

В. А. Уйманов, М. И. Нечушкин, И. А. Гладилина, А. А. Пароконная
**ВНУТРИТКАНЕВАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
 В СОСТАВЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАКА
 МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Цель данной работы — анализ литературы по методике внутритканевой лучевой терапии рака молочной железы с использованием жестких имплантационных интрастатов. Рассматриваются краткая история развития и выработанные на основе результатов исследований многих авторов показания и противопоказания к использованию этой методики, место ее в комплексном лечении рака молочной железы, особенности технического исполнения в зависимости от клинической ситуации с учетом необходимых мер по достижению оптимального косметического эффекта; приводятся данные сравнительного анализа результатов внутритканевого и дистанционного облучения, используемого в качестве буста основной дистанционной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, брахитерапия, внутритканевое облучение, лучевая терапия, жесткие интрастаты.

Проблема рака молочной железы (РМЖ), несмотря на несомненный прогресс в онкологии за последние 20—30 лет, по-прежнему сохраняет свою высокую социальную значимость. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев РМЖ, прогнозируя рост заболеваемости к 2010 г. до 1,45 млн. В России эта форма рака занимает 3-е место среди всех причин смерти женского населения (после болезней системы кровообращения и несчастных случаев) во всех возрастных группах, составляя в среднем 2,2%, а в возрасте 35—54 лет — 7,7% [11].

Современная история лечения больных РМЖ начинается с гипотезы W. Halsted (1895) об этапном процессе метастазирования и разработанной им на этой основе радикальной мастэктомии [35; 36].

В результате достаточно длительного развития хирургического метода лечения, а также принятия онкологами биологической системной модели РМЖ В. Fisher (1965) в настоящее время считается неоспоримым использование в комплексном лечении ранних стадий этого заболевания органосохраняющих операций [2; 5; 6; 9; 22; 25; 26; 27; 73; 77; 84; 85].

Данные многочисленных исследований подтверждают необходимость лучевой терапии как обязательного компонента лечения при органосохраняющих операциях для предотвращения местного рецидива [19; 70; 86].

В настоящее время при обязательном использовании лучевого лечения частота местного рецидивирования в сохраненной железе колеблется от 2 до 10% в течение 5 лет и от 5 до 15% в течение 10 лет [14; 23; 24; 28; 31; 41; 43;

44; 77; 85]. Обращает на себя внимание увеличение частоты развития рецидивов с увеличением времени наблюдения за больными.

На основе накопленного клинического опыта и результатов проведенных исследований адекватная суммарная очаговая доза (СОД) дистанционного облучения молочной железы после органосохраняющей операции составляет 50 Гр [60], а при высокой вероятности развития рецидива на ложе удаленной опухоли подводится дополнительная доза (так называемая буст-доза, или буст) от 10 до 20 Гр.

Буст увеличивает поглощенную дозу на ложе опухоли, что, по мнению большинства радиологов, должно способствовать уменьшению частоты развития местных рецидивов. Результаты трех недавно проведенных рандомизированных исследований [16; 68; 74] подтвердили эту гипотезу, основывающуюся на данных ретроспективных исследований [19; 56; 83]. Однако, по-видимому, абсолютное влияние этого фактора в большей степени проявляется у женщин моложе 40 лет (10,2% местных рецидивов после применения буста по сравнению с 19,5% без применения буста), чем у женщин в постменопаузе (2,8 и 4,6% соответственно) [16].

В то же время даже при низкой вероятности рецидивирования, как было продемонстрировано в рандомизированном исследовании, проведенном в Лионе Р. Romestaing и соавт. (1997), добавление 10 Гр на ложе опухоли за 4 фракции после облучения всей молочной железы сопровождается уменьшением частоты развития локальных рецидивов в течение 5 лет с 4,5 до 3,6% [68].

Развитие лучевой терапии в составе органосохраняющего лечения РМЖ происходит по пути создания оптимальной дозы излучения в очаге поражения при од-

новременном снижении лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани. Одной из методик, отвечающих этим требованиям, наряду с дистанционным облучением является внутритканевое облучение.

При лечении РМЖ внутритканевая лучевая терапия активно стала применяться с 20-х гг. XX века, когда Г. Кейнес использовал радиевые (^{226}Ra) иглы для воздействия как на первичную опухоль, так и на зоны регионарного метастазирования [42]. Большой вклад в разработку и во внедрение этого метода в нашей стране внесли А. В. Козлова, А. С. Павлов, Н. Е. Яхонтов, Ф. К. Янишевский и др. [4; 8; 12; 13].

Новый этап в развитии внутритканевой гамма-терапии, наступивший в 60-е гг. XX века, был связан со следующими моментами:

- появлением ряда искусственных радионуклидов с широким диапазоном энергии гамма-излучения и новыми возможностями радиационной защиты;
- совершенствованием методик, основанных на введении источников излучения в предварительно внедренные в ткани полые гибкие или жесткие интратасты (afterloading) и развитием аппаратных средств проведения контактного облучения по принципу автоматизированного последовательного введения (remote afterloading), которые позволяют осуществлять дистанционный контроль за внедрением и извлечением источников излучения, тем самым полностью исключается дополнительная лучевая нагрузка на персонал в процессе облучения [33; 54; 81].

Широкое применение нашли аппараты для контактной лучевой терапии, в частности «MicroSelectron-LDR» низкой мощности дозы (в нем в качестве источников излучения используются гибкие сборки на основе ^{137}Cs ; номинальная активность одной гранулы около 3 мКи), а также «GammaMed plus» (MDS-Nordion), «MicroSelectron-HDR» («Nucletron», Нидерланды) высокой мощности дозы с шагающим источником ^{192}Ir (номинальная активность 10 Ки) и «MicroSelectron-PDR» («Nucletron», Нидерланды) пульсирующей мощности дозы с шагающим источником ^{192}Ir (номинальная активность 1 Ки), имитирующий с радиобиологической точки зрения низкую мощность дозы. Аппараты представляют собой многоканальные системы, позволяющие одновременно или последовательно использовать до 12—18 каналов с гибкими или жесткими интратастами [33; 54]. Дозиметрическое планирование осуществляется при помощи специально поставляемых компьютерных планирующих систем и программ, дающих возможность оптимизировать распределение дозы при ее однократном фракционировании и обеспечить точное воспроизведение распределения при фракционированном облучении. Длительность облучения автоматически корректируется с учетом ослабления источника [1; 15].

