

Предварительные результаты ускоренного частичного облучения молочной железы в комплексном органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы

О.П. Трофимова, И.В. Колядина, С.Ф. Аврамиди, Ю.И. Прямикова,
В.В. Водяник, Е.А. Ноговицын, С.И. Ткачев
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Оксана Петровна Трофимова dr.Trofimova@mail.ru

Цель исследования — разработка и внедрение методики ускоренного частичного облучения молочной железы у больных ранним раком молочной железы после органосохраняющих операций с помощью дистанционной конформной 3D CRT лучевой терапии, оценка предварительных результатов лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 48 больных с верифицированным раком молочной железы в стадиях T1-2N0-1micM0, проходивших органосохраняющее лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2008—2012 гг. Медиана возраста больных — 63 года. Всем больным проведены органосохраняющие операции с последующей конформной 3D CRT лучевой терапией локально на ложе удаленной опухоли с отступами. Лучевая терапия проводилась дозой 2,5 Гр дважды в день, суточная доза составляла 5 Гр, курсовая доза — 40 Гр. Перечислены показания к проведению ускоренного частичного облучения ложа опухоли, приведены данные рандомизированных исследований.

Результаты. При медиане наблюдения 27 мес локорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы не выявлены ни у одной пациентки. Поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей не были отмечены ни в одном случае. У всех больных были обнаружены ранние лучевые повреждения кожи I степени по классификации RTOG-EORTC. «Прекрасный», «хороший», «посредственный» и «плохой» косметический результат получен у 12 (25 %), 34 (71 %), 2 (4 %) и 0 больных соответственно.

Заключение. Разработанная методика ускоренного частичного облучения молочной железы у больных ранним раком молочной железы после органосохраняющих операций при медиане наблюдения 27 мес показала хорошие результаты — отсутствие локальных рецидивов и отдаленных метастазов. У 96 % больных отмечен «прекрасный» и «хороший» косметический эффект.

Ключевые слова: ускоренное частичное облучение, конформная 3D CRT лучевая терапия, рак молочной железы

Preliminary results of accelerated partial breast irradiation in the combination organ-saving treatment of patients with early-stage breast cancer

O.P. Trofimova, I.V. Kolyadina, S.F. Avramidi, Yu.I. Pryamikova,
V.V. Vodyanik, Ye.A. Nogovitsyn, S.I. Tkachev

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

Objective: to develop and introduce an accelerated partial breast irradiation procedure in patients with early-stage breast cancer after organ-saving operations using three-dimensional conformal teleradiotherapy (3D CRT) and to assess the preliminary results of treatment.

Subjects and methods: the trial enrolled 48 patients with verified T1-2N0-1micM0 stage breast cancer who received organ-saving treatment in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 2008—2012. The median age of the patients was 63 years. All the patients underwent organ-saving operations with subsequent 3D CRT applied to the resected tumor bed with margins. Radiotherapy with a dose of 2.5 Gy was performed twice daily; the daily dose was 5 Gy; the course dose was 40 Gy. Indications for accelerated partial irradiation of the tumor bed were listed; the data of randomized trials were given.

Results. The median follow-up was 27 months; locoregional recurrences or distant metastases were found in no patients. Late radiation skin and soft tissue injuries were seen in no cases. All the patients were ascertained to have early-stage grade I radiation cutaneous injuries according to the RTOG-EORTC classification. Excellent, good, fair, and poor cosmetic results were obtained in 12 (25 %), 34 (71 %), 2 (4 %), and 0 patients, respectively.

Conclusion. The developed accelerated partial breast irradiation procedure in patients with early-stage breast cancer after organ-saving operations at the median follow-up of 27 months showed good results, such as no local recurrences or distant metastases. Excellent and good cosmetic results were noted in 96 % of the patients.

Key words: accelerated partial irradiation, three-dimensional conformal teleradiotherapy (3D CRT), breast cancer

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологических заболеваний среди женщин в России в течение последних десятилетий прочно занимает 1-е место. В 2010 г. 63,6 % случаев с впервые выявленным диагнозом РМЖ составили больные с I–II стадией заболевания [1].

Большинство этих женщин стоят перед выбором варианта комплексного лечения — мастэктомия или органосохраняющее лечение, включающее экономные операции с последующей лучевой терапией (ЛТ). Системное лечение назначается по определенным показаниям независимо от объема выполненной операции.

