

РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПРОГРАММЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А. Гладиллина, Г.Д. Монзуль, М.И. Нечушкин, А.А. Курносов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В последнее время отмечается тенденция к возрастанию значения ионизирующих излучений в лечении больных раком молочных желез (РМЖ). Это обусловлено широким распространением более щадящих оперативных вмешательств в виде радикальных резекций при ранних стадиях РМЖ, а также разработкой широкого спектра методик облучения вплоть до радикальных программ.

Роль лучевой терапии в органосохраняющей комплексной программе лечения больных с ранними стадиями РМЖ

В последние годы при I—II стадиях РМЖ все большее распространение получают органосохраняющие операции — более предпочтительные с точки зрения косметических, психологических и социальных аспектов. Экономные хирургические вмешательства в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), по мнению многих авторов, не уступают по эффективности операциям более значительного объема [9, 12].

Rissanen [6] сравнил результаты лечения 1003 больных РМЖ со стадиями $T_1-2N_0M_0$, перенесших радикальную резекцию и мастэктомию. Всем больным проводилась послеоперационная ЛТ. Показатели общей 5- и 10-летней выживаемости после органосохраняющих операций с адъювантной ЛТ не уступали таковым после мастэктомии с послеоперационным облучением — соответственно 79 и 71% по сравнению с 82 и 71,5%.

Проведенное М. Voordeckers и соавт. [10] ретроспективное исследование также показало высокую эффективность органосохраняющих операций с последующим послеоперационным облучением (табл. 1).

В большом мультицентровом исследовании, в которое было включено 58 169 больных РМЖ в стадиях $T_1-2N_0M_0$, сравнивали эффективность радикальной резекции + адъювантной ЛТ и радикальной мастэктомии. Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости больных в стадии $T_1N_0M_0$ после орга-

носохраняющих операций составили 93,9 и 84,9%, после радикальной мастэктомии — соответственно 89,3 и 73,8%. При РМЖ в стадии $T_2N_0M_0$ эти же показатели были равны 87,3 и 76,7% после органосохраняющих операций и 81,1 и 63,5% — после радикальной мастэктомии. Результаты проведенного исследования показали, что применение более агрессивных хирургических вмешательств у больных ранним РМЖ не увеличивает эффективность лечения по сравнению с органосохраняющими операциями.

ЛТ после органосохраняющих операций является важным компонентом в комплексном лечении РМЖ и позволяет снизить частоту местных рецидивов с 26—30,8 до 4,5—7,6% [7], а также добиться высоких показателей общей 5-летней выживаемости (87—92%) при хорошей социальной реабилитации и высоком косметическом эффекте [11].

Минимальная доза, подводимая к молочной железе, по мнению большинства радиологов, должна соответствовать 50 Гр (РОД = 1,8—2,0 Гр 5 раз в неделю). Некоторые исследователи считают возможным снижение СОД до 46,8 Гр (РОД = 1,8 Гр 5 раз в неделю), если больным планируется адъювантная химиотерапия либо локальное облучение ложа первичной опухоли [2].

Вопрос о послеоперационном увеличении очаговой дозы на ложе опухоли (буст = 10—20 Гр) после традиционных 50 Гр остается спорным. Лионское исследование не показало разницы в частоте рецидивов у больных, получивших (4,5%) и не получивших (3,6%) локальное облучение ложа опухоли. При гистологическом исследовании операционного материала у всех больных отсутствовали опухолевые клетки по краю резекции. В то же время локальное облучение ложа опухоли снижает частоту рецидивов с 17 до 11%.

По мнению большинства авторов, показания к локальному облучению ложа опухоли и повышению очаговых доз должны основываться на результатах морфологического исследования. Так, целесо-

Таблица 1. Общая выживаемость больных РМЖ после комбинированного лечения

Стадия процесса	Число больных	Общая выживаемость, %			
		5 - летняя		10 - летняя	
		органосохраняющие операции +ЛТ	радикальная мастэктомия +ЛТ	органосохраняющие операции+ЛТ	радикальная мастэктомия+ЛТ
$T_1N_0M_0$	427	93,3	91,8	85,2	79,9
$T_2N_0M_0$	304	88,3	83,6	75,4	70,4

образно локальное облучение ложа первичной опухоли при наличии раковых клеток в тканях по краю резекции опухоли или при локализации опухоли менее чем в 2 мм от края резекции. Kantorowitz и соавт. [6] сообщили об увеличении частоты рецидивов с 3 до 12,6% при наличии опухолевых клеток в тканях по краю резекции. В указанной ситуации риск рецидивов возрастает у женщин моложе 40 лет с выявленным при гистологическом исследовании массивным интратканевым компонентом [13].

Большинство авторов сообщают, что локальные рецидивы после органосохраняющих операций на молочной железе выявляются в 65—80 % случаев вокруг первичной опухоли, что подтверждает положение о необходимости локального облучения ложа опухоли.

Многие радиологи предпочитают проводить локальное облучение опухоли электронным пучком энергией 12—16 МэВ или с использованием имплантатов ^{192}Ir , что обеспечивает высокие 5-летние показатели общей выживаемости (90,2%), низкую частоту поздних постлучевых повреждений неизмененных тканей и прекрасный косметический эффект [2].

Остается нерешенным вопрос о целесообразности облучения регионарных зон после радикальной резекции молочной железы — удаление сектора молочной железы в одном блоке с лимфатическими узлами (ЛУ) подмышечно-подлопаточной зоны. Одни исследователи считают, что нет необходимости в облучении регионарных ЛУ после адекватно выполненной лимфодиссекции в случае отсутствия метастазов в подмышечные ЛУ (N_0). Это заключение основано на результатах рандомизированного исследования, в котором сравнивали результаты лечения после радикальных резекций с последующим облучением подмышечных ЛУ (88 больных) и без их облучения (91 больная). Статистически достоверной разницы в показателях общей выживаемости между 2 группами больных не выявлено. По мнению других авторов, облучение подмышечных ЛУ способствует снижению частоты рецидивов с 12 до 9%.

Многочисленные клинические исследования позволяют утверждать, что облучение регионарных зон метастазирования целесообразно выполнять при наличии метастазов в 4 и более подмышечных ЛУ. Это утверждение основывается на том, что рецидивы в надключичные ЛУ у больных с интактными подмышечными ЛУ или при наличии метастазов в 1—3 подмышечных ЛУ отмечались только у 0,5 % больных, причем их частота не зависела от проведенного облучения регионарных зон.

Некоторые исследователи считают, что облучение регионарных зон необходимо всем пациенткам в пременопаузе с высоким риском рецидивирования (метастазы в 4 и более подмышеч-

ных ЛУ, размер подмышечных ЛУ более 2,5 см, наличие экстракапсулярной инвазии опухоли).

ЛТ на область внутренних грудных ЛУ, по мнению большинства исследователей, рекомендуется выполнять при локализации опухоли в медиальных и внутренних квадрантах молочной железы, а также при метастазах в 4 и более подмышечных ЛУ [4]. Однако другие авторы не рекомендуют проводить облучение парастернальной области, что связано с высоким риском постлучевых повреждений, а преимущества в выживаемости у этих пациенток нет [1].

Таким образом, ЛТ после органосохраняющих операций у больных РМЖ I—II стадии является необходимым компонентом лечения. Дополнительное локальное облучение ложа первичной опухоли (буст) целесообразно проводить при наличии опухолевых клеток по краю резекции, при локализации опухоли менее чем в 2 мм от края резекции, при морфологически неблагоприятных факторах прогноза. Облучение зон регионарного метастазирования рационально выполнять женщинам, входящим в группу высокого риска рецидивирования.

Лучевая терапия в комплексной программе лечения больных с местно-распространенным РМЖ

Если при I и II стадиях РМЖ хирургический этап лечения является инициативным, то при местно-распространенном (МР) процессе, характеризующемся своеобразным клиническим течением, на определенных этапах заболевания совместно используются все существующие методы лечения — хирургический, лучевой, гормональный и химиотерапевтический. При этом вопрос о сочетании и последовательности их применения продолжает обсуждаться.

ЛТ играет важную роль в лечении МР РМЖ и может проводиться в пред- и(или) послеоперационном периоде, а также в сочетании с другими видами терапии.