В попытке обеспечить максимально полный охват целевого объема и создать в нем более однородное распре-

деление дозы излучения были разработаны шаблонные интратасты. Они состоят из набора игл различной длины, которые вводятся в ткань молочной железы параллельно через отверстия направляющей пластины и входят в противоположную пластину через «зеркальное» отверстие. После проведения необходимого числа интратастов пластины сближают, при этом ткань молочной железы как бы сдавливается в зоне ложа опухоли. Для исключения избыточного давления на ткани у пластин имеется изгиб по нижнему краю. Чтобы пластины не расходились, с наружных сторон их фиксируют специальными шайбами. На острые концы иглы надевают специальные защитные ограничители. Иглы используют для последовательной загрузки источников ^{192}Ir , ^{137}Cs с помощью аппаратов. Шаблон позволяет создавать однородное дозное поле в достаточно большом объеме, подобно наружным методикам облучения, и относится к имплантатам с жесткими интратастами и фиксирующими пластинами, которые хорошо воспроизводят планируемую схему размещения источников. Относительная разница мощности дозы в точке дозирования для идеального и реального вариантов составляет около 3%. Оценку дозного поля и выбор референсной мощности дозы проводят по принципам Парижской системы [10; 61].

В настоящее время существуют следующие показания и противопоказания к внутритканевому облучению при РМЖ.

Показания:

- 1) в качестве лучевого буста на место первичной опухоли после органосохраняющей операции. Внутритканевому бусту может быть отдано предпочтение по сравнению с дистанционным бустом электронами или фотонами в случае глубоко расположенных опухолей. Если планируемый облучаемый объем находится глубже 28 мм от эпидермиса, по сравнению с бустом электронами имплантаты обеспечивают лучшее распределение дозы в объеме облучаемой ткани молочной железы и дозы на сосуды кожи [78; 82];
- 2) в качестве буста на место расположения первичной опухоли после неоадьювантной системной и/или дистанционной лучевой терапии на всю молочную железу при частичной или полной регрессии первичной опухоли, не подлежащей первичному органосохраняющему лечению. Эта категория включает больных с опухолями от 3 до 7 см без отдаленных метастазов, с вовлечением в опухолевый процесс не более 3 подмышечных лимфатических узлов; ранее таким больным обычно планировалась только мастэктомия. В ретроспективных [62] и рандомизированных [27] исследованиях частота развития рецидивов при использовании буста после проведения дистанционной лучевой терапии молочной железы в СОД 50 Гр уменьшалась в большей степени, чем после сочетания дистанционного облучения молочной железы и буста с помощью электронов или излучения ^{60}Co . В случае

частичной регрессии опухоли возникают условия для органосохраняющей операции с последующим подведением внутритканевого буста на ложе первичной опухоли [18];

- 3) в качестве единственной методики лучевого лечения после органосохраняющего хирургического лечения больных с низким риском развития рецидива при размерах опухоли до 3 см и N0—1 [45; 63; 87]. Так как отдаленных результатов наблюдения за этой группой больных пока нет, это лечение авторы рекомендуют проводить пока только в рамках рандомизированных исследований;
- 4) в качестве единственной методики лучевого лечения при поверхностных и ограниченных рецидивах РМЖ после мастэктомии в мягких тканях грудной клетки или в случаях местных рецидивов после органосохраняющего лечения (в качестве единственной методики или в комбинации с резекцией молочной железы) [32].

Противопоказания [81]:

- 1) мультицентрический РМЖ;
- 2) болезнь Педжета;
- 3) неудовлетворительный косметический эффект после предшествующей органосохраняющей операции, так как отпадает необходимость использования комплексных методик для достижения оптимального косметического эффекта;
- 4) отечно-инфильтративные формы или местнораспространенный РМЖ с распространением на кожу или грудную стенку;
- 5) наличие отдаленных метастазов;
- 6) при ограниченных рецидивах грудной клетки после мастэктомии, если площадь поражения составляет более 4 см² и толщина — более 5 мм.

Можно выделить следующие клинические аспекты дозиметрического и радиобиологического планирования и реализации внутритканевого облучения [10; 51; 65; 81]:

- клиническое исследование и I этап топометрической подготовки, получение информации о расположении опухоли в пораженном органе;
- предварительное дозиметрическое планирование и формирование облучаемого объема, определение очаговой дозы и способа дозирования (режима фракционированного или непрерывного подведения дозы с учетом эффекта мощности дозы и реакции конкретной ткани на облучение);
- размещение в выбранном объеме заданного количества интрастатов;
- II этап топометрической подготовки — получение информации о реальном расположении интрастатов;
- подбор соответствующего комплекта источников излучения;
- проведение планирования с учетом предварительного плана и степени его реализации, применение оптимизации;

- обсуждение результатов планирования и реализация программы;
- оценка эффективности лечения.

Планируемый объем буст-облучения при органосохраняющем лечении включает 20—30 мм ткани молочной железы, окружающей первичную опухоль, так как эта площадь содержит 80% микроскопического распространения опухоли вне видимых границ первичной опухоли. Если края резецированного участка молочной железы не содержат опухолевых клеток, то адекватным можно считать включение в облучаемый объем до 15 мм ткани молочной железы за пределами границ удаленной опухоли. В случае «позитивных» краев резекции предлагается добавлять 30 мм ткани молочной железы [40].

Кожа молочной железы или ткани под фасцией, такие, как мышцы грудной стенки или ребра, никогда не входят в объем внутритканевого буст-облучения при T1 или T2 РМЖ. Предполагается, что при глубоком расположении опухоли степень микроскопического распространения за пределы фасции незначительная, а при поверхностном расположении опухоли покрывающую кожу обычно хирургически удаляют вместе с опухолью.

