

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ И ДИСТАНЦИОННАЯ ГАММА-ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.И. Мусабаева, Ж.А. Старцева

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5;
e-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru*

Обзор литературы посвящен применению интраоперационной лучевой терапии при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы I–II стадий.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия.

INTRAOPERATIVE ELECTRON RADIATION THERAPY AND EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY FOR STAGE I-II BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW)

*L.I. Musabaeva, Zh.A. Startseva
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk,
e-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru*

The literature review is devoted to the use of intraoperative radiation therapy during organ-preserving surgeries for patients with stage I– II breast cancer.

Key words: breast cancer, intraoperative radiation therapy.

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) – самая часто диагностируемая злокачественная опухоль у женщин в мире. По частоте у обоих полов РМЖ находится на втором месте после рака легкого. Каждый год во всем мире регистрируют более одного миллиона новых случаев рака молочной железы, и более 400 тыс. женщин умирают от этого заболевания. По существующим мировым оценкам, ранние стадии рака молочной железы ежегодно выявляют более чем у 300 тыс. женщин. В России за период с 1996 по 2004 г. увеличилась доля больных РМЖ I–II стадий до 61,6 % и снизилась одногодичная летальность до 11,5 % [1].

По мере улучшения ранней диагностики РМЖ все большее внимание уделяется органосохраняющим операциям. В зарубежных центрах это направление называется «консервативной» операцией (conservative surgery). Первую попытку органосохраняющей операции в 1927 г. осуществил Hirsch в Германии. В настоящее время органосохраняющие операции в сочетании с лучевой терапией по поводу РМЖ I–II стадий прочно вошли в практику лечения

данной патологии. Как показывает накопленный опыт, возможности лучевой терапии (ЛТ) в лечении РМЖ далеко не исчерпаны, идет непрерывный поиск новых, высокоэффективных методов облучения. Существует ряд неясных вопросов, касающихся способов облучения оставшейся молочной железы, величины однократной и курсовой дозы. Стандарты лечения ранних стадий рака молочной железы развивались в направлении от модифицированной радикальной мастэктомии к органосохраняющей операции, включающей в себя удаление опухолевого узла с окружающими здоровыми тканями (лампэктомия), исследование регионарных лимфоузлов и облучение всей молочной железы (WBI – whole-breast irradiation) в течение 5–7 нед до суммарной очаговой дозы 50 Гр. При этом длительные наблюдения подтвердили, что методика и величина разовой/суммарной очаговой дозы послеоперационной лучевой терапии не приводят к росту числа поздних лучевых осложнений [11, 27, 32].

Облучение области оставшейся молочной железы как один из этапов органосохраняющего лечения имеет доказанную эффективность,

хороший косметический результат и низкую частоту ранних лучевых реакций. В ряде многоцентровых исследований были представлены показатели частоты местных рецидивов после органосохраняющего лечения в отдаленные сроки наблюдения, которые показали, что существует риск рецидива на стороне поражения в непосредственной близости от первичной опухоли. Так, при РМЖ $T_1N_0M_0$ частота местных рецидивов в течение 10-летнего периода наблюдения составляет 25 %, при $T_2N_0M_0$ – 30–35 %, и далее их количество возрастает пропорционально распространенности опухолевого процесса. При хирургическом лечении 77 % рецидивов возникали в ложе удаленной опухоли. Аналогичные показатели частоты местных рецидивов после органосохраняющего лечения – 44–86 %, которые возникли в непосредственной близости от первичной опухоли, представлены в ряде других многоцентровых исследований [3, 4, 10].

Это послужило причиной более тщательного изучения методик лучевой терапии с достижением большей величины дозы в области ложа удаленной опухоли, так называемое ускоренное частичное облучение молочной железы (АРВИ – Accelerated partial-breast irradiation). На практике это означает облучение ограниченного объема молочной железы с увеличением разовой дозы в области ложа удаленной опухоли с границами линий резекции, за счет чего происходит сокращение сроков лучевой терапии. Введение ускоренного частичного облучения молочной железы (АРВИ) в стандарт лечения ранних форм РМЖ требует соблюдения строгих требований, в первую очередь, хорошую переносимость и обеспечение соответствующего качества жизни. В настоящее время проведение АРВИ возможно с помощью 4 методов: внутритканевой брахитерапии, внутрисполостной брахитерапии, интраоперационного облучения и трехмерной конформной дистанционной лучевой терапии. При гистологической картине, указывающей на высокую вероятность мультицентричного роста опухоли и высокий риск рецидивирования за пределами ложа опухоли, АРВИ противопоказана. Необходимость проведения методики АРВИ доказана по результатам морфологических исследований у больных РМЖ. Так, D. Faverly et al. [15, 16] на примере 135 больных РМЖ с