Предоперационное облучение преследует несколько целей: уменьшить объем опухоли и перевести ее в операбельную форму, уничтожить пролиферирующие клетки опухоли и снизить вероятность диссеминации раковых элементов во время операции.

Преимущества предоперационной терапии при МР РМЖ подчеркивают многие авторы. С. Jacquillat и соавт. сообщили о 100 % полной регрессии опухоли у 98 больных МР РМЖ после неoadьювантной химиотерапии, дистанционной ЛТ (23 Гр — 4 фракции) и интратканевой радиотерапии (22—30 Гр).

Предоперационное облучение предпочтительнее проводить в ускоренном режиме фракционирования с использованием крупных фракций — 4—5 Гр до СОД 24—30 Гр (40—42 Гр по изодозе) на молочную железу и зоны регионарного ме-

тастазирования. Данная методика выявила ряд преимуществ перед ЛТ в стандартном режиме фракционирования, в частности, сокращение длительности предоперационного периода, снижение частоты послеоперационных осложнений, а также улучшение отдаленных результатов лечения.

С целью улучшения локально-регионарного контроля и общей выживаемости больных РМЖ в последнее время большое внимание уделяется радиомодифицирующим агентам, избирательно усиливающим действие ионизирующих излучений на опухоль.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в качестве высокоэффективного радиомодификатора использована термордиотерапия, которая была проведена 67 больным с МР РМЖ. Для локального нагрева опухоли использовали аппараты микроволнового диапазона — «ЯХТА-3» и «ЯХТА-4» с частотой электромагнитных колебаний соответственно 915 и 460 МГц. Локальную СВЧ-гипертермию осуществляли после подведения к опухоли 10 Гр 2 раза в неделю через 3 ч после облучения, температура в опухоли поддерживалась на уровне 41—45° С. Применение радиотерапии достоверно увеличивало частоту полной и частичной регрессии опухоли, что позволило выполнить радикальную мастэктомию у 44,8% больных (после ЛТ — у 34,7%). Использование термордиотерапии способствовало достоверному увеличению 5- и 8-летней общей выживаемости соответственно до $59 \pm 7,1$ и $44 \pm 6,1\%$ по сравнению с показателем при применении только ЛТ ($44 \pm 6,1$ и $29,1 \pm 6,5\%$). 5- и 8-летняя безрецидивная выживаемость у больных, получивших термордиотерапию, была также достоверно выше, чем после ЛТ (соответственно $56 \pm 7,4$ и $45,4 \pm 8,1\%$ по сравнению с $38,6 \pm 6,1$ и $28,7 \pm 6,5\%$).

Проведение послеоперационной ЛТ рекомендовано при неблагоприятных прогностических факторах: при диаметре первичной опухоли > 5 см, опухолевой инвазии кожи, фасции и мышц, медиальной и центральной локализации опухоли, метастазах в 4 и более подмышечных ЛУ, при неблагоприятных морфологических и цитометрических факторах, рецепторно-отрицательных опухолях, гиперэкспрессии онкогенов C-myc, C-erb B (HER2/neo) и др.

Задача адъювантной терапии заключается в воздействии на оставшиеся неудаленными при операции опухолевые клетки, эррадикации или подавлении микрометастазов. Проведение ЛТ, по мнению большинства радиологов, после радикальной мастэктомии у больных МР РМЖ способствует снижению частоты локорегионарных рецидивов [5, 8, 11] (табл. 2).

Применение адъювантной ЛТ в комбинации с химиотерапией, по данным рандомизированных исследований, снижает частоту локально-регио-

нарных рецидивов и отдаленных метастазов по сравнению с показателями после одной химиотерапии или облучения [37, 44].

Интересные данные приводят J. Spangenberg и соавт., сравнившие результаты лечения 131 пациентки с первично резектабельным РМЖ III стадии. Больным 1-й группы в послеоперационном периоде проводили ЛТ и химиотерапию, 2-й — только химиотерапию. При сравнении выявлено преимущество адъювантной химиолучевой терапии: показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных 1-й и 2-й группы составили соответственно 40 и 27%.