Как и объем хирургического вмешательства при РМЖ, который изменился от калечащих мастэктомий с удалением обеих грудных мышц до косметически выигрышных радикальных резекций и туморэктомий с биопсией сигнального узла, объем лучевого воздействия претерпел значительные изменения.

Исследования последних 2 десятилетий окончательно доказали, что у больных ранним РМЖ выполнение органосохраняющих операций с последующим лучевым воздействием на оставшуюся часть молочной железы обеспечивает такие же показатели общей и безрецидивной выживаемости, как и выполнение радикальных мастэктомий (данные исследования NSABP B-06) [2].

Метаанализ 36 рандомизированных исследований (EBCTCG, 2002 и 2005 гг.) показал, что у больных ранним РМЖ адьювантная ЛТ, воздействующая на оставшуюся часть молочной железы (облучение зон регионарного лимфооттока проводится по показаниям), уменьшает частоту локальных рецидивов (ЛР) в 3–4 раза, увеличивает показатели общей 15-летней выживаемости на 20 % за счет уменьшения гибели больных от прогрессирования заболевания [3–5].

Данные отечественных авторов также свидетельствуют о снижении частоты ЛР после органосохраняющих операций и ЛТ у больных ранним РМЖ [6, 7].

Кроме высоких онкологических результатов органосохраняющее лечение при современной технологии радиотерапии приводит к минимальным поздним осложнениям, хорошему косметическому результату и снижению психологической травмы у пациенток. Таким образом, в настоящее время ЛТ является неотъемлемой частью органосохраняющего лечения больных РМЖ.

В большинстве клиник ЛТ проводится 5 раз в неделю в дозе 2 Гр за фракцию, суммарная доза на оставшуюся часть молочной железы составляет 50 Гр, на зоны регионарного лимфооттока — 46–50 Гр. Указанная доза, по мнению ряда исследователей, достаточна для разрушения микроскопических опухолевых очагов, возможно располагающихся в оставшейся части пораженного органа. В некоторых зарубежных онкологических клиниках применяются отличные от классического режимы фракционирования дозы радиотерапии больных РМЖ [8, 9].

В исследовании EORTC 22881–10882 trial при почти 11-летнем наблюдении за 5318 больными было продемонстрировано небольшое (с 10,2 до 6,2 %), но статистически значимое ($p = 0,0001$) снижение частоты появления ЛР в группе с дополнительным облучением в дозе 16 Гр ложа удаленной опухоли. В отдельно исследованной подгруппе больных моложе 40 лет («Young boost trial», $n = 800$) уменьшение частоты возникновения ЛР было более значительным — с 23,9 до 13,5 % ($p = 0,0014$) [10]. Облучение ложа удаленной опухоли в дозе 10–16 Гр проводится по определенным показаниям: возраст < 50 лет, у больных старше 50 лет — наличие признаков высокого риска возникновения ЛР. Таким образом, у части больных общая длительность курса послеоперационной ЛТ составляет 6–7 нед, что вызывает негативную реакцию у многих пациенток.

Стало известно, что часть больных РМЖ при выборе варианта лечения отказываются от выполнения органосохраняющих операций, узнав о необходимости продолжительного курса послеоперационной ЛТ. Многие исследования определили обратное соотношение между проведением послеоперационной ЛТ и расстоянием от дома пациентки до самого близкого радиологического отделения [11]. Необходимо упомянуть и о длительной очереди на этот вид лечения во всех странах вследствие катастрофической нехватки аппаратов и кадров для проведения ЛТ [12].

Одним из факторов, сдерживающих сокращение длительности адьювантной ЛТ за счет повышения разовых очаговых доз, является риск развития ранних и поздних лучевых повреждений нормальных тканей. Безусловно, их частота и выраженность зависят от объема тканей молочной железы, легких и сердца, входящих в зону лучевого воздействия, наличия современного оборудования для ЛТ, методики радиотерапии.

Поэтому при сокращении длительности курса адьювантной ЛТ логично думать о более безопасном повышении дозы за фракцию в том случае, когда объем нормальных тканей, включенных в зону облучения, будет значительно уменьшен.