размером опухоли до 4 см показали, что в 47 % случаев опухолевый процесс распространялся на расстояние 1 см за пределы видимого опухолевого узла, а в 11 % наблюдений остаточные фокусы опухолевых клеток обнаруживались на расстоянии более 2 см от видимой границы опухоли. J.S. Vaidja et al. [33] на примере 30 больных раком молочной железы показали, что в 50 % опухоль имела мультицентричный рост за пределами пораженного квадранта молочной железы. Другие исследователи выявили мультицентричный рост опухоли у 11–18 % больных с ранними стадиями РМЖ [19].

Риск рецидива после органосохраняющего лечения также повышает наличие распространенного внутрипротокового рака *in situ* (DCIS), при котором рецидивы возникают в 23 % в сравнении с 5 % – без DCIS. К другим неблагоприятным факторам, влияющим на частоту локо-регионарных рецидивов, относят инвазию в лимфатические сосуды или перинеуральные пространства, возраст моложе 40 лет и степень распространения DCIS. Кроме того, резекция по краю опухоли или наличие опухолевых клеток по линии резекции также связаны с высокой частотой местного рецидивирования [12].

C. Polgar [26], U. Veronesi [36] полагают, что основными критериями отбора больных для проведения частичного облучения являются: возраст более 45 лет, наличие одного очага не более 3 см, непораженные края резекции ≤ 2 мм, протоковый рак, отсутствие поражения лимфатических узлов, положительный рецепторный статус опухоли. Преимущества частичного облучения молочной железы: облучение ограниченного объема ткани железы (мишень – вся выбранная полость + 1–2 см от края); увеличение разовой дозы, сокращение сроков ЛТ (полный курс за 1–2 нед вместо 6–7 нед), возможное снижение риска развития ранних и поздних лучевых повреждений, улучшение качества жизни.

С целью повышения эффективности органосохраняющего лечения больных РМЖ во многих центрах мира проводятся клинические исследования по применению интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ). ИОЛТ – специальный, технически сложный метод лечения злокачественных новообразований

путем подведения высокой однократной дозы ионизирующего излучения, когда доступ к мишени обеспечивается хирургическим способом. Интраоперационное облучение осуществляют в основном на ускорителях или бетатронах, генерирующих электронное излучение. С 1998 г. активно выполняются исследования по изучению эффективности ИОЛТ с подведением однократной дозы 15–21 Гр за сеанс (изоэффективно 50–65 Гр) с помощью мобильных линейных ускорителей электронов, баллонного катетера «MammoSite», брахитерапии (LDR & HDR). Для четкой визуализации и адекватного определения объема локального облучения обязательным является клипирование ложа удаленной опухоли рентгеноконтрастными клипсами после проведения органосохраняющей операции. В ряде случаев интраоперационное облучение дополняют дистанционной гамма-терапией (ДГТ) с использованием современных технологий – 3D CRT, IMRT (модулирование интенсивности лучевой терапии), так как, по мнению исследователей, однократная доза ИОЛТ не может обеспечить стойкого подавления опухолевого очага [13, 14, 17].

Общими усилиями онкологов, радиологов, медицинских физиков в мире преодолен первый рубеж клинических испытаний, накоплен большой опыт комбинированного лечения с применением ИОЛТ, а также ИОЛТ и ДГТ у больных с различными злокачественными новообразованиями. Вместе с тем в этом виде лучевой терапии остается много нерешенных проблем. Большинство авторов отмечают, что очевидным преимуществом ИОЛТ является то, что источник излучения подводится непосредственно к ложу опухоли во время хирургического вмешательства, тем самым удается избежать негативного воздействия на кожу, подкожную клетчатку и, соответственно, уменьшить риск развития фиброза. При этом достигается отличный косметический результат у большинства больных РМЖ [18, 36, 37]. Значительный интерес представляют публикации, в которых есть указание на снижение уровня рецидивирования и метастазирования у больных, которым была выполнена ИОЛТ, по сравнению со стандартными методами лечения [13, 14, 24, 29].