Целесообразность применения адъювантной химиолучевой терапии после радикальной мастэктомии МР РМЖ подтвердило также рандомизированное исследование А. Papaioannou и соавт., в котором сравнивали результаты лечения в 2 группах больных. В 1-й группе проводилась адъювантная химиотерапия (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, метотрексат и 5-фторурацил), во 2-й — ЛТ с последующей химиотерапией по той же схеме. Химиолучевое воздействие обеспечило наибольшую продолжительность жизни больных МР РМЖ. Безрецидивная выживаемость в 1-й и 2-й группе составила соответственно 73 и 79%.

Другие авторы [18, 26] сравнивали результаты лечения больных МР РМЖ в 3 группах: в 1-й проводили только послеоперационную ЛТ, во 2-й — адъювантную химиотерапию, в 3-й сочетали оба метода лечения. Наибольшая частота рецидивов отмечена в группе с химиотерапией (58%). У пациенток с послеоперационным облучением рецидивы отмечены в 20% случаев, а после сочетанной химиолучевой терапии — только в 8%.

По заданию ECOG осуществлено большое кооперированное исследование по изучению эффективности адъювантной терапии, которое также показало, что химиолучевое лечение дает лучший локально-регионарный контроль, чем только химиотерапия. Показано, что при опухоли диаметром более 5 см и метастазах в 4 и более подмышечных ЛУ после проведения только адъювант-

Таблица 2. Частота локально-регионарных рецидивов после хирургического и комбинированного лечения больных МР РМЖ

Медицинский центр	Частота локально-регионарных рецидивов, % мастэктомия	Частота локально-регионарных рецидивов, % мастэктомия + ЛТ
Manchester	38	19
CRC	29	11
NSABP (B-04)	14	5
Oslo	16	7
Stockholm	26	7

ной химиотерапии остается высоким риск локально-регионарных рецидивов.

Таким образом, высокий риск возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у больных МР РМЖ после радикальных операций диктует необходимость адъювантной сочетанной терапии, включающей ЛТ, химиотерапию и при показаниях гормональное лечение.

Лучевая терапия в программе консервативного лечения больных РМЖ

Все чаще появляются сообщения о ЛТ как самостоятельном методе лечения. Показаниями к ней в этом случае являются отказ больной от хирургического вмешательства или наличие противопоказаний к операции (тяжелые сопутствующие заболевания, распространенность процесса).

В настоящее время возросшие технические возможности лучевого метода позволяют подвести к опухоли достаточно высокие дозы излучения и обеспечить высокий локальный контроль. Величина дозы является важным фактором в достижении оптимального лечебного результата. Подведение к опухоли от 75 до 90 Гр повышает локальный опухолевый контроль с 70 до 100 % без существенного увеличения риска поздних постлучевых повреждений со стороны неизмененных тканей [6].

По мнению многих авторов, высокий риск возникновения отдаленных метастазов диктует необходимость проведения системной химиотерапии после окончания ЛТ. В проспективных исследованиях показано увеличение безрецидивной выживаемости больных РМЖ после химиолучевого лечения по сравнению с таковой только после ЛТ. В то же время специалисты Института рака Нидерландов, основываясь на результатах рандомизированного исследования, не выявили улучшения 5-летней безрецидивной выживаемости (37%) у больных, получивших адъювантную ЛТ или химиолучевую терапию (схемы CMF или AV). Это нашло подтверждение и в другом рандомизированном исследовании, где не получено доказательств более высокой эффективности комбинации ЛТ и химиотерапии по сравнению только с лучевым воздействием.

Во многих исследованиях продемонстрированы преимущества крупнофракционированного облучения у больных пожилого и старческого возраста. М. Maher и соавт. провели ЛТ в режиме гипофракционирования 70 женщинам, средний возраст которых составил 81 год (от 64 лет до 91 года). Облучение проводилось крупными фракциями по 6,5 Гр 1 раз в неделю до суммарной дозы 45,5 Гр, 5 фракций на всю молочную железу и 2 фракции — на ложе опухоли и на зоны регионарного метастазирования до СОД 27,5—30 Гр. В дальнейшем больные принимали тамоксифен в дозе 20 мг ежедневно. Получены следующие результаты: 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила со-

ответственно 80 и 72%, локально-регионарный опухолевый контроль — 86%. Постлучевые повреждения неизмененных тканей (умеренно выраженный фиброз) отмечены у 39% пациентов.