К тому же облучения кожи следует избегать и для предупреждения поздних телеангиэктазий. При подведении дозы 50 Гр к сосудам кожи поздние телеангиэктазии могут появляться в 30% случаев [76]. Планируемая доза на эти сосуды от дистанционного облучения может составлять от 20 до 40 Гр, в зависимости от энергии фотонов и угла облучения. Следовательно, вклад буста в дозу, которая попадает на кожу, должен быть минимален.

Успех применения внутритканевой гамма-терапии РМЖ в значительной степени определяется правильным дозированием гамма-излучения в зоне роста опухоли и окружающих тканях. Основное правило внутритканевой лучевой терапии можно сформулировать следующим образом: положение источников излучения в тканях должно полностью соответствовать заданному [3].

Для точной локализации планируемого объема облучения и предупреждения тяжелых кожных реакций разумно использовать одну из следующих методик.

Интрастаты можно ввести во время операции. Это позволяет точно визуализировать клинический объем облучения и соответственно перекрывать его имплантатом [7]. В то же время расположение источников по отношению к вышележащей коже достаточно трудно предугадать, так как кожа ушивается после фиксации интрастатов в ткани молочной железы.

Послеоперационное формирование имплантата с помощью 4—6 клипс, введенных во время операции и маркирующих краниокаудальную, медиально-латеральную, переднезаднюю границы удаленной опухоли, может значительно облегчить локализацию облучаемого объема и его отношение к вышележащей коже. Проводя рентгенотопометрическое исследование на традиционном симуляторе или с использованием компьютерной томо-

графии, с помощью клипс можно определить размеры, локализацию облучаемого объема, его отношение к вышележащей коже, угол введения игл-интрататов, а точки входа и выхода игл маркировать на коже [39; 47; 58; 71; 72]. Точная характеристика облучаемого объема позволит сделать выбор между дистанционным и внутриканевым бустами [82].

E. Van Limbergen и соавт. (2002) описывали методику локализации объема послеоперационного облучения в отсутствие клипс с помощью клинической трехмерной реконструкции, с использованием фронтальных и латеральных рентгенограмм, полученных до лечения, и предоперационных снимков в позиции пациентки лежа на спине. Хотя вследствие хирургического вмешательства расположение облучаемого объема по отношению к предоперационной ситуации может измениться, особенно в случаях больших объемов резекций или ремоделирования молочной железы, клинический опыт и результаты наблюдения за этой группой пациенток убедили авторов, что такой метод достаточно надежен [81].

Следующим этапом после выяснения пространственных характеристик облучаемого объема является планирование структуры вводимого в ткань молочной железы шаблонного имплантата, осуществляемое по правилам Парижской системы [61]:

- 1) иглы вводят параллельно и на равном расстоянии друг от друга. В большинстве случаев их вводят в медиально-латеральном направлении. Однако в случаях, когда опухоль расположена на границе молочной железы медиально или латерально, рекомендуется вводить иглы в краниокаудальном направлении для того, чтобы адекватно перекрыть планируемый объем облучения, избегая расположения активных источников в коже молочной железы. В редких случаях расположения опухоли в латеральных отделах верхненаружного квадранта иглы следует ориентировать под углом 45°;
- 2) в большинстве случаев, чтобы обеспечить облучение планируемого объема, необходимы две плоскости игл. Одна плоскость может быть использована в случае небольшой и уплощенной молочной железы (планируемая толщина объема облучения меньше 12 мм). Три плоскости требуются при планируемой толщине объема облучения больше 30 мм, причем расположенного в молочных железах большого размера;
- 3) при имплантации двух плоскостей или более иглы располагают треугольником или квадратом. В случае расположения планируемого объема облучения близко к коже треугольная конфигурация представляется более предпочтительной, так как следует контуру кожи адекватнее, чем квадратная;
- 4) число игл и расстояние между ними выбирают таким образом, чтобы адекватно обеспечить охват запланированного облучаемого объема дозным полем. Обычно требуется от 5 до 9 игл, вводимых через 15—20 мм;

- 5) длину источников необходимо сопоставить с длиной планируемого облучаемого объема, причем следует принимать во внимание расположение кожных сосудов в слое толщиной 5 мм под эпидермисом. В дальнейшем точки пересечения этого слоя с источниками мы будем называть критическими. Длина источников, представляющих собой гибкие сборки радиоактивных гранул (^{137}Cs), должна быть в 1,43 раза больше длины объема облучения. В случае шагающего источника ^{192}Ir и использования геометрической оптимизации соотношение длина источника / объем можно уменьшить до 1,18, при этом активная длина уменьшается на 15%. Это позволяет обеспечить охват облучаемого объема без загрузки источников в кожу или близко к ней.

При введении игл, независимо от момента операции, следует соблюдать несколько следующих правил.

Вначале имплантируют нижнюю плоскость интрататов (при двух плоскостях и более) соответственно ранее намеченному плану. После фиксации игл в направляющих пластинах имплантируют остальные плоскости интрататов таким образом, чтобы обеспечить соответствующее минимальное безопасное расстояние между иглами в верхней плоскости и кожей [79]. Для предотвращения попадания сосудов кожи в зоны высокой дозы рядом с иглами это расстояние рассчитывают по следующим формулам.

Если иглы расположены в одной плоскости, то расстояние равно $0,4$, умноженному на дистанцию (в миллиметрах) между иглами, увеличенную на 1 мм, т. е. $0,4 \times (\text{дистанция} + 1 \text{ мм})$,

если иглы расположены квадратами в двух плоскостях, то расстояние равно $0,4 \times (\text{дистанция})$,

если иглы расположены треугольниками в двух плоскостях, то расстояние равно $0,4 \times (\text{дистанция} - 1 \text{ мм})$ [69]. Для измерения этого расстояния сконструировано специальное измерительное устройство [78].