В сообщении С. Lemanski [22] детально опи-

саны показания для ИОЛТ при раке молочной железы, методика ее проведения и результаты наблюдения за больными, в среднем составляющие 9 лет, а также отличные косметические результаты. Рецидивы возникли у 8 из 50 больных (16 %). R. Reitsamer et al. [29] первоначально применяли ИОЛТ в дозе 9 Гр в качестве добавочной дозы, подводимой локально к ложу опухоли; затем использовалось дистанционное облучение молочной железы в течение 6 нед.

Австрийские исследователи [31] сообщают, что Зальцбургская концепция лечения рекомендует проводить ИОЛТ пучком электронов 8 МэВ однократной дозой 10 Гр, что биологически эквивалентно 17 Гр по линейно-квадратичной модели с коэффициентами 10 для ранних и 26 Гр, соответственно, по коэффициенту 3 для поздних осложнений нормальных тканей с послеоперационной ДГТ на оставшуюся часть молочной железы. Спорным вопросом является временной интервал между ИОЛТ и послеоперационным облучением всей области молочной железы у больных после органосохраняющей операции. В дальнейшем R. Reitsamer et al. [30] и Н.М. Kuerer et al. [21] было показано, что у пациенток с ИОЛТ рецидивов рака молочной железы не отмечалось или было значительно меньше, в то время как в контрольной группе (без ИОЛТ) они диагностировались у 4,3 % больных. Отдаленные метастазы после ИОЛТ были отмечены у 1,1 % пациенток, в контрольной группе – у 8 %.

В Европейском институте онкологии (Милане, Италия) с 1999 г. широко используется интраоперационная электронная лучевая терапия (ИОЭЛТ) после органосохраняющей операции при ранней стадии рака молочной железы [23, 29, 37]. Большая группа итальянских авторов [20, 28, 29, 31] представили результаты органосохраняющего лечения 211 больных РМЖ I–II стадии, которым во время операции на ложе опухоли выполнялось ИОЛТ в однократной дозе 12 Гр. Адъювантная дистанционная гамма-терапия выполнялась за 13 фракций по 2,85 Гр на всю область оставшейся молочной железы в суммарной дозе – 37,05 Гр, что составляет в пересчете на биологически эффективную дозу по линейно-квадратичной модели с использованием коэффициента 10 для ранних луче-

вых реакций – 47,6 Гр, и при использовании коэффициента 3 – 72,2 Гр для поздних лучевых осложнений. Интервал между операцией и началом ДГТ составил до 6 нед. Средний период наблюдения до появления лучевых реакций – 11 мес. В течение данного периода у 9 пациенток (4,4 %) развился липонекроз облученного квадранта. Средний интервал между операцией и ДГТ составлял 24 сут (15 – 35 сут). У одной больной после операции с ИОЛТ в послеоперационном периоде развился некроз в зоне операции, у другой – был некроз в области рубца IV степени. При средней длительности наблюдения: 8,9 мес (0,8–32,4 мес) было выявлено 5 рецидивов, у 2 – метастазы в аксиллярных лимфоузлах, у 3 – метастазы в печень.

U. Veronesi et al. [36, 37] представили критерии отбора пациентов на проведение интраоперационной лучевой терапии и клинических показаний, которые были приняты в Европейском институте онкологии (Милан) в течение первого пятилетнего опыта. Женщины с инвазивной карциномой молочной железы (n=355) получали ИОЛТ как единственный метод лучевой терапии. Однократные дозы ИОЛТ варьировали от 17 Гр до 19 Гр у 15 больных. Остальные 340 пациентов получили 21 Гр на ложе удаленной опухоли. В 307 случаях назначали ИОЛТ по 90 % изодозе и 33 пациентам по 100 % изодозе, а часть пациентов получила только частичное облучение, ограниченное областью ложа удаленной опухоли с однократной дозой 21 Гр ИОЛТ по 90 % изодозе. Средний период наблюдения для всех больных с ИОЛТ составил в среднем 27,3 мес. Побочные эффекты, отнесенные за счет ИОЛТ, возникли у 3 больных (1,2 %). У одной из этих пациенток развился фиброз в тяжелой форме, с послеоперационной гематомой, который наблюдали в течение 12 мес, у остальных фиброз был не в столь тяжелой форме и умеренные кожные лучевые реакции. Авторы приходят к заключению, что необходим более длительный период наблюдения за данными больными, чтобы выявить характер лучевых повреждений в ткани молочной железы и окружающих нормальных тканях. Исследователи из Миланского онкологического института имеют самый большой опыт по использованию интраоперационной лучевой терапии путем под-

ведения только одной фракции, без добавления дистанционной лучевой терапии.