А. Rostom и соавт. и В. Fowble и соавт. также выявили преимущество крупнофракционной ЛТ у пожилых женщин, позволяющей добиться высоких результатов локально-регионарного контроля (90%) при небольшом количестве постлучевых повреждений (22%).

D. Wazer и соавт. [11] привели результаты ЛТ в самостоятельном варианте у 73 женщин в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 74 года) при РМЖ I или II стадии. Использовался классический режим фракционирования: РОД — 1,8—2,0 Гр 5 раз в неделю до СОД — 50 Гр на молочную железу и регионарные зоны с последующим бустом 20 Гр на ложе опухоли. Всем больным проводилась адъювантная эндокринная терапия тамоксифеном 20 мг/сут на протяжении 5 лет. Получены высокие результаты лечения: 8-летний локальный контроль составил 92,5 %.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработана методика ЛТ, проводимая больным МР РМЖ, с расщеплением курса лечения на 3 этапа. Облучение молочной железы выполняли в стандартном режиме фракционирования: РОД — 2 Гр до СОД — 60 Гр. На 3-м этапе проводили локальное облучение остаточной первичной опухоли электронным пучком до СОД 90 Гр. На зоны регионарного метастазирования подвели дозы 50 Гр с последующим локальным облучением остаточных регионарных ЛУ до СОД 60—64 Гр. Использование данной методики в самостоятельном варианте и в комбинации с цитостатиками позволило получить удовлетворительные показатели 5-летней общей выживаемости: соответственно 32,7 и 44,5%.

Одной из новых прогрессивных технологий ЛТ при РМЖ является использование тяжелых заряженных частиц, в частности протонов. При этом по сравнению с традиционным облучением отмечены практически полное отсутствие лучевых осложнений; возможность повышения частоты локального контроля опухоли за счет увеличения очаговой дозы; возможность облучать образования, расположенные вплотную к критическим органам; отчетливое увеличение длительности жизни при улучшении ее качества. Уникальное распределение дозы, конформность облучения мишени, минимизация дозы на здоровые ткани позволяют воспроизводить все лучевые методики, осуществляемые при использовании линейных ускорителей электронов, сохраняя при этом преимущества и дополнительные возможности протонного излучения.

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при органосохраняющем лечении узлового РМЖ использовали протонное облучение как альтернати-

ву хирургическому вмешательству с целью сохранения органа, а также у женщин, отказывающихся от операции или имеющих противопоказания к ней. У 125 пациенток был РМЖ в стадии $T_{1-3}N_{0-3}M_0$, у 37 — в стадии $T_{1-3}N_{0-3}M_1$ (метастазы в кости) и у 21 — в стадии $T_{1-2}N_0M_0$. Метод представляет собой сочетание фотонного и протонного облучения молочной железы, первичной опухоли, регионарных зон и облучения гипофиза узкими пучками протонов.

У 21 больной со стадиями $T_{1-2}N_0M_0$ проводилось локальное облучение первичной опухоли протонным пучком энергией 130 МэВ с остановкой в мишени на заданной глубине, использованием пика Брега, 1—3 полями; РОД — 5—7 Гр до СОД 80—90 Гр по изодозе.

У 125 пациенток со стадиями $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ на 1-м этапе выполняли облучение молочной железы и регионарных зон фотонами до СОД 50 Изодоз с дальнейшим локальным облучением первичной опухоли и ЛУ протонным пучком РОД 5—7 Гр, 3 фракциями в неделю до СОД 110—120 Изодоз. Облучение гипофиза осуществляли протонным пучком энергией 200 МэВ, чаще всего с 25 полей с входом в левую височную область многопольно-конвергентным методом, «напролет», 1—2 фракциями до СОД 100—130 Изодоз.

У 37 больных со стадиями $T_{1-3}N_{0-3}M_1$, с метастазами в кости проведены зональное облучение костей скелета, фотонно-протонное облучение молочной железы и регионарных зон и протонное облучение гипофиза.