Если поверхностные иглы расположены к коже ближе, чем необходимо, то можно сдвинуть направляющие пластины по направлению одна к другой и тем самым приподнять кожу над плоскостью игл. Если и этого недостаточно, то использование пластин с меньшей дистанцией между иглами приведет к компрессии ткани молочной железы и кожа приподнимется над иглами на большее расстояние. В случае если не удастся исправить положение с помощью перечисленных приемов, то либо прибегают к повторному введению интрататов в других точках, либо выбирают в данной клинической ситуации облучение кожи в больших дозах, чем это было запланировано [78; 80].

В дальнейшем для пространственной реконструкции имплантата, определения длины каждого интратата в тканях, расчета дозного поля и дозы в референсных точках выполняют рентгенопометрическое исследование, в процессе которого в интрататы загружают имитаторы

источников излучения. Под рентгенологическим контролем изоцентр симулятора помещают в центр имплантата в прямой и боковой проекциях, а затем выбирают углы наилучших проекций имплантата и выполняют 2 рентгенограммы для ортогональной реконструкции. Этот тип реконструкции дает наилучшие результаты по точности положения интрастата — в пределах 2 мм [10].

Как предварительный, так и заключительный этапы дозиметрического планирования проводят на планирующем программном комплексе. Цель последнего этапа заключается в подведении клинически требуемой суммарной очаговой дозы с учетом разовой дозы, мощности дозы, размеров облучаемого объема, фракционирования, а также в определении лучевой нагрузки на прилежащие к облучаемому объему органы. В планирующую систему вводят следующие данные:

- 1) координаты центральной точки дозирования, обозначающей центр облучаемого объема, измеренные от концов интрастата или точек входа и выхода игл из кожи;
- 2) границы облучаемого объема (отступая от центральной точки дозирования в обе стороны вдоль интрастатов);
- 3) координаты критических кожных точек (эти точки расположены на 5 мм глубже эпидермиса в местах входа и выхода игл);
- 4) координаты точек покрывающей кожи над центром облучаемого объема или в местах, наиболее приближенных к интрастатам. Для визуализации этих точек используют металлические маркеры, которые помещают на вышеуказанные участки кожи во время рентгенопометрии [48]. Напомним, что кожные референсные точки расположены на 5 мм глубже.

Расчет поглощенных доз в опухоли производят по минимальной мощности дозы, которая по правилам Парижской системы приходится на границу 85% изодозной (референсной) кривой. Доза в критических точках кожи не должна превышать референсную. В противном случае перед клиницистами встает выбор: либо принять создавшееся положение и облучать с повышенным риском развития телеангиэктазий, либо попытаться исправить положение. При этом можно предпринять следующее:

- 1) в случае использования облучения в классическом режиме низкой мощности неактивный «хвостовой» конец источника является фиксированным, и невозможно изменить положение начала источника в интрастате со стороны аппарата. Поэтому следует поменять источник на источник меньшей длины, чтобы уменьшить дозу на критические точки, либо немного вывести источник, чтобы кожа оказалась в пространстве между гранулами радиоактивного вещества [10; 50];
- 2) в случае использования шагающего источника имеется возможность выбрать начало, конец, длину актив-

ной линии, а также продолжительность нахождения источника в активных позициях. Поэтому следует либо использовать геометрическую оптимизацию, чтобы уменьшить активную длину, либо не загружать источник в 2—3 позиции внутри кожи. В последнем случае сохраняют достаточные величины подводимых доз к границе облучаемого объема, одновременно уменьшают дозы в критических точках кожи [10; 46; 81].

При РМЖ для внутритканевой лучевой терапии применяют аппараты, облучающие радиоактивными источниками в режимах LDR (низкая мощность дозы), PDR (пульсирующая мощность дозы) и HDR (высокая мощность дозы). По мнению большинства радиологов, используя режимы низкой или пульсирующей мощности дозы в качестве буста, целесообразно подводить дозу 15 Гр после органосохраняющей операции в сочетании с дозой 45—50 Гр, получаемой от дистанционной лучевой терапии, которая может проводиться как до внутритканевого облучения, так и после него. При «позитивных» краях резекции целесообразно увеличить локальную очаговую дозу до 20—25 Гр. В определенных случаях, исключающих хирургическое лечение, эта доза может быть увеличена до 30 Гр. Рекомендованная мощность дозы в этих режимах облучения составляет 60—80 сГр/ч для LDR [21; 52] и 0,6—0,8 Гр, которые подводят «пульсирующим» источником каждый час для PDR [30]. В режиме высокой мощности буст-дозы составляет 10 Гр, их подводят за 1 фракцию, или же, как и в вышеописанных случаях, дозу повышают до 20 Гр в 4 или 6 фракций [37]. Если же после органосохраняющей операции используется только внутритканевое облучение, то рекомендуемые дозы в режимах LDR/PDR составляют 45—50 Гр за 96 ч или 32 Гр в режиме HDR, их подводят в 8 фракций в течение 4 дней [45; 87].

При оценке эффективности внутритканевой лучевой терапии представляется логичным учитывать не только частоту рецидивов, но и косметический эффект лечения. Он, как правило, зависит от появления лучевых телеангиэктазий, которые определяются дозой, подводимой к коже, и от развития деформации молочной железы вследствие фиброза, который определяется как поглощенной дозой, так и объемом облучения.