В Германии в маммологическом центре в клинике Бетезда (г. Менхенгладбах) на большом клиническом материале был проведен анализ эффективности органосохраняющего лечения с выполнением адъювантной лучевой терапии по стандартной методике. Установлено, что примерно 90 % рецидивов рака молочной железы возникают в последующем на месте удаленной опухоли. Именно поэтому необходимо прицельное и высокодозное облучение данной зоны. При использовании методики ИОЛТ, позволяющей проводить часть облучения непосредственно в ходе операции, рецидивы возникали лишь менее чем в 2 % случаев за 5 лет динамического наблюдения. Считают, что ИОЛТ показана пожилым женщинам при низкоагрессивных видах опухолей, так как в определенных случаях она может полностью заменить стандартную послеоперационную лучевую терапию.

J.S. Vaidya et al. [34], R. Orecchia et al. [25] также применяли ИОЛТ в качестве единственного вида лучевой терапии у больных РМЖ после органосохраняющей операции. По результатам, представленным авторами, разовая очаговая доза ИОЛТ, составляющая 21 Гр (ФЭД 60 изоГр), не сопровождается развитием серьезных послеоперационных осложнений, но частота развития фиброза в области послеоперационного рубца достигает 20 %.

В настоящее время в различных центрах Европы, Австралии и США продолжается включение больных в исследование, получившее название «TARGIT» [34, 35]. При этом используется аппарат, который испускает рентгеновские лучи с режимом генерации 50 кВ. Источник низкоэнергетического излучения представляет собой зонд со сменными наконечниками сферической формы различных размеров, который интраоперационно в стерильном виде подводится к ложу удаленной опухоли. Для защиты сердца и легких на грудную клетку помещают резиновые листы, импрегнированные вольфрамом. Доза излучения на коже контролируется термомлюминесцентными детекторами. Края операционной раны приводятся в соответствие со сферической формой аппликатора с помощью хирургических швов. Предварительные резуль-

таты лечения 25 больных, которым проводили облучение с помощью данного аппликатора, как монотерапию или как «добавочную дозу», не выявили местных рецидивов. При работе аппарата не требуется специально оборудованное помещение по причине быстрого ослабления биологически эффективной дозы, что является важным преимуществом Intrabeam. Однако доза, подводимая на опухолевое ложе, неоднородная: высокая доза – 20 Гр на поверхности аппликатора, 10 Гр на расстоянии 5 мм от поверхности аппликатора и низкая доза – 1 Гр на расстоянии 1 см от поверхности источника, что, может быть, недостаточно для эрадикации микроскопических опухолей.

В России ИОЛТ активно применяется в МРНЦ РАМН (Обнинск), в МНИОИ им. Герцена (Москва) и НИИ онкологии СО РАМН (Томск). В Обнинске Ф.В. Медведевым [7] выполнено исследование по интраоперационной и дистанционной лучевой терапии у больных РМЖ I–II ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) и II–III стадий ($T_{1-3}N_{1-2}M_0$). При этом применяли электронный пучок стационарного ускорителя. Как при РМЖ I–II стадии, так и при распротраненном РМЖ однократная доза ИОЛТ составляла 10 Гр в сочетании с ДГТ, проводимой укрупненными разовыми очаговыми дозами. Отек молочной железы наблюдали в 22,7 % случаев. Кроме того, отмечался фиброз мягких тканей из-за проведения ИОЛТ в аксиллярной области.

В НИИ онкологии СО РАМН г. Томска органосохраняющее лечение при ранних формах РМЖ применяется с 2000 г. При этом изучалась его эффективность с использованием различных курсов адъювантной лучевой терапии, разрабатывались методики планирования нового метода – интраоперационной лучевой терапии однократной дозой на ложе удаленной опухоли в сочетании с дистанционной гамма-терапией и проводилась их клиническая апробация. В Лионе на Международном симпозиуме в 1994 г. была принята резолюция, которая рекомендовала однократную дозу ИОЛТ, равную 20 Гр, в качестве максимально возможной. В связи с этим остро возникла проблема разработки методов планирования курсов смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ), способных предотвратить существенное радиационное повреждение

нормальных тканей.

