомогенного распределения дозы в очаге и обеспечения надежной защиты сердца) [31].

Многие рандомизированные исследования показали снижение частоты острых лучевых реакций и поздних лучевых повреждений (ПЛП) нормальных тканей и критических органов при применении конформной ЛТ по сравнению с конвенциональной радиотерапией [32–34].

Результаты рандомизированных исследований эффективности лучевой терапии после органосохраняющих операций на молочной железе

ЛТ на оставшуюся часть МЖ является стандартным и обязательным компонентом органосохраняющего лечения, снижает частоту локальных рецидивов и увеличивает продолжительность жизни больных [16, 19, 35–37]. На основании многих рандомизированных исследований сделан вывод, что ЛТ не может заменить никакой системный подход в адьювантном лечении больных после ОСО. Данный метод основывался на предпосылке, что ограниченная операция могла бы оставить опухолевые клетки в ткани МЖ. Морфологическое исследование препаратов после МЭ продемонстрировало, что опухолевые клетки могут распространяться на расстояние 2–4 см от края опухоли, что диктует необходимость выполнения послеоперационной ЛТ.

Более 40 рандомизированных исследований продемонстрировали существенное снижение частоты локаль-

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов рандомизированных исследований больных после органосохраняющего хирургического лечения по поводу РМЖ I–II стадий с адъювантной ЛТ или без нее

Исследования	Период наблюдения (годы)	Локальные рецидивы (%)		ОВ (%)	
		ОСО	ОСО + ЛТ	ОСО	ОСО + ЛТ
NSABP B-06 [8]	20	39	14	46	46
N+	—	44	9	—	—
N0	—	36	17	—	—
Milan III [46, 51]	5	18	2	92	92
Uppsala–Orebro [38]	10	24	9	78	78
Ontario [28]	10	40	18	72	74
NSABP B-21 [37]	8	17	3	—	—
Scottish [2]	5	28	6	93	93
St. George's, UK [52]	5	35	13	—	—
BASO II, UK [32]	4	5	2	98	98
West Midlands [38]	2	13	14	—	—
Swedish [3]	5	14	4	93	94
CALGB [15]	5	4	1	86	87
Canadian [31]	5 8	7,7 17,6	0,6 3,5	93 —	93 —

ных рецидивов после ЛТ на МЖ (с 27 до 5 %), однако статистически значимых различий в показателях ОВ и БРВ больных в зависимости от наличия послеоперационной ЛТ выявлено не было [11, 37–41] (табл. 2). Несмотря на то что во многих рандомизированных исследованиях не отмечено роста показателей ОВ и БРВ больных, получивших адъювантную ЛТ, в последние годы появились сообщения об улучшении отдаленных результатов лечения после проведения послеоперационной радиотерапии [29, 42–44]. По всей видимости, данные результаты были связаны с тем, что локальные рецидивы могут оказывать дальнейшее неблагоприятное воздействие на прогноз заболевания. Локальные рецидивы имеют риск отдаленного метастазирования, влияя на выживаемость пациенток [13, 45]. В связи с изложенными заключениями, большинство радиологов считают, что даже при наличии благоприятных прогностических признаков больным, перенесшим ОСО, необходима послеоперационная ЛТ [46–50].

Однако на основании результатов последних рандомизированных исследований были пересмотрены рекомендации по применению ЛТ после ОСО у пожилых женщин (старше 70 лет), имеющих благоприятные прогностические факторы. Согласно решению, принятому в 2011 г. на Международной конференции по адъювантной терапии РМЖ, проходившей в Санкт-Галлене (Швейцария), исключение для проведения ЛТ после

ОСО могут составлять пациентки 70 лет и старше с сочетанием таких благоприятных факторов прогноза, как отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), T1, эстроген-положительных опухолей с негативными краями резекции, с обязательной последующей гормональной терапией тамоксифеном или возможным применением ингибиторов ароматазы [53, 54].