Результаты многих исследований показали, что ЛР в 85–95 % случаев располагаются в зоне первичной опухоли [13].

Все эти условия и стали предпосылками к возникновению нового направления ЛТ у больных ранним РМЖ — ускоренного частичного облучения молочной железы (APBI — Accelerated Partial Breast Irradiation). При использовании этой методики в адьювантном периоде после органосохраняющих операций объем лучевого воздействия ограничивается только ложем удаленной опухоли с добавлением определенных отступов.

Во многих зарубежных странах с 1998 г. активно изучается проведение после органосохраняющих операций интраоперационной ЛТ только на ложе удаленной опухоли с подведением дозы 15, 17 или 21 Гр за 1 сеанс.

Сейчас для проведения интраоперационной АРБИ используются аппараты с применением электронного пучка излучения энергией 3, 5, 7 и 9 МВ (мобильный линейный ускоритель NOVAK 7 с роботизированной рукой и аппликаторами 4–10 см в диаметре), потока фотонов энергией 50 кВ (INTRABEAM); внутриволостная брахитерапия с применением баллонного катетера MammoSite (с источником Ir¹⁹²); во многих клиниках успешно применяются брахитерапия (LDR&HDR), конформная ЛТ, технология IMRT [14–16].

Ориентиром для определения ложа удаленной опухоли может служить серома, но она, к сожалению, рассасывается со временем; более точно определить ложе опухоли можно с помощью рентгеноконтрастных клипс, устанавливаемых хирургами во время операции.

Критерии тщательного отбора больных ранним РМЖ для проведения ЛТ по методике АРБИ после органосохраняющих операций были разработаны U. Veronesi et al., окончательно доработаны американскими и европейскими коллегами (после тщательного анализа данных 645 статей, 4 рандомизированных и 38 проспективных исследований) и оформлены ими как «Рекомендации консенсуса ASTRO по проведению АРБИ» (ASTRO — *Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement From the American Society for Radiation Oncology*) и рекомендации GEC-ESTRO (*Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) Breast Cancer Working Group, опубликованные в 2009 г. Экспертная группа не рекомендовала носителям мутаций *BRCA1* или *BRCA2* и пациентам с семейным анамнезом применять методику АРБИ в связи с отсутствием данных литературы по ее использованию у этих категорий больных. По этой же причине пока исключаются из исследований больные с протоковой карциномой *in situ*.

Критериями возможного проведения АРБИ у больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций являются:

- немолодой возраст (в рекомендациях Италии — более 55 лет, в рекомендациях США — более 60 лет, в рекомендациях 12-й конференции экспертов в Сен-Галлене — более 70 лет);
- наличие только 1 опухолевого узла размером не более 2 см (в Европе — не более 3 см);
- отсутствие пораженных лимфатических узлов pN0;
- отсутствие признаков сосудистой инвазии;
- отсутствие выраженного внутриволостного компонента;
- отсутствие опухолевых клеток в краях резекции на расстоянии не менее 2 мм;
- гистологическая форма — не дольковый рак;
- опухоли, положительные по рецепторам эстрогенов;
- не допускается проведение неоадьювантной химиотерапии (в рекомендациях ASTRO) [17–19].

Дозы, подводимые при однофракционной интраоперационной ЛТ, колеблются от 17 до 21 Гр в различных

клиниках. Для проведения АРБИ рекомендации ASTRO, NSABP B39/RTOG-0413 предписывают в случае применения брахитерапии использовать дозу лучевого воздействия 3,4 Гр дважды в день до суммарной дозы 34 Гр (10 фракций), а в случае проведения дистанционной конформной ЛТ использовать разовую дозу 3,85 Гр дважды в день до суммарной дозы 38,5 Гр (10 фракций). Методика дистанционной конформной 3D CRT АРБИ является неинвазивной, доступной для многих радиологических клиник, ее отличает более гомогенное распределение дозы в сравнении с брахитерапией [17, 20].

В различных радиологических клиниках используются и другие режимы АРБИ. Так, наши венгерские коллеги при проведении 3D CRT АРБИ использовали разовую дозу 4,1 Гр дважды в день в течение 5 последовательных дней до курсовой дозы 36,9 Гр ($n = 45$, 2006–2011 гг.). При медиане наблюдения 25,2 мес ЛР не выявлены. Косметический эффект был оценен у 30 больных, «отличный» и «хороший» косметический результат отмечен у 26 (86,7 %) больных [21].