В табл. 1 приведена частота развития местных рецидивов после дистанционного и внутритканевого локального облучения ложа опухоли. В большинстве исследований, таких, как ретроспективный анализ, выполненный С. М. Mansfield и соавт. (1995) [49] и J. Hammer и соавт. (1998) [38], рандомизированное исследование, проведенное А. Fourquet и соавт. (1995) [27], выявлено уменьшение числа рецидивов при использовании внутритканевого облучения в качестве буста. Е. Touboul и соавт. (1995) [75] обнаружили статистически незначимое различие по частоте рецидивирования в течение 10 лет, которая составила 8,1% при внутритканевом облучении и 13,5% —

Таблица 1

Сравнительная частота развития местных рецидивов после дистанционного и внутритканевого буст-облучения (E. Van Limbergen и соавт., 2002 [81])^a

Авторы	Стадия	Число больных	Частота рецидивов, %		p
			дистанционный буст	внутритканевый буст	
Органосохраняющая операция + дистанционная лучевая терапия					
C. M. Mansfield и соавт., 1995 [49]	T1—2	1070	18 (10)	12 (10)	< 0,05
E. Touboul и соавт., 1995 [75]	T1	329	8,1 (5)	5,5 (5)	0,32
	T2		15,5 (10)	8,1 (10)	
J. Hammer и соавт., 1998 [38]	T1—2	420	8,2 (10)	4,3 (10)	< 0,04
C. Polgar и соавт., 2001 [64]	T1—2	207	5,8 (4,5)	7,7 (4,5)	0,69
Дистанционная лучевая терапия (хирургическое лечение не проводилось)					
A. Fourquet и соавт., 1995 [27]	T2	255	30 (5)	16 (5)	< 0,03
	> 3 см		39 (8)	24 (8)	

^a В скобках указана длительность наблюдения в годах.

при использовании дистанционного буста электронами ($p = 0,32$). Однако обе группы были не строго сопоставимы, пациентки с внутритканевым облучением были моложе (91% моложе 50 лет против 70% моложе 50 лет в группе дистанционного буста электронами) и реже подвергались квадрантэктомии.

Не менее важной является мощность дозы буста по данным J. J. Mazeron и соавт. (1991) [52], которые доложили о значительном влиянии мощности дозы на частоту рецидивирования. В проведенном ими исследовании с использованием в качестве буста внутритканевого облучения дозы низкой мощности 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 84% при мощности дозы более 50 сГр/ч и 74% — при более низких дозах. Авторы рекомендовали использовать мощность дозы 60 сГр/ч для максимального снижения частоты рецидивирования. S. M. Deore и соавт. (1993) [21] доложили о 289 случаях РМЖ и обнаружили значительное увеличение частоты развития рецидивов при низкой мощности дозы (менее 30 сГр/ч) — 24% против 5—9% при более высокой мощности дозы, вплоть до 160 сГр/ч ($p < 0,05$). Они также наблюдали значительно более высокую частоту развития осложнений и худший косметический эффект при мощности дозы более 100 сГр/ч ($p < 0,05$). Мощность дозы 60—80 сГр/ч авторы предлагают как вероятно оптимальную для внутритканевого буста низкой и пульсирующей мощности дозы.

Теоретически для глубоко локализованных опухолей внутритканевое облучение может иметь потенциальное преимущество по степени конформности облучения, приводить к уменьшению облучаемого объема без поте-

ри качества облучения и уменьшению доз, подводимых к коже, по сравнению с дистанционным бустом.

Результаты анализа облученных объемов в исследовании EORTC (неопубликованные данные 1995 г.) и в других исследованиях свидетельствуют о действительном уменьшении объема облучения в 3 раза у пациенток, получивших внутритканевый буст, по сравнению с теми, у кого применялся дистанционный буст [37; 38]. Несмотря на уменьшение облучаемого объема, частота развития местных рецидивов не возросла [20; 37; 38].

Данные, полученные в ранних исследованиях по оценке косметического результата после внутритканевого буста, такие, как использование иридиевых имплантов в США, были обескураживающими (табл. 2).

В 1983 г. G. R. Ray и V. J. Fish [66] доложили о первом опыте применения внутритканевого облучения у 23 пациенток и сравнили с косметическим результатом у 107 пациенток, которым была проведена дистанционная лучевая терапия. Менее удовлетворительный результат при использовании внутритканевого буста может быть объяснен тем, что уровень технического осуществления лечения был не оптимальным и коррекция расстояния от источника до кожи не соблюдалась тем способом, который был предложен позже для улучшения косметического эффекта [80]. В 1986 г. B. Fowble доложил [29] о менее удовлетворительном косметическом результате при внутритканевом облучении, но при этом отмечалось выраженное различие между группами по длительности наблюдения (только 29 мес при облучении электронами по сравнению с 54 мес при облучении Ir в виде внутритканевого буста). Было сделано предположение, что для

Таблица 2

Частота достижения отличного и хорошего косметического эффекта при внутритканевом и дистанционном бусте (E. Van Limbergen и соавт., 2002 [81])

Авторы	Число боль- ных	Длительность наблюдения	ДЛТ электро- нами, Гр	Косметический эффект				p
				дистанционный буст		внутритканевый буст		
				доза, Гр	%	доза, Гр	%	
Операция + ДЛТ								
G. R. Ray, V. J. Fish, 1983 [66]	130	2 (0,5—5) года	45—50	15—25	97	15—5 (LDR)	74	—
B. Fowble и соавт., 1986 [29]		29 мес ДЛТ 4 мес ¹⁹² Ir	—	—	6	—	8	—
I. A. Olivotto и соавт. 1989 [57]	497	3 года	—	—	5	—	8	< 0,03
R. Sarin и соавт., 1993 [69]	289	3,5 (0,3—1) года	45	15—20 (8—11 МэВ)	40	15—20 (LDR)	81	< 0,004
E. Touboul и соавт., 1995 [75]	329	2,5—11 лет	45—50	15 (9—12 МэВ)	83	—	62	<0,001
C. Perez и соавт., 1996 [59]	701	5,6 (4—24) года	48—50	10—20 (9—12 МэВ)	81	10—20 (LDR)	75	—
D. Wazer и соавт., 1997 [88]	517	5 (1—11) лет	50	20	68	20 (LDR)	90	0,001
D. E. Hammer и соавт., 1998 [38]	420	5 лет	50	10,8	70	10 (HDR)	88	< 0,001
ДЛТ (хирургическое лечение не проводилось)								
A. Fourquet и соавт., 1995 [27]	255	3—7,3 года	57,6	20 (⁶⁰ Co)	75	20 (LDR)	71	0,6

ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

того, чтобы оценить поздние эффекты облучения в отношении деформации молочной железы [79] и повреждения кожи [76], продолжительность наблюдения должна составлять по меньшей мере 36 мес.