Локальное облучение ложа опухоли

Вопрос о послеоперационном увеличении очаговой дозы на ложе опухоли (буст) после традиционных 50 Гр остается спорным. Большинство авторов сообщают, что локальные рецидивы после ОСО на МЖ выявляются в 65–80 % случаев вокруг первичной опухоли [9, 51], что может явиться предпосылкой для дополнительного локального облучения ложа первичной опухоли.

В рандомизированном исследовании EORTC 22881/10882 (boost vs. no-boost) оценены 10-летние результаты лечения 5569 больных РМЖ I–II стадий. Результаты данного исследования продемонстрировали снижение частоты локальных рецидивов после применения локального облучения ложа опухоли с 10 % до 6 %, но с некоторыми потерями в косметических результатах лечения [55].

В связи с увеличением частоты ПЛП и косметических неудач лечения после локального облучения пер-

вичной опухоли появились сообщения о целесообразности локального облучения ложа опухоли у ограниченного контингента больных с высоким риском рецидивирования. В частности, лионское исследование не показало разницы в частоте рецидивов у больных с негативными краями резекции, получивших и не получивших локальное облучение ложа опухоли (4,5 % и 3,6 % соответственно). Только наличие позитивного края опухоли существенно повлияло на показатели локального контроля опухоли, что нашло отражение в снижении 10-летней частоты локальных рецидивов с 13 % до 4 % ($p = 0,0001$) при выполнении бустной методики [56].

Другие исследователи отметили улучшение 5-летних показателей локального контроля опухоли у женщин моложе 40 лет, которым проводилось локальное облучение ложа первичной опухоли. Так, Н. Bartelink et al. продемонстрировали, что буст СОД 10 Гр после облучения всей МЖ в дозе 50 Гр, достоверно снизил 5-летнюю частоту локальных рецидивов с 19,5 % до 10,2 % у женщин моложе 40 лет, в то время как у женщин старшего возраста данный показатель не зависел от проведения дополнительного локального облучения ложа опухоли. После бустной методики было отмечено увеличение частоты ПЛП кожи I–II степени с 5,9 % до 12,4 %, что повлияло на косметический результат органосохраняющего лечения [35].

Аналогичные результаты также были получены и в другом рандомизированном исследовании (EORTC); 5569 больных РМЖ I–II стадий с негативными краями резекции после лампэктомии были рандомизированы на 2 группы: 50 Гр против 50 Гр + 16 Гр (буст). Опубликованные 10-летние данные исследования показали, что применение буста у больных моложе 40 лет достоверно снижает частоту локальных рецидивов на 17 % (29,9 % против 13 %). При этом зафиксировано увеличение числа постлучевых фиброзов на 2,8 % (4,4 % против 1,6 %) [55]. Вновь не выявлено преимуществ в локальном контроле опухоли при выполнении буста у женщин старшего возраста.

Основываясь на итогах многих рандомизированных исследований, в 2011 г. были опубликованы рекомендации NCCN по проведению локального облучения ложа первичной опухоли: пациентки моложе 50 лет, имеющие позитивные аксиллярные ЛУ, лимфоваскулярную опухолевую инвазию и близкое прилегание опухоли к краям резекции (< 1 мм). Однако поражение аксиллярных ЛУ является абсолютным показанием для выполнения локального облучения ложа опухоли независимо от возраста пациентки [14, 29, 35, 56].

Локальное облучение ложа первичной опухоли можно проводить 3 методиками: брахитерапией, электронами или фотонами, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, СОД 10–16 Гр, при ритме облучения 5 фракций

в неделю после завершения лучевой терапии на МЖ. Радиационное локальное поле определяется хирургическим швом и скрепками, расположенными в области ложа первичной опухоли.

В последние годы появились сообщения о применении одновременного облучения МЖ и ложа первичной опухоли. Многими исследователями показано преимущество использования интегрированного одновременного буста [57–61].

М. Guerrero et al. оценили с помощью линейной квадратичной модели IMRT одновременный интегрированный буст 2,4 Гр × 25 фракций + облучение МЖ РОД 1,8 Гр × 25 фракций и показали, что данная модель по биологическому эффекту соответствует 50 Гр (2 Гр × 25) на МЖ и одновременному бусту 20 Гр (2 Гр × 10). По мнению многих исследователей IMRT, сопутствующий интегрированный буст по сравнению с электронным предпочтителен при глубокой локализации опухоли, обеспечивает дозную гомогенность и снижает дозу на нормальную ткань МЖ [59, 61–63].

С.W. Hurkmans et al., Н.P. van der Laan et al. сообщили о результатах планирования IMRT одновременного интегрированного буста и одновременного трехпольного бустного поля. По данным исследователей IMRT, одновременный интегрированный буст оказался более конформальным, чем одновременный буст, снижая дозу на сердце и легкие [59, 61].

М.W. McDonald et al. представили 3-летние результаты лечения 354 больных ранним РМЖ, которым проводилась ЛТ МЖ в стандартном режиме фракционирования РОД 1,8 Гр с одновременным интегрированным бустом 2,14–2,4 Гр. Кумулятивная доза на МЖ составила 45–50,4 Гр за 25–28 фракций и на ложе опухоли 59,92–60 Гр за 25–28 фракций. Частота локальных рецидивов составила 2,8 %. Получены хорошие косметические результаты у большинства пациенток (96,5 %) [64].

Группа исследователей из Нидерландов также сообщила о 3-летних результатах адьювантной ЛТ на МЖ в стандартном режиме фракционирования РОД 1,8 Гр + одновременный буст 2,3–2,4 Гр у 439 больных ранним РМЖ. Частота локальных фиброзов II степени отмечена у 8,5 % больных. Удовлетворительные и неудовлетворительные косметические результаты лечения зафиксированы у 39,7 % больных. Частота фиброзов ассоциировалась с предшествующей химиотерапией, большим объемом локального облучения [57, 58]. Высокая частота фиброзов и неудовлетворительных косметических результатов лечения была, по всей видимости, связана с применением сопутствующего, неинтегрированного буста.

Облучение регионарных зон

Вопрос о целесообразности облучения регионарных зон после радикальной резекции МЖ остается

нерешенным. Существует много противоречий относительно этого вопроса. Некоторые исследователи считают, что нет необходимости в облучении аксиллярных ЛУ после адекватно выполненной лимфодиссекции при отсутствии метастазов в ЛУ или экстракапсулярного распространения опухоли [36, 65, 66]. По данным многих клинических исследований, частота регионарных рецидивов у больных ранним РМЖ с клинически не определяемыми ЛУ была низкой (2–3 %) и не зависела от проведенной ЛТ после ОСО. При отсутствии преимуществ в регионарном контроле ЛТ на аксиллярную зону после лимфодиссекции способствовала увеличению частоты осложнений [33].

Исследование NSABP B-04 впервые продемонстрировало, что ЛТ на подмышечную зону может быть альтернативой аксиллярной лимфодиссекции у больных с клинически негативными ЛУ [3]. Эти данные подтверждены и другим исследованием, выполненным в институте Кюри, включавшим 685 пациенток с клинической стадией T1–2N0. В нем осуществлено сравнение двух подходов к лечению: ОСО + аксиллярная лимфодиссекция и ОСО + ЛТ на аксиллярные ЛУ. Разницы в 5-, 10- и 15-летних показателях локорегионарного контроля опухоли, а также в ОВ и БРВ между 2 группами не зарегистрировано [44]. Несмотря на эффективность регионарной радиотерапии, выполнение адекватной лимфодиссекции необходимо для уточнения стадии заболевания и выбора индивидуального плана лечения.

Вопрос, связанный с уровнем лимфодиссекции, в связи с возможностью послеоперационных осложнений чрезвычайно важен. Решением проблемы, возможно, будет биопсия сигнальных ЛУ. Однако подобная методика не может считаться лечебным стандартом, в связи с чем даже при отсутствии данных о вовлеченности сигнальных ЛУ ЛТ на аксиллярную зону целесообразна (IEO Trial 054) [9, 23].

Эффективность ЛТ на аксиллярные ЛУ изучена у 435 больных с клинической стадией T1N0, перенесших ОСО без лимфодиссекции. В зависимости от наличия послеоперационной ЛТ больные были рандомизированы на 2 группы: 1) ОСО в сочетании с ЛТ; 2) ОСО без ЛТ. В исследовании было показано, что 5-летняя ОВ была одинакова в обеих группах (96 %), а частота регионарных рецидивов была выше у больных, не получавших послеоперационную ЛТ (0,5 % против 1,5 %). В последующем были определены факторы, коррелирующие с регионарными рецидивами, у больных после ОСО без лимфодиссекции: больные моложе 65 лет, размер опухоли $\geq 1,1$ см и высокий индекс пролиферации опухолевых клеток [23].

Существует также много противоречий относительно целесообразности облучения внутренних грудных ЛУ. ЛТ на область внутренних грудных ЛУ, по мнению большинства исследователей и рекомен-

даций NCCN (2011), следует выполнять при клинически или морфологически подтвержденном их поражении. Допустимо облучение внутригрудных ЛУ с предпочтительным применением конформной радиотерапии РОД 2 Гр, СОД 50 Гр при локализации опухоли в центральной части и внутренних квадрантах МЖ [29, 36].

Последовательность лучевой, гормональной и химиотерапии

В последние годы многими исследователями обсуждался вопрос о последовательности адъювантной лучевой и системной терапии. По результатам первого рандомизированного исследования группы Joint Center for Radiation Therapy, опубликованного в 1996 г., было наглядно продемонстрировано, что химиотерапия (ХТ), проведенная после ОСО перед ЛТ, достоверно снижала частоту отдаленных метастазов в сравнении с группой больных, где ХТ была проведена после ЛТ [36]. Сравнение вариантов адъювантного лечения (ЛТ + тамоксифен и тамоксифен + ЛТ) не выявило никаких различий в частоте локальных рецидивов и отдаленных метастазов между этими группами пациенток [67–69]. Однако, учитывая данные, доступные к настоящему времени, при эстроген-положительной опухоли и высоком риске прогрессирования следует обсудить вопрос о целесообразности проведения гормонального лечения тамоксифеном до начала ЛТ. Вопрос о последовательности использования ЛТ и ингибиторов ароматазы остается открытым [52].

Таким образом, на основании рандомизированных исследований по органосохраняющему лечению РМЖ можно сделать следующие выводы:

1. ЛТ на МЖ после ОСО снижает риск локальных рецидивов и может улучшать выживаемость больных.
2. Стандартная доза на МЖ после ОСО составляет 45–50 Гр.
3. Локальное облучение ложа опухоли целесообразно проводить пациенткам моложе 50 лет, имеющим позитивные аксиллярные ЛУ, лимфоваскулярную опухолевую инвазию и близкое прилегание опухоли к краям резекции (< 1 мм). Поражение аксиллярных ЛУ является абсолютным показанием для выполнения локального облучения ложа опухоли независимо от возраста пациентки.
4. Рекомендованная локальная доза на ложе первичной опухоли составляет 10–16 Гр.
5. ЛТ рекомендовано проводить после завершения полихимиотерапии.
6. Нет общего консенсуса относительно сочетания ЛТ и гормональной терапии.
7. ЛТ на аксиллярные и над-, подключичные ЛУ целесообразно выполнять при поражении ≥ 4 ЛУ.
8. ЛТ может быть эффективной альтернативой хирургической аксиллярной лимфодиссекции у больных

с клинически негативными ЛУ и положительными сторожевыми ЛУ.

9. Облучение аксиллярной зоны сопровождается низкой частотой постлучевых повреждений при отсутствии аксиллярной лимфодиссекции.

10. Аксиллярная лимфодиссекция с последующей ЛТ увеличивает риск постлучевых повреждений.

11. Роль сторожевых ЛУ пока не установлена для назначения облучения регионарных зон.

ЛИТЕРАТУРА

- Arriagada R., Lê M.G., Rochard F., Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14(15):1558–64.
- Clark R.M., McCulloch P.B., Levine M.N. et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer *J Natl Cancer Inst* 1992;84(9):683–9.
- Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(8):1233–41.
- Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–32.
- Клиническая онкология. Под ред. Н.Н. Блохина, Б.Е. Петерсона. 2-е изд. М.: Медицина, 1979.
- Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы. *Вопр онкол* 1990;36(5):540–5.
- Практическое руководство по клинической маммологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М., 2004. С. 59–62.
- Давыдов М.И., Летягин В.П. Семинар по клинической маммологии. М., 2006. С. 59–63.
- Высоцкая И.В., Кушлинский Н.Е., Погодина Е.М. и др. Практическая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М., 2007. 272 с.
- Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. Под ред. В.П. Летягина. М., 2004. 330 с.
- Gilligan M.A., Kneusel R.T., Hoffmann R.G. Persistent differences in sociodemographic determinants of breast conserving treatment despite overall increased adoption. *Med Care* 2005;40(3):181–9.
- Johansson S., Svensson H., Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):745–50.
- Veronesi U., Luini A., Del Vecchio M. et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328(22):1587–91.
- Antonini N., Jones H., Horiot J.C. et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881–10882. *Radiother Oncol* 2007;82(3):265–71.
- Foot R.L., Johnson R.E., Donohue J.H. et al. Trends in surgical treatment of breast cancer at Mayo Clinic 1980–2004. *Breast* 2008;17(6):555–62.
- Morrow M., White J., Moughan J. et al. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001;19(8):2254–62.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Version 3.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
- Pezner R.D., Wagman L.D., Ben-Ezra J., Odom-Maryon T. Breast conservation therapy: local tumor control in patients with pathologically clear margins who receive 5000 cGy breast irradiation without local boost. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32(3):261–7.
- Polednak A.P. Trends in, and predictors of, breast-conserving surgery and radiotherapy for breast cancer in Connecticut, 1988–1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):157–6.
- Shafiq J., Delaney G., Barton M.B. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007;84(1):11–7.
- Yarnold J., Ashton A., Bliss J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2005;75(1):9–17.
- Van Nes J.G.H., van de Velde C.J.H. The preferred treatment for young women with breast cancer – mastectomy versus breast conservation. *Breast* 2006;15(Suppl 2):3–10.
- Silva O.T., Zurrida S. Breast cancer: a practical guide. 3rd ed. NY: Elsevier, 2005. Pp. 171–83.
- Kunos C., Latson L., Overmoyer B. et al. Breast conservation surgery achieving > or = 2 mm tumorfree margins results in decreased local regional recurrence rates. *Breast J* 2006;12(1):28–36.
- van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S. et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and stage II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):15–8.
- Golhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319–29.
- Begg A., van der Kogel A. Clinical radiobiology in 2008. *Radiother Oncol* 2008;86(3):295–9.
- Budach W., Fourquet A., Poortmans P. Recent advances in breast cancer radiotherapy. *Eur J Cancer Suppl* 2008;6(7):13–4.
- NCCN Guidelines™ Version 2.2011, P. 38; NSABP Clinical Trials Overview, Protocol B-39/RT0G (in press). <http://www.nsabp.pitt.edu>.
- Pignol J., Olivetto I., Rakovitch E. et al. Plenary 1: Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standard wedging technique for adjuvant breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3 Suppl):1.
- Fourquet A., Campana F., Rosenwald J. et al. Breast irradiation in the lateral decubitus position technique of the Institute Curie. *Radiother Oncol* 1991;22(4):261–5.
- Donovan E. Randomized trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;82(3):254–64.
- Mathew J., Barthelme L., Neminathan S. et al. Comparative study of lymphoedema with axillary node dissection versus axillary node sampling with radiotherapy in patients undergoing breast conservation surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(7):729–32.
- Pignol J.P., Olivetto I., Rakovitch E. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2085–92.
- Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P. et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378–87.
- Brady L.W., Heilmann H.P., Molls M., Nieder C. Radiation oncology: an evidence-based approach. Medical radiology. 2008. P. 11–127.

37. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival. An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106.
38. Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9217):1757–70.
39. Hepel J.T., Tokita M., MacAusland S.G. et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5):1290–6.
40. Van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S. et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10001, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28:801–5.
41. Whelan T.J., Julian J., Wright J. et al. Does loco-regional radiotherapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1220–9.
42. Freedman, G.M., Anderson P.R., Goldstein L.J. et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):347–53.
43. Golhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. ESO – Moscow breast cancer forum. 2005. Pp. 3–17.
44. Louis-Sylvestre C., Clough K.B., Falco M.C. et al. Radiotherapy for early breast cancer: 15 year results. 2001. Pp. 10–3.
45. Veronesi U., Luini A., Galimberti V., Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast. *Milan Cancer Institute trials World. J Surg* 1994;18(1):70–5.
46. Boecker W., Löchnert C., Korsching E. Differential expression of ER and Ki67 in normal breast tissue and proliferating breast disease: further support of the progenitor cell concept? *Eur J Cancer* 2007;3(5):4–5.
47. Mannino M., Yarnold J.R. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiation Oncol* 2009;90(1):14–22.
48. Truong P.T., Bernstein V., Lesperace M. et al. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006;191(6):749–55.
49. Winzer K.J., Sauer R., Sauerbrei W. et al.; German Breast Cancer Study Group. Radiation therapy after breast-conserving surgery: randomized trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2004;40(7):998–1005.
50. Voordeckers G., Van de Steene J., Vinh-Hung V., Storme G. et al. Adjuvant radiotherapy after mastectomy for pT1–pT2 node negative (pN0) breast cancer: is it worth the effort? *Radiation Oncol* 2003;68(3):227–31.
51. Borgen P.I., Sacchini V., Zurrada S. et al. Local control matters breast diseases. *A Year Book Quarterly* 2006;17(3):210–2.
52. Breast surgical techniques and interdisciplinary management. F.M. Dirbas, E.H. Carol, eds. Springer Science + Business Media, 2011. Pp. 813–28.
53. Fyles A.W., McCready D.R., Manchul L.A. et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963–70.
54. Hughes K.S., Schnaper L.A., Berry D. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971–7.
55. Bartelink H. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881–10882 Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259–65.
56. Jones H., Antonini N., Colette L. et al. The impact of boost dose and margins on the local recurrence rate in breast conserving therapy: results from the EORTC boost-no boost trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(Suppl 1):S2–3.
57. Bantema-Joppe E.J., van der Laan H.P., Maduro J.H. et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *Radiation Oncol* 2011;100:215–20.
58. Bantema-Joppe E.J., Schilstra C., de Bock G.H. et al. Tree-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving therapy: results on local control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:471–7.
59. Hurkmans C.W., Meijer C.J., van Vliet-Vroegindeweij C. et al. High-dose simultaneously integrated breast boost using intensity-modulated radiotherapy and inverse optimization. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;66(3):923–30.
60. Singla R., King S., Albuquerque K. et al. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim* 2006;31(3):190–6.
61. van der Laan H.P., Dolsma W.V., Maduro J.H. et al. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1018–23.
62. Guerrero M., Li X.A., Earl M.A. et al. Simultaneous integrated boost for breast cancer using IMRT: a radiobiological and treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(5):1513–22.
63. Freedman G.M., White J.R., Artur D.W., Li X.A. et al. Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer. *Radiation Oncol* 2013;106:15–20.
64. McDonald M.W., Godette K.D., Whitaker D.J. et al. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):523–30.
65. James M.L., Lehman M., Hider P.N. et al. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiation Oncol* 2007;84(1):11–7.
66. Truong P.T., Jones S.O., Kader H.A. et al. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy international. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:357–64.
67. Ahn P.H., Vu H.T., Lannin D. et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005;23(1):17–23.
68. Harris E.E., Christensen V.J., Hwang W.T. et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(1):11–23.
69. Pierce L.J., Hutchins L.F., Green S.R. et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(1):24–9.