Необходимо тщательно рассчитывать подводимую дозу, отличную от рекомендованных, в связи с риском возникновения выраженных лучевых повреждений. Так, в исследовании итальянских радиологов P. Pinnaro, S. Arcangeli, C. Giordano из Regina Elena National Cancer Institute (Рим, Италия) ускоренное частичное облучение больных РМЖ проводилось по методике дистанционной ЛТ за 1 фракцию, разовая очаговая доза составляла 18–21 Гр. В этом исследовании при медиане наблюдения 3 года выраженный фиброз тканей молочной железы (II–III степень по классификации RTOG-EORTC) отмечен у 44 % больных. «Посредственный» и «плохой» косметический эффект зарегистрирован у 41 % пациенток [22].

Хотя применяемые в настоящее время методики АРБИ различаются по поглощенным дозам излучения, объему нормальных тканей, подвергающихся лучевому воздействию, способам подведения дозы, их объединяет сокращение сроков послеоперационной ЛТ с 5–8 до 1–1,5 нед или даже меньше.

Все перечисленные методики достаточно легко воспроизводимы, исследования проводятся давно, имеют продолжительные сроки наблюдения (исследования BUDAPEST III, RAPID, NSABPB-39/RTOG-0413, ELIOT и др.) [14, 16, 20].

Длительное наблюдение за пациентками показало, что при обязательном соблюдении критериев тщательного отбора больных для проведения ЛТ по методике АРБИ частота возникновения ЛР после АРБИ не отличается от таковой после лучевого воздействия на всю оставшуюся часть молочной железы и составляет от 1,5 до 6,1 % по данным различных клиник.

М.С. Leonardi et al. проанализировали результаты лечения 1822 больных ранним РМЖ, вошедших в исследование Milan III ELIOT trial, которым после органосохраняющих операций проводилась интраоперационная ЛТ

электронным пучком. В соответствии с критериями ASTRO отбора больных для проведения ЛТ по методике APBI все больные были разделены на подгруппы: полностью соответствующие критериям отбора ($n = 294$), частично соответствующие ($n = 691$) и не соответствующие ($n = 812$). Пятилетняя частота локорегионарных неудач составила 1,5; 4,4 и 8,8 % соответственно ($p = 0,0003$) [23].

Вызывают интерес результаты III фазы исследования Венгерского национального института онкологии (1998–2004 гг.) по проведению APBI у 170 больных ранними стадиями РМЖ после органосохраняющего лечения. Медиана наблюдения — 7 лет. Сравнивались результаты лечения 3 групп больных: с послеоперационной ЛТ всей молочной железы — 50 Гр за 25 фракций ($n = 44$); с проведением дополнительного облучения ложа удаленной опухоли дозой 10–16 Гр ($n = 36$) и только с частичным облучением молочной железы методикой брахитерапии — 5,2 Гр $\times$ 7 фракций (50 Гр по изоэффекту (иГр)). В течение 7 лет ЛР были выявлены у 11,4; 8,3 и 6,7 % больных ($p > 0,05$), показатели безрецидивной выживаемости различались также недостоверно и составили 79,8; 73,5 и 77,7 %. При увеличении сроков наблюдения до 12 лет частота ЛР в группе с облучением всей молочной железы составила 12,5 %, в группе с APBI — 9,3 % ($p > 0,05$).

Помимо частоты локальных неудач одним из показателей эффективности проведенного органосохраняющего лечения является косметический результат. Ведь именно стремление женщины сохранить привлекательную и красивую молочную железу мобилизовало умы хирургов к разработке методик органосохраняющих операций, а женщин — к согласию на проведение курса послеоперационной ЛТ.

На частоту и степень лучевых повреждений влияют соотношение объема облученных тканей и всей молочной железы, объем тканей, получивших 50 и 100 % предписанной дозы, локализация опухоли, методика проведения облучения, гомогенность дозы в облученном объеме, не менее важное значение имеет и объем удаленных тканей. Погрешность в любом из перечисленных факторов может привести к развитию поздних токсических эффектов и достижению неудовлетворительных косметических результатов.