I. A. Olivotto и соавт. (1989) [57], докладывая о раннем Гарвардском опыте, отметил значительно худший результат при использовании внутритканевого буста (отличный эффект в 58% случаев), чем при дистанционном бусте электронами или в отсутствие буста (отличный эффект в 85% случаев, $p < 0,03$). Это может быть связано с тем, что облучаемый объем и подведенная доза были значительно больше в группе больных, у которых использовался внутритканевый буст.

A. Fourquet (1995) [27] и C. A. Perez (1996) [59] не обнаружили значительных различий, в то время как E. Touboul и соавт. (1995) [75] получили менее благоприятный результат при использовании внутритканевого буста. Однако в их исследовании пациенткам, получившим внутритканевый буст, проводили дистанционную лучевую терапию на молочную железу, используя ⁶⁰Co, в то время как пациенткам с бустом электронами проводили дистанционную лучевую терапию на молочную железу, используя линейные ускорители 4—6 МВ, которые обеспечивают более высокую однородность дозы и меньшие дозы на кожу.

R. Sarin и соавт. (1993) [69], D. E. Wazer и соавт. (1997) [88] и J. Hammer и соавт. (1998) [38] выявили лучший результат при использовании внутритканевого буста, при этом отмечалась меньшая частота развития фиброза и телеангиэктазий на коже.

Многие авторы обнаружили зависимость косметического эффекта от величины облучаемого буст-объема [17; 53; 57]. Амстердамская группа ученых пришла к выводу, что каждое удвоение объема (начиная с 50 см³) уменьшает толерантную дозу, приводящую к развитию выраженного фиброза, на 11% [17]. В исследованиях Graz-Linz (1994, 1998) [37; 38] значительное уменьшение частоты развития фиброза (с 29% при бусте электронами до 17% при внутритканевом) было связано с трехкратным снижением объема облучения (с 70—130 мл при облучении электронами до 21—64 мл при внутритканевом). Более того, также значительно снизилась частота развития лучевых телеангиэктазий (с 28% при облучении электронами до 9% для внутритканевого), что привело к хорошим и отличным результатам у 88% больных при внутритканевом бусте и у 70% при бусте электронами ($p < 0,001$).

Косметический эффект зависит не только от величины облучаемого объема, но и от глубины его расположения в тканях молочной железы. Глубина расположения

определяет при подведении дистанционного буста выбор энергии электронов в сторону ее повышения, что приводит к увеличению кожных доз. Для облучаемого объема, располагающегося глубже 28 мм от эпидермиса, необходимо использовать электроны с энергией более 9 МэВ. О неудовлетворительном косметическом эффекте, обусловленном бустом высокоэнергетическими электронами (12 МэВ и более), уже сообщали в 1983 г. G. R. Ray и V. J. Fish [66]. В Guys Hospital случаи поздних кожных телеангиэктазий наблюдались только у пациенток, которые получили кожную дозу, превышающую 50 Гр [34]. Другие авторы выявили нарастание втяжения соска на 1 мм в среднем на каждый грей, подведенный сверх 50 Гр [79].

Использование внутритканевого буста при облучении глубоко расположенных объемов значительно уменьшает кожные дозы по сравнению с дистанционным бустом [82], что привело в исследовании к уменьшению числа случаев телеангиэктазий с 51 до 4,6% при очаговой дозе 15 Гр [78].

Заключая обзор, можно сделать вывод об эффективности внутритканевого облучения при РМЖ, которое больше всего проявляется в контроле за уровнем местного рецидивирования и в хорошем косметическом эффекте.