В.А. Лисин [5, 6, 9] разработал способ радиобиологического планирования и расчета курсовых доз при смешанном облучении ИОЛТ и ДГТ, используя математическую модель ВДФ, который в значительной степени улучшал результаты комбинированного лечения и способствовал снижению частоты лучевых повреждений нормальных тканей. На основе различных радиобиологических моделей он впервые определил максимально допустимые значения однократных доз при ИОЛТ, а также разработал алгоритмы расчета допустимых суммарных очаговых доз в различных случаях, при любой последовательности сочетания ИОЛТ и ДГТ.

В настоящее время сотрудниками НИИ онкологии СО РАМН опубликованы 3-летние результаты лечения 181 больной РМЖ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$, которые получали ИОЛТ и ДГТ после органосохраняющей операции [8]. Во время операции проводили ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр с последующей ДГТ в СОД 46–48 Гр с учетом перерыва в лечении, в течение которого больные получали 2–3 курса химиотерапии. Курсовая доза в области ложа удаленной опухоли составляла 60 Гр. При 3-летнем мониторинге частота местных рецидивов в исследуемой группе была значительно меньше – 1,7 %, чем в контроле – 7,6 %, где проводилась ДГТ в суммарной дозе 50 Гр на всю оставшуюся молочную железу. В Челябинском областном онкологическом диспансере успешно применяют малогабаритный бетатрон энергией 8 МэВ, созданный также в Томском политехническом университете и установленный в специальном операционном блоке для проведения ИОЛТ при раке молочной железы [2].

В отличие от всех приведенных клинических исследований, в которых ИОЛТ применяется на ложе удаленной опухоли, группа авторов во главе с D.W. Ollila [24] опубликовала статью о возможности применения ИОЛТ при сохранении молочной железы. Авторы модифицировали методику ИОЛТ по U. Veronesi [37], по которой быстрыми электронами облучается ложе иссеченной опухоли в дозе 21 Гр. Исследователи вначале облучают опухоль и окружающие ткани с помощью ИОЛТ большой однократной дозой до ее удаления. Для более точной визуализации

мишени – опухоль и край здоровой ткани – используют ультразвуковое исследование. По мнению авторов, такая последовательность дает возможность оценить реакцию опухоли и здоровой ткани на облучение при изучении биопсийного материала, полученного до и после проведения ИОЛТ.

В целом, по данным литературы, к спорным моментам, связанным с проведением ИОЛТ при раке молочной железы, относятся:

- проведение ИОЛТ до гистологического исследования краев резекции;
- выполнение ИОЛТ до исследования лимфатических узлов;
- отдаленные результаты подведения однократной крупной фракции излучения к тканям молочной железы;
- отдаленная клиническая эффективность.