Косметический эффект обычно оценивается по шкале Joint Center for Radiation Therapy (Boston) [24]. Оценка может быть субъективной и объективной (метод анкетного тестирования, фотографический метод, экспертная оценка двумя специалистами).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с февраля 2008 г. проводится внутреннее исследование ускоренного частичного облучения больных ранним РМЖ после органосохраняющего лечения. Отбор больных проводился с тщательным соблюдением рекомендаций ASTRO и GEC-ESTRO (2009 г.). В исследование включены 48 пациенток с диагнозом РМЖ T1-2N0-micM0. Возраст больных колебался от 52 до 77 лет (медиана — 63 года).

Медиана наблюдения составила 27 (3–60) мес. Для четкой визуализации и адекватного определения объема ЛТ 92 % больных проведено клипирование ложа удаленной опухоли с использованием металлических клипс, изготовленных из титановой проволоки определенного профиля (рис. 1). Титан, применяемый для производства хирургических клипс, является биологически инертным, рентгеноконтрастным и немагнитным материалом. Специальным образом обработанный титановый сплав имеет нулевую память формы, что позволяет избежать отсроченного самопроизвольного размыкания клипсы и обеспечивает ее надежную фиксацию.

Выбор места фиксации клипсы (грудная мышца или ткань молочной железы) определяется объемом выполненной операции и локализацией первичной опухоли.

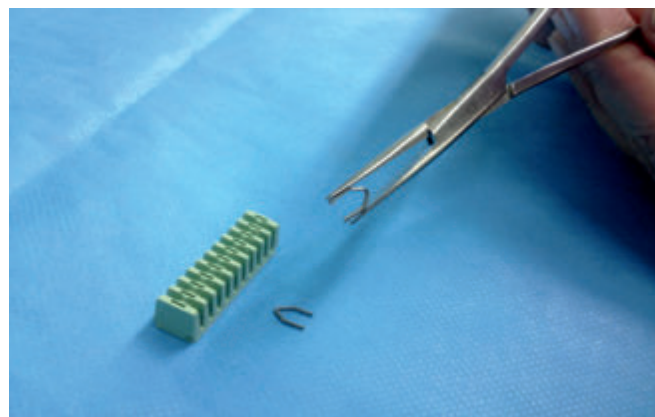


Рис. 1. Рентгеноконтрастная клипса

При радикальной резекции молочной железы и при глубоком расположении первичной опухоли клипсы фиксируют в зоне проекции ложа удаленной первичной опухоли непосредственно к грудной мышце, которая образует «дно» удаленного сектора. Этапы клипирования изображены на рис. 2 и 3.

На рис. 4 представлен компьютерный срез с четко определяемой рентгеноконтрастной клипсой, служащей ориентиром для выбора объема лучевого воздействия.

По данным гистологического исследования опухоли размером до 1 см выявлены у 11 (23 %) больных, до 2 см — у 23 (48 %), до 3 см — у 12 (25 %), у 2 (4 %) больных размер опухоли был до 3,5 см.

Инфильтративный протоковый рак выявлен у 47 (98 %) больных, в 1 случае зафиксирован смешанный протоковый и дольковый рак; у 36 (74 %) больных была степень злокачественности G_2 , у 12 (26 %) больных — G_1 ; признаки сосудистой инвазии в виде единичных раковых эмболов отмечены у 2 (4 %) больных. При выполнении гистологического исследования изучено от 6 до 28 лимфатических узлов (медиана — 10). У 47 (98 %) больных пораженные лимфатические узлы не определялись, только в 1 случае (2 %) выявлен микрометастаз рака в 1 лимфатическом узле.