ЛИТЕРАТУРА

- Андросов Н. С., Нечушкин М. И. Внутритканевая лучевая терапия в комплексном лечении злокачественных опухолей / Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. — Ростов-на-Дону, 1995. — С. 85—86.
- Баженова А. П., Островцев Д. Л., Хаханашвили Г. Н. История хирургии рака молочной железы // Хирургия. — 1985. — №3. — С. 124—131.
- Замятин О. А. Лучевая терапия больных раком слизистой полости рта и губы: Дис ... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 255 с.
- Козлова А. В. Лучевая терапия больных с запущенными формами злокачественных новообразований: Дис ... д-ра мед. наук. — М., 1951. — 218 с.
- Летягин В. П. Современные подходы к лечению рака молочной железы // Вопр. онкол. — 1985. — № 8. — С. 108—110.
- Моисеев В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Практ. онкол. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 6—14.
- Нечушкин М. И. Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохирургических методик: Дис ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 286 с.
- Павлов А. С., Даценко В. С. Роль лучевой терапии при хирургическом лечении рака молочной железы // Вопр. онкол. — 1987. — № 3. — С. 40—45.
- Семиглазов В. Ф., Мерабишвили В. М. Современные тенденции в лечении больных раком молочной железы // Вопр. онкол. — 1982. — № 6. — С. 3—8.
- Суццихина М. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии злокачественных новообразований: Дис... канд. биол. наук. — М., 1995. — 235 с.
- Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2001. — 296 с.
- Янишевский Ф. Д. Отдаленные результаты внутритканевой радиовой терапии рака молочной железы // Вопр. онкол. — 1959. — № 2. — С. 548—552.
- Яхонтов Н. Е. Внутритканевая гамма-терапия некоторых форм злокачественных опухолей: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — Горький, 1969. — 24 с.
- Arriagada R., Le M. G., Guinebreiere J. M. et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 11. — P. 1617—1622.
- Ash D. Modern interstitial brachytherapy // Programme and Abstracts. Rontgen Centenary Congress 1995. — Birmingham, 12—16 June 1995. — P. 191.
- Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M. et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, N 19. — P. 1378—1387.
- Borger J. H., Kemperman H., Smitt H. S. et al. Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — Vol. 30, N 5. — P. 1073—1081.
- Calitchi E., Omezguine Y., Feuillade F. et al. External irradiation prior to conservative surgery for breast cancer treatment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1991. — Vol. 21. — P. 325—329.
- Clark R. M., Wilkinson R. H., Miceli P. N. et al. Breast cancer: experiences with conservative therapy // Am. J. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 10. — P. 461—468.
- Collette L., Fourquet A., Horiot J. C. et al. Impact of a boost of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC «Boost versus no boost» trial // Radioth. Oncol. — 2000. — Vol. 56, Suppl. 1. — Abstract 168.
- Deore S. M., Sarin R., Dingshaw K., Shrivastava S. K. Influence of dose rate and dose per fraction on clinical outcome of breast cancer treated by external beam irradiation plus iridium-192 implants. Analysis of 289 cases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 26. — P. 601—606.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of randomized trials // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1444—1455.
- Elkhuizen P. H., van de Vijver M. J., Hermans J. et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 40, N 4. — P. 859—867.
- Fisher B., Jeong J. H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347, N 8. — P. 567—575.
- Fisher B., Bauer M., Margolese R. et al. Five-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 665—673.
- Fisher B., Fisher E. Biologic aspects of cancer-cell spread // Proceedings of the Fifth National Cancer Conference. — Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. — P. 105—122.
- Fourquet A., Campana F., Mosseri V. et al. Iridium 192 versus cobalt 60 boost in 3—7 cm breast cancer treated by irradiation alone: final results of a randomized trial // Rad. Onc. — 1995. — Vol. 34. — P. 114—120.
- Fourquet A., Campana F., Zafrani B. et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 17, N 4. — P. 719—725.
- Fowble B., Solin L. J., Martz K. L. et al. The influence of the type of boost (electrons vs. implant) on local control and cosmesis in patients with stages I and II breast cancer undergoing conservative surgery and radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1986. — Vol. 12. — Abstract 150.
- Fowler J. F., Van Limbergen E. Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources, if short half-times of repair are present in tissues // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol. 37. — P. 877—883.
- Fredriksson I., Liljegren G., Arnesson L. et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women // Eur. J. Cancer. — 2002. — Vol. 38, N 14. — P. 1860.
- Fritz P., Berns C., Anton H. W. et al. PDR brachytherapy with flexible implants for interstitial boost after breast-conserving surgery and external beam radiation therapy // Radiother. Oncol. — 1997. — Vol. 45, N 1. — P. 23—32.
- Gerbaulet A., Ash D., Meertens H. General Aspects / The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. — Leuven: ACCO, 2002. — P. 3—21.

34. *Habibollahi F., Mayles H. M., Mayles W. P. et al.* Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 14. — P. 291—296.
35. *Halsted W. S.* A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast // *Ann. Surg.* — 1898. — Vol. 28. — P. 557.
36. *Halsted W. S.* The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // *Johns Hopkins Hosp. Bull.* — 1895. — Vol. 4. — 297 p.
37. *Hammer J., Seewald D. H., Track C. et al.* Breast cancer: primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation // *Radiol.* — 1994. — Vol. 193, N 2. — P. 573—577.
38. *Hammer J., Track C., Seewald D. H. et al.* Breast Cancer: External beam radiotherapy and interstitial iridium implantation — 10-year clinical results // *EJC.* — 1998. — Vol. 34, Suppl. 1. — Abstract 32.
39. *Harrington K. J., Harrison M., Bayle P. et al.* Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 579—584.
40. *Holland R., Veling S. H., Mravunac M., Hendriks J.* Histologic multifocality of Tis, T1, T2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving therapy // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56. — P. 979—990.
41. *Kemperman H., Borger J., Hart A. et al.* Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31A, N 5. — P. 690—698.
42. *Keynes G.* The Radium treatment of cancer of the breast // *Brit. J. Surg.* — 1931. — Vol. 19. — P. 415—480.
43. *Krauss D. J., Kestin L. L., Mitchell C. et al.* Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 60, N 3. — P. 731—740.
44. *Kurtz J. M., Amalric R., Brandone H. et al.* Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63, N 10. — P. 1912—1917.
45. *Kuske R. R., Bolton J. S., Me Kinnon M. P. et al.* 6,5-year results of a prospective phase II trial of wide volume brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2, N0—1 breast cancer // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, Suppl. 1. — Abstract 2.
46. *Levendag P., Jansen P., Visser A., Kolkman-Deurloo I. K.* Modern interstitial brachytherapy: high dose rate // *Programme and Abstracts. Röntgen Centenary Congress 1995.* — Birmingham, 12—16 June 1995. — P. 191—192.
47. *Machtay M., Lanciano R., Hoffman J., Hanks G.* Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 30. — P. 43—48.
48. *Mangold C. A., Rijnders A., Georg D. et al.* Quality control in interstitial brachytherapy of the breast using pulsed dose rate: treatment planning and dose delivery with an Ir-192 afterloading system // *Radiother. Oncol.* — 2001. — Vol. 58. — P. 43—51.
49. *Mansfield C. M., Komarnicky L. T., Schwartz G. F. et al.* Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 2328—2336.
50. *Mazeron J. J.* Modern interstitial brachytherapy: low dose rate // *Programme and Abstracts. Röntgen Centenary Congress 1995.* — Birmingham, 12—16 June 1995. — P. 191.
51. *Mazeron J. J., Scalliet P., van Limbergen E., Lartigau E.* Radiobiology of Brachytherapy and the Dose-Rate Effect / *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* — Leuven: ACCO, 2002. — P. 93—121.
52. *Mazeron J. J., Simon J. M., Crook J. et al.* Influence of dose rates on local control of breast carcinoma treated by external beam irradiation plus iridium implant // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 1173—1177.
53. *Me Rae D., Rodgers J., Dritschilo A.* Dose-volume and complication in interstitial implants for breast carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13. — P. 525—529.
54. *Meertens H., Briot E.* Radiophysics / *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* — Leuven: ACCO, 2002. — P. 22—83.
55. *Morris A. D., Morris R. D., Wilson J. F. et al.* Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival // *Cancer J. Sci. Am.* — 1997. — Vol. 3. — P. 6—12.
56. *Nobler M. P., Venet L.* Prognostic factors in patients undergoing curative irradiation for breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1985. — Vol. 11. — P. 1323—1331.
57. *Olivetto I. A., Rose M. A., Osteen R. T. et al.* Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 17. — P. 747—753.
58. *Perera F., Chisela F., Engel J. et al.* Method of localisation and implantation of the lumpectomy cavity for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 4959—4966.
59. *Perez C. A., Taylor M. E., Halverson K. et al.* Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast; A non-randomized comparison // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 995—1007.
60. *Pezner R. D., Wagman L. D., Ben-Ezra J., Odoin-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. — Vol. 32. — P. 261.
61. *Pierquin B., Dutreix A., Paine C. et al.* The Paris System in interstitial radiation therapy // *Acta Radiol. Oncol.* — 1978. — Vol. 17. — P. 33—47.
62. *Pierquin B., Huart J., Raynal M. et al.* Conservative treatment for breast cancer: long term results (15 years) // *Radiother. Oncol.* — 1991. — Vol. 20. — P. 16—23.
63. *Polgar C., Major T., Somogyi A. et al.* Sole brachytherapy after breast conserving surgery: 4-years results of a pilot study and initial findings of a randomized. Phase III trial // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, Suppl. 1. — Abstract 31.
64. *Polgar C., Orosz Z., Fodor J. et al.* The effect of high-dose rate brachytherapy and electron boost on local control and side effects after breast conserving surgery: first results of the randomized Budapest breast boost trial (Abstract) // *Radiother. Oncol.* — 2001. — Vol. 60, Suppl. 1. — P. 10—27.
65. *Potter R., van Limbergen E., Wambersie A.* Reporting in Brachytherapy: Dose and Volume Specification / *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* — Leuven: ACCO, 2002. — P. 152—215.
66. *Ray G. R., Fish V. J.* Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the female breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1983. — Vol. 9. — P. 813—818.
67. *Recht A., Silver B., Schnitt S. et al.* Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer I. Classification, frequency and salvage // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1985. — Vol. 11. — P. 1271—1276.
68. *Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomised clinical trial in Lyons, France // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 963.
69. *Sarin R., Dinshaw K. A., Shrivastava S. K. et al.* Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 285—292.
70. *Schnitt S. J., Connolly J. L., Harris V. R. et al.* Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53. — P. 1049—1057.
71. *Sedlmayer F., Rahim H., Kogelnik H. et al.* Quality assurance in breast cancer brachytherapy: Geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 1133—1139.
72. *Soini L. J.* A practical technique for the localisation of the tumor volume in definitive irradiation of the breast // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1985. — Vol. 11. — P. 1215—1220.
73. *Straus K., Lichter A., Lippman M. et al.* Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 1992. — Vol. 11. — P. 27—32.
74. *Tessier E., Hüry M., Lagrange J. L. et al.* Boost in conservative treatment: 6 years results of a randomized trial // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1998. — Vol. 50, N 3. — P. 245.
75. *Touboul E., Belkacemi Y., Lefranc J. P. et al.* Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy // *Radiother. Oncol.* — 1995. — Vol. 34, N 2. — P. 105—113.