Таким образом, к настоящему времени накоплен довольно большой мировой опыт по проведению ИОЛТ или ИОЛТ и ДГТ у больных РМЖ. Однако единой точки зрения, включая клинические и патологические критерии отбора больных, выбора величины дозы ИОЛТ, эффективности этого метода лечения, характера осложнений, возможности сочетания с дистанционной лучевой терапией, до настоящего времени пока нет. Поэтому исследования следует продолжать, так как ученые видят перспективу применения нового метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. 2006. № 1. С. 9–13.
2. Важенин А.В., Кандакова Е.Ю., Шеметов Е.А. и др. Оценка эффективности методов лучевой терапии в профилактике локальных рецидивов при органосохраняющем комплексном лечении // II Евразийский радиологический форум «Радиология-2007». 2007. Т.1, № 2. С. 133–140.
3. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. № 1. С. 45–51.
4. Летьгин В.П. Стратегия лечения больных ранним раком молочной железы (По материалам Европейской школы онкологии, Москва, 2005) // Маммология. 2006. № 1. С. 86–87.
5. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии // Медицинская физика – техника + биология + клиника. 2006. № 4 (32). С. 18–23.
6. Лисин В.А., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н. Радиобиологические критерии планирования интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями: Пособие для врачей. Томск: Изд-во НТЛ, 2004. 20 с.
7. Медведев Ф.В. Комбинированное лечение локализованного и местно-распространенного рака молочной железы с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2009. 18 с.
8. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М. и др. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. Т. 55, № 5. С. 42–47.
9. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Ц. и др. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия больных злокачественными новообразованиями // Новая медицинская технология. Регистрационный номер 2009/274 от 2.09.09.
10. Семиглазов В.Ф. Общие рекомендации по адьювантному лечению рака молочной железы (Сан-Галлен, 2005) // Материалы IX Российского онкологического конгресса. М., 2005. С. 45–50.
11. Фортин А., Ларошель М., Лавердьер Ж. и др. Местные рецидивы служат причиной уменьшения выживаемости у больных РМЖ, пролеченных с помощью консервативной операции и послеоперационной лучевой терапии // Международный медицинский журнал. 1999. № 9–10. С. 505–514.
12. Boyages J., Recht A., Conolly J.L. et al. Early breast cancer: Predictor of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiotherapy // Radiother. Oncol. 1990. Vol. 19. P. 29–41.
13. Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R. Intraoperative radiation therapy part 2. Clinical results // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2006. Vol. 59 (2). P. 116–127.
14. Cuncins-Hearn A., Saunders C., Walsh D. et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2004. Vol. 85. P. 271–280.
15. Faverly D., Burgers L., Bull P. et al. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: Clinical implications // Semin. Diagn. Pathol. 1994. Vol. 11. P. 193–198.
16. Faverly D., Hendriks J.H., Holland R. et al. Breast cancer of limited extent: Frequency, radio-logic-pathologic characteristics and surgical margin requirements // Cancer. 2001. Vol. 91. P. 647–659.
17. Fisher B., Anderson S.J. Local therapy and survival in breast cancer // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356 (23). P. 2399–2405.
18. Gatzemeier W., Orecchia R., Gatti G. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in treatment of breast carcinoma – a new therapeutic alternative within the scope of breast-saving therapy? Current status and future prospects // Strahlenther. Onkol. 2001. Pd. 177 (7). P. 330–337.
19. Holland R., Veling S., Mravunac M. et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast conserving surgery // Cancer. 1985. Vol. 56. P. 979–990.
20. Ivaldi G.B., Leonardi M.K., Orecchia R. et al. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women // Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 2008. Vol. 1. P. 1–9.
21. Kuerer H.M., Julian T.B., Strom E.A. et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer // Ann. Surg. 2004. Vol. 239. P. 338–351.
22. Lemanski C., Azria D., Thezenas S. et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results // Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 2006. Vol. 64 (5). P. 1410–1415.
23. Odantini R., Mazzitelli R., Bellia S.R. et al. Intraoperative electron radiotherapy (IORT) in the QURT sequence: a phase I study // Chir. Ital. 2001. Vol. 53 (3). P. 349–354.
24. Ollila D.W., Klauber-DeMore N., Tesche L.J. et al. Feasibility of breast preserving therapy with single fraction in situ radiotherapy delivered intraoperatively // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14 (2). P. 660–669.
25. Orecchia R., Ciocca M., Lazzari R. et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer // Breast. 2003. Vol. 12 (6). P. 483–490.
26. Polgar C., Major T., Somogyi A. et al. Brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: new radiotherapeutic option

in the management of early breast cancer // *Orv. Hetil.* 1999. Vol. 140 (26). P. 1461–1466.

27. *Poortmans P.* Evidence based radiation oncology: breast cancer // *Radioth. Oncol.* 2007. Vol. 84. P. 84–101.

28. *Proulx G., Hurd T., Lee R. et al.* Intraoperative radiation therapy (IORT) the tumor bed only for breast cancer: technique and outcome // *Radiol. Oncol.* 2001. Vol. 35. P. 35.

29. *Reitsamer R., Peintinger F., Kopp M. et al.* Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study // *Strahlenther. Onkol.* 2004. Vol. 180 (1). P. 38–44.

30. *Reitsamer R., Peintinger F., Sedlmayer F. et al.* Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients // *Eur. J. Cancer.* 2002. Vol. 38 (12). P. 1607–1610.

31. *Reitsamer R., Sedlmayer F., Kopp M. et al.* Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy for breast cancer // *Breast Cancer.* 2008. Vol. 15. P. 40–46.

32. *Rulqvist I.E., Rose C., Cavallin-Stahl E.* A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer // *Acta Oncol.* 2003. Vol. 42. P. 532–545.

33. *Vaidya J.S., Vyas J., Chinoy R. et al.* Multi-centricity of breast cancer whole-organ analysis and clinical implications // *Br. J. Cancer.* 1996. Vol. 74. P. 820–824.

34. *Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al.* The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2002. Vol. 28 (4). P. 447–454.

35. *Vaidya J.S., Wilson A., Houghlon J. et al.* Cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 82. P. 180 (Abstr. 1039).

36. *Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al.* Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery // *Arch. Surg.* 2003. Vol. 138 (11). P. 1253–1256.

37. *Veronesi U., Marubini E., Mariani L. et al.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12 (7). P. 997–1003.

Поступила 16.12.10