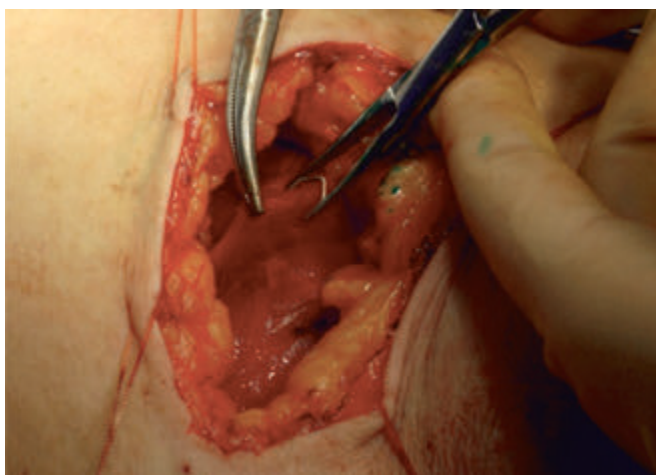


Рис. 2. Фиксация клипсы к мышце

Дистанционная ЛТ по разработанной нами методике проводилась дважды в день в течение 8 дней (с перерывом в субботу и воскресенье): разовая очаговая доза — 2,5 Гр, суточная доза — 5 Гр, перерыв между фракциями не менее 6 ч, суммарная очаговая доза за курс лечения (16 фракций) составила 40 Гр. Во время всего курса лечения перед каждой 2-й фракцией ЛТ проводили сеансы низкоинтенсивной лазерной терапии с профилактической противовоспалительной целью (8 сеансов).

При расчете по таблицам «Время—доза—фракционирование» суммарная очаговая доза составила 56 иГр, при расчете по линейно-квадратичной модели — 52 иГр при $\alpha/\beta = 3$ и 50,8 иГр при $\alpha/\beta = 3,4$.

Всем больным проводили конформную 3D CRT APBI с применением позиборда для фиксации пациенток и ежедневного точного воспроизведения укладки (рис. 5).

APBI проводили с использованием 2–4 копланарных и некопланарных фотонных полей или комбинации 2 фотонных (энергией 6–18 МэВ) и 1 электронного поля (энергией 9,12 и 18 МэВ) (рис. 6).

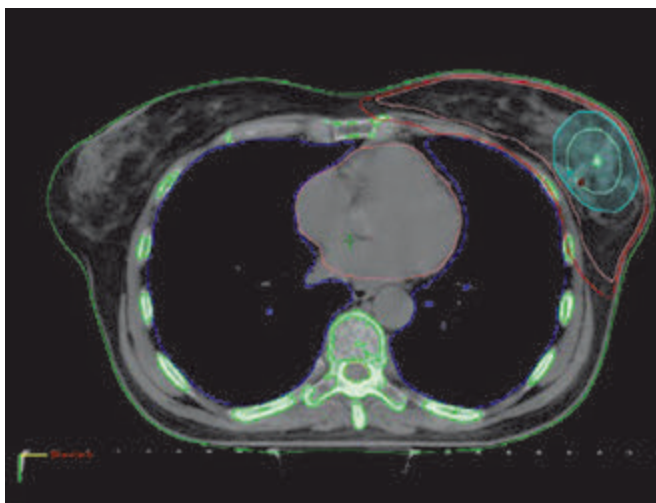


Рис. 4. Рентгеноконтрастная клипса на компьютерном срезе



Рис. 3. Вид операционной раны после установки клипс

У всех больных были отмечены ранние лучевые повреждения кожи I степени по классификации RTOG-EORTC [25].

При медиане наблюдения 27 мес локорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы не выявлены ни у одной пациентки.

Поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей не были отмечены ни в одном случае.

Косметический эффект оценивался по 4-ступенчатой шкале по системе Joint Center for Radiation Therapy (Boston) совместно хирургом и радиологом (с соответствующей записью в амбулаторной карте), фотографическим методом, также учитывалась оценка самих пациенток (заполнение специально разработанных анкет).

«Прекрасный», «хороший», «посредственный» и «плохой» косметический результат получен у 12 (25 %), 34 (71 %), 2 (4 %) и 0 больных соответственно, что можно назвать очень хорошим достижением.

На рис. 7 представлены фотографии больной С. до начала курса APBI и через 1 год после его завершения.