76. Turesson I., Notter G. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction (I + II) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1984. — Vol. 10. — P. 593—606.

77. Van Dongen J. A., Voogd A. C., Fentiman I. S. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial // *J. Nat. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, N 14. — P. 1143—1150.

78. Van Limbergen E., Pescova-Georg P. The source-skin distance measuring bridge (SSMB) reduces indeed skin teleangiectasia after interstitial boost in breast conserving therapy (BCT) for breast cancer: 15 years of clinical experience // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, Suppl. 1. — P. 32.

79. Van Limbergen E., Rijnders A., Van der Schueren E. et al. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results // *Radiother. Oncol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 253—267.

80. Van Limbergen E., Briot E., Drijckoningen M. The skin-source measuring bridge. A method to avoid radiation teleangiectasia in the skin after interstitial implants for breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 18. — P. 1239—1244.

81. Van Limbergen E., Mazeron J. J. Breast Cancer / The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. — Leuven: ACCO, 2002. — P. 435—454.

82. Van Limbergen E., Reynnders A., Van den Bogaert W. The useful boost range concept judges the ballistic selectivity of electron beams versus brachytherapy in the boost techniques of breast conserving therapy // *Eur. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 34, Suppl. 5. — P. 57.

83. Van Limbergen E., Van den Bogaert W., van der Schueren E. et al. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control // *Radiother. Oncol.* — 1987. — Vol. 8. — P. 1—9.

84. Veronesi U., Banfi A., Del Vecio M. et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long-term results // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1986. — Vol. 22. — P. 1985—1989.

85. 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. — Vol. 347. — P. 1227—1232.

86. Veronesi U., Voltterani F., Luini A. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer // *Eur. J. Cancer.* — 1990. — Vol. 26, N 6. — P. 671—673.

87. Vicini F., Kini V. R., Chen P. Brachytherapy of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy // *J. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 70. — P. 30—40.

88. Wazer D. E., Kramer B., Schmid C. et al. Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 39, N 2. — P. 381—393.

Поступила 20.02.2007

V. A. Uymanov, M. I. Nechushkin, I. A. Gladilina, A. A. Parokonnaya
**BRACHYTHERAPY AS A COMPONENT OF BREAST-PRESERVING
 TREATMENT FOR EARLY BREAST CANCER**

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

The purpose of this study was to analyze the literature on brachytherapy using rigid implants in breast cancer patients. The paper describes brachytherapy background, indications and contraindications, role in multimodality treatment for breast cancer, technical particulars with the aim to achieve optimal cosmetic effect depending on clinical setting. Results of brachytherapy and external beam irradiation as boost for principal external beam radiotherapy are described.

Key words: breast cancer, brachytherapy, interstitial irradiation, radiotherapy, rigid implants.