Больные без отдаленных метастазов к началу лечения прослежены в сроки от 5 до 17 лет (90%

живы), с метастазами в кости — от 4 до 11 лет (78% живы). Показано преимущество радикальной протонной ЛТ РМЖ по сравнению с традиционным облучением по критериям локального контроля, длительности ремиссии и 5-летней выживаемости (при $T_{1-2}N_0M_0$ — 98,1%, при $T_{1-3}N_{0-3}M_{0-1}$ — 88,0%). Качество жизни больных, лечение которых (консервативное) проводилось по указанной программе, улучшается за счет сохранения органа, хорошего косметического эффекта, уменьшения психологической травмы, а также возможности лучшей последующей семейной, трудовой и социальной реабилитации.

Несмотря на значительный прогресс радиологической службы, частота поздних лучевых повреждений остается высокой, составляя 15%. В последние годы отмечена тенденция к уменьшению частоты поздних лучевых повреждений неизмененных тканей за счет использования: объемной 3-мерной планирующей системы облучения, тяжелых заряженных частиц, радиомодификаторов, брахиотерапии, интраоперационной ЛТ [3, 4].

В заключение следует подчеркнуть важную роль ЛТ в комплексной программе лечения первичных больных РМЖ. Являясь методом локального воздействия на опухоль и регионарные зоны, ЛТ способствует улучшению локально-регионарного контроля, увеличивая тем самым продолжительность жизни больных РМЖ. Использование современных методов лечения (включая 3-мерное планирование, протонную ЛТ, интраоперационное облучение и брахиотерапию) обеспечивает комфортность облучения больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fowble B.L., Hanlon A., Freedman G. et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — V.47. — P.883—894.
2. Guedea F., Moreno F., Pera J., Lopez Y. et al. External beam irradiation plus iridium 192 implant or electron beam boost after breast-conserving surgery in women with early breast cancer // *Radiotherapy Oncology.* — 2002. — Vol.63 (supplement 1). — P.11.
3. Krueger E.A., Pierce L.J., McShan D.L. et al. Reduction of dose to the coronary arteries using IMRT for loco regional post-mastectomy irradiation. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue // 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2001. — Vol.69. — P.229 (Abstract 152).
4. Kuske R. Four or five day Brach therapy instead of six weeks of external beam radiotherapy in the treatment of breast cancer. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue // 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2001. — Vol. 69. — P.188.
5. Lichter A. Post surgery radiation therapy for breast cancer: a review and critique of the overview analysis. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue // 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2001. — Vol. 69. — P.199.
6. Perez C.F., Halperin E.S., Brady L.W., Schmidt-Ullrich R.K. Principles and practice of radiation oncology // Fourth. edition. — 2004. — P. 1347—1537.
7. Takahashi K., Higa J., Saito M. et al. Breast conserving surgery without radiotherapy. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue // 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2001. — Vol.69. — P.229 (Abstract 151).
8. Van der Schueren E. Factors in decision making in the treatment of the breast cancer // *Radiotherapy Oncology.* — 2000. — Vol.55. — P. 205—216.
9. Vitucci C., Tirelli C., Graciano F., Santoro E. Results of Conservative Surgery for Limited-Sized Infiltrating Breast Cancer: Analysis of 962 Tested Patients: 24 Years of Experience // *Journal of Surgical Oncology.* — 2000. — Vol.74. — P.108—115.
10. Voordeckers M., Van de Steen J., Vinh-Hung V., Storme G. A Adjuvant radiotherapy after mastectomy for pT1-pT2 node negative (pN0) breast cancer: is it worth the effort? // *Radiother Oncol.* — 2000. — Vol.68. — P.227—232.
11. Vrieling C., Collette L., Fourquet A., Hoogenraad W.J. et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast conserving therapy in the EORTC boost vs. no boost, trial // *Radiotherapy Oncology.* — 2000. — Vol.55. — P. 219—232.
12. Wong F., Moravan V., Speers C., Olivetti I.A. Effect of timing of breast radiation therapy (RT) on local control in women with breast conserving surgery (BCS) and adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2001. — Vol.69. — P.231 (Abstract 157).
13. Yarnold J., Owen R., Ashton A. et al. Fractionation sensitivity of change in breast appearance after radiotherapy for early breast cancer: results of a phase III randomized trial. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2001. — Vol.69. — P.230 (Abstract 154).