Рис. 5. Положение больной на позиборде во время предлучевой подготовки

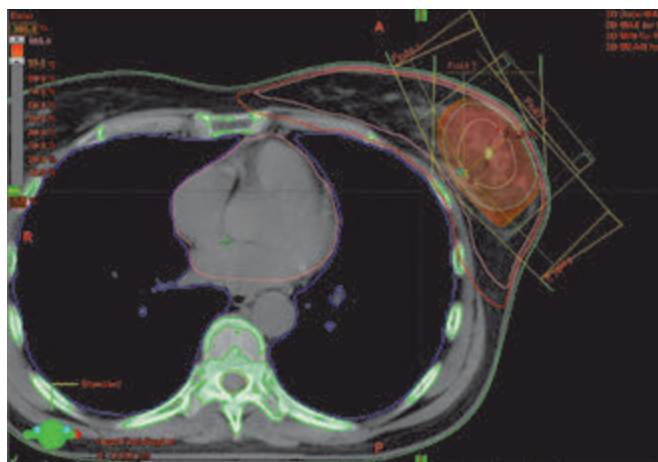


Рис. 6. Изодозное распределение — лечение с использованием 3 фотонных полей

В заключение необходимо отметить, что облучение всей молочной железы на сегодняшний день остается «зо-

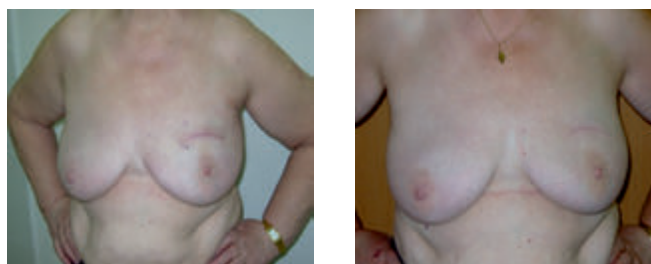


Рис. 7. Фотографии больной С. до начала курса ЛТ и через 1 год после его завершения

лотым стандартом» в лечении ранних форм РМЖ после органосохраняющих операций. АРВИ является новой технологией, обеспечивающей более быстрое и удобное лечение после органосохраняющих операций у тщательно отобранной группы пациенток. Совершенствуются технологии подведения дозы локально к ложу опухоли, продолжают накопление клинического материала, изучение результатов лечения, оценка косметического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. Вестн РОНЦ 2012;(Прил 1):13,77.
2. Fisher E.R., Anderson S., Tan-Chiu E. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. Cancer 2001;91(8 Suppl):1679–87.
3. Clarke M., Collins R., Darby S. 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 randomized trials. Lancet 2005;366(9503):2087–106.
4. 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(16):1233–41.
5. Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C. 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;103(22):1723.
6. Баранова М.П. Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы I–II–III стадий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. С. 12–13.
7. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Абашин С.Ю., Погодина Е.М. Лечение ранних форм рака молочной железы. М., 2000. С. 39–84.
8. START Trialists' Group; Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. 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;371(9618):1098–107.
9. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010;362(6):513–20.
10. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. 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.
11. Athas W.F., Adams-Cameron M., Hunt W.C. et al. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):269–71.
12. Kong A.L., Yen T.W., Pezzin L.E. Socioeconomic and racial differences in treatment for breast cancer at a low-volume hospital. Ann Surg Oncol 2011;18(11):3220–7.
13. Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В. Локальные рецидивы рака молочной железы. М.: Медиа Медика, 2010. С. 4–6, 23–25.
14. Polgár C., Major T., Fodor J. et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. Int Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(4):1173–81.
15. Zurrida S., Leonardi M.C., Del Castillo A. et al. Accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: focus on intraoperative treatment with electrons (ELIOT). Womens Health (Lond Engl) 2012;8(1):89–98.
16. Neumaier C., Elena S., Grit W. TARGIT-E(elderly) — prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. BMC Cancer 2012;12:171.
17. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement From the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(4):987–1001.
18. Polgár C., Van Limbergen E., Pötter R. et al.; GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol 2010;94(3):264–73.
19. 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. Ann Oncol 2011;22(8):1736–47.
20. Vicini F.A., Remouchamps V., Wallace M. et al. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with

breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1247–53.

21. Mózsai E., Polgár C., Fröhlich G. et al. Accelerated partial breast irradiation with three-dimensional conformal external beam radiotherapy following breast-conserving surgery – preliminary results of a phase II clinical study. *Magy Onkol* 2012;56(4):235–41.
22. Pinnarò P., Arcangeli S., Giordano C. et al. Toxicity and cosmesis outcomes after single

fraction partial breast irradiation in early stage breast cancer. *Radiat Oncol* 2011;6:155.

23. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):806–13.

24. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C.; American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010. 646 p.

25. 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;31(5):1341–6.