

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов

медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования
«Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет»,
кафедра онкологии, детской
онкологии и лучевой
терапии
(Санкт-Петербург, Россия)

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава^{1,2}, Л.А. Гор¹, Ш.Б. Баховадинова¹, М.А. Моногарова¹,
М.Г. Курбанова¹, А.О. Дамения¹, А.М. Хабичева¹, Ц.С. Джукаева¹,
М.К. Борисов¹, А.С. Журов¹, В.М. Моисеенко¹

POSSIBILITIES OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

Е.М. Бит-Сава^{1,2}

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры онкологии, детской
онкологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава
РФ; заведующая онкологического
хирургических методов лечения
(молочной железы) отделения ГБУЗ
«Санкт-Петербургский клиниче-
ский научно-практический центр
специализированных видов меди-
цинской помощи (онкологический)»,
197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, Ленинградская ул.,
д. 68А, лит. А.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.

Л.А. Гор¹

Врач-онколог онкологического
хирургических методов лечения
(молочной железы) отделения ГБУЗ
«Санкт-Петербургский клиниче-
ский научно-практический центр
специализированных видов меди-
цинской помощи (онкологический)»,
197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, Ленинградская ул.,
д. 68А, лит. А.
ORCID: 0000-0001-6404-4051.

Ш.Б. Баховадинова¹

Врач-онколог амбулаторно-
консультативного отделения.

М.А. Моногарова¹

Врач-онколог онкологического
хирургических методов лечения
(молочной железы).
ORCID: 0000-0003-0324-6578.

М.Г. Курбанова¹

Врач-онколог онкологического
хирургических методов лечения
(молочной железы).
ORCID: 0000-0002-9859-6724.

А.О. Дамения¹

Кандидат медицинских наук, врач-
онколог онкологического хирургических
методов лечения (молочной железы).
ORCID: 0000-0001-9985-509X.

А.М. Хабичева¹

Врач-онколог онкологического хирургиче-
ских методов лечения (молочной железы).

Ц.С. Джукаева¹

Врач-онколог онкологического хирургиче-
ских методов лечения (молочной железы).

М.К. Борисов¹

Врач-онколог онкологического хирургиче-
ских методов лечения (молочной железы).

А.С. Журов¹

Врач-онколог онкологического хирургиче-
ских методов лечения (молочной железы).

В.М. Моисеенко¹

Доктор медицинских наук, профессор,
директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской
помощи (онкологический)».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.

Е.М. Bit-Sava^{1,2}

Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department of Oncology,
pediatric Oncology and radiation therapy
OF the Russian Federation Ministry of health,
head of the oncological surgical methods of
treatment (breast) Department of the state
medical Institution
«Saint Petersburg clinical research
and practice center for specialized types
of medical care
(oncological)»,
197758, Saint Petersburg, p. Pesochny,
Leningradskaya str., 68A, lit. A.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.

L.A. Gor¹

Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast) of the Department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)», 197758, Saint Petersburg, village Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

S.B. Bakbovadinova¹

Oncologist of the outpatient advisory.

M.A. Monogarova¹

Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).
ORCID: 0000-0003-0324-6578.

M.G. Kurbanova¹

Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).
ORCID: 0000-0002-9859-6724.

A.O. Damenia¹

Candidate of Medical Sciences, oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).
ORCID: 0000-0001-9985-509X.

A.M. Khabicheva¹

Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).

T.S. Dzbukaeva¹

Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).

K.B. Mikhail¹

Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).

A.S. Zburrov¹

Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).

V.M. Moiseenko¹

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.

Благодаря успехам неoadъювантной системной терапии и современным подходам к хирургическому лечению рака молочной железы, доля органосохраняющих операций значительно увеличилась. Лучевая терапия позволяет снизить риск местного рецидива рака молочной железы после сохранения молочной железы, но влечет за собой нежелательные последствия воздействия на окружающие ткани. Популярность и низкая частота побочных эффектов ускоренного частичного облучения позволяет рассматривать в ряде случаев его в качестве альтернативы традиционному дистанционному облучению у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, комбинированное лечение рака, органосохраняющие операции.

Due to the success of neoadjuvant systemic therapy and modern approaches to the surgical treatment of breast cancer, the proportion of organ-preserving operations has increased significantly. Radiation therapy reduces the risk of local recurrence of breast cancer after breast preservation, but entails undesirable consequences of exposure to surrounding tissues. The popularity and low frequency of side effects of accelerated partial irradiation allows us to consider it in some cases as an alternative to traditional remote irradiation in breast cancer patients.

Key words: breast cancer; intraoperative radiotherapy, multimodal treatment, organ-preserving surgery.

По-прежнему послеоперационная лучевая терапия является неотъемлемым компонентом комбинированного лечения, снижая риск местного рецидива, у больных раком молочной железы (РМЖ) после органосохраняющей операции (ОСО) [1]. Целью лучевой терапии является избирательное уничтожение остаточных опухолевых клеток без повреждения здоровых тканей. В то время как усовершенствованные схемы лечения стали более безопасными благодаря тщательному планированию объема облучения с использованием компьютерной томографии (КТ), все же окружающие ткани получают значительную дозу облучения [2]. Результаты многих клинических исследований показали, что около 90% местных рецидивов после органосохраняющего лечения РМЖ возникают в том же квадранте, где ранее локализовалась первичная опухоль (индексный квадрант) [3]. Возникает закономерный вопрос – необходимо ли облучать всю молочную железу, после

органосохраняющей операции, либо достаточно облучения только индексного квадранта молочной железы?

Впервые близкофокусная лучевая терапия была использована в 1995 году для лечения одиночных метастазов в головной мозг. В данное исследование вошло 11 пациентов, у 10 из которых удалось добиться адекватного локального контроля опухоли [5]. В последствии близкофокусная радиотерапия была применена при лечении РМЖ в Университетском колледже Лондона, где была разработана техника TARGIT Джаянтом С. Вайдья и Майклом Баумом вместе с Джеффри С. Тобиасом в 1998 году [4].

На сегодняшний день доступно несколько методов ускоренного частичного облучения молочной железы (УЧОМЖ): лучевая терапия на основе линейного ускорителя (IMRT); мультикатетерная интерстициальная брахитерапия; баллонное УЧОМЖ с использованием аппликатора для брахитерапии MammoSite™

(Hologic, Inc., MA, США); модифицированная форма брахитерапии под названием Xofig Brachytherapy TM (Xofig, Inc., Калифорния, США); интраоперационная лучевая терапия с использованием электронного мобильного линейного ускорителя (ИОЭЛТ, Mobetron, Novac-7); методика направленной интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) с использованием INTRABEAM (Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Германия) [5].

На сегодняшний день одним из наиболее крупных исследований, низко оценивших эффективность ИОЛТ в общей популяции по сравнению с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) остается TARGIT-A: рандомизированное контролируемое исследование 3-й фазы, которое было начато в 2000 году. В данное исследование были включены пациенты старше 45 лет, с гистологически верифицированным инвазивным протоковым раком после ОСО, с последующим облучением всей молочной железы в течение нескольких недель или с использованием однократной дозы ИОЛТ. В работе использовался INTRABEAM – мобильный миниатюрный рентгеновский генератор с питанием 12 В. Ускоренные электроны ударяют о золотую мишень на кончике дрейфовой трубки длиной 10 см диаметром 3 мм, что приводит к испусканию низкоэнергетического рентгеновского излучения (50 кВ) при изотропном распределении дозы вокруг острия. С помощью сферических аппликаторов облучаемую ткань держат на фиксированном расстоянии от источника, чтобы обеспечить более равномерное распределение дозы. Кончик трубки расположен точно в эпицентре сферического полимерного аппликатора, размер которого выбирается так, чтобы он соответствовал размерам иссеченных тканей после секторальной резекции молочной железы. Используя этот метод, ложе опухоли облучают до биологически эффективной дозы (20 Гр на ткань, контактирующую с аппликатором), которая быстро затухает на расстоянии нескольких сантиметров. В результате окружающие здоровые ткани подвергаются минимальному облучению, а устройство можно использовать в обычной операционной [5]. В исследовании был задействован 3451 пациент из 33 центров в 11 странах. 1721 (49,87%) были рандомизированы в группу ИОЛТ и 1730 (50,13%) – в группу ДЛТ. 15,2% пациенток из группы ИОЛТ с плохими прогностическими факторами также получали ДЛТ, после интраоперационного облучения ложа опухоли. Дополнительная ДЛТ была рекомендована, когда окончательный гистологический ответ включал один из признаков: отступ от края резекции менее 1 мм, обширный внутрипротоковый компонент или инвазивный дольковый рак. Первичной конечной точкой исследования был местный рецидив. Риск локальных рецидивов в сохраненной молочной железе и рецидивов в других квадрантах для пациентов, которые получили ИОЛТ, составляли 3,3% и 4,9% соответственно, по сравнению с 1,3% и

4,4% в группе ДЛТ. Вся когорта из 3451 пациента имела средний период наблюдения 2 года и 5 месяцев, у 2020 пациентов средний период наблюдения составлял 4 года, а у 1222 пациентов средний период наблюдения составлял 5 лет. Пятилетний риск местного рецидива в группе ИОЛТ составил 3,3% (95% ДИ 2,1–5,1), в группе ДЛТ – 1,3% (0,7–2,5), ($p=0,042$). Смертность от РМЖ была примерно одинаковой в двух группах: 2,6% (1,5–4,3) для ИОЛТ против 1,9% (1,1–3,2) для ДЛТ ($p=0,66$). Радиационно-индуцированная токсичность 3 степени была ниже в группе ИОЛТ, там же несколько выше регистрировалась частота послеоперационных сером.

Еще один метод ИОЛТ – применение электронов на мобильных или стандартных линейных ускорителях была оценена в крупном рандомизированном проспективном исследовании ELIOT. Метод электронной ИОЛТ (ИОЭЛТ) разработан в Европейском институте онкологии (Милан, Италия): ложе опухоли облучается за один сеанс линейным ускорителем Novac 7 или Liac. В предварительном исследовании Veronesi et al., пациентам подводили дозы 10, 15, 17, 19 и 21 Гр. Авторы подсчитали, что однократная доза 20–22 Гр эквивалентна 60 Гр, доставленной в 30 фракциях по 2 Гр, что является общепринятым методом лечения после органосохраняющих операций [6]. В исследовании ELIOT было включено 1305 пациентов в возрасте от 48 до 75 лет с опухолями диаметром до 2,5 см. 654 пациентам была назначена ДЛТ, 651 пациенту была проведена ИОЭЛТ. 35 случаев (4,4%) ипсилатеральных рецидивов наблюдались в группе ИОЭЛТ по сравнению с 4 случаями (0,4%) в группе ДЛТ. Характеристики, которые коррелировали с наивысшей частотой рецидивов (более 10%), были следующими: размер опухоли >2 см, наличие 4 или более метастатических лимфатических узлов, низкодифференцированная опухоль (G3), трижды негативный РМЖ. Стоит отметить, что у пациентов с опухолями люминального А подтипа были результаты, сходные с таковыми у пациентов из группы ДЛТ. Группа ИОЭЛТ также продемонстрировала более высокую частоту истинного локального рецидива (21 случай, 2,5%) через 5 лет, чем среди больных, подтвердившихся ДЛТ (4 случая, 0,4%). Общая 5-летняя выживаемость была одинаковой в группах ИОЭЛТ и ДЛТ (96,8% и 96,9% соответственно) [6].

TARGIT-E – проспективное исследование II фазы, в котором была оценена эффективность ИОЛТ у пожилых пациентов с ранним раком молочной железы. В данное исследование включены пациенты в возрасте ≥ 70 лет, с диагнозом рак молочной железы (cT1, cN0, cM0, инвазивная карцинома). После органосохраняющей операции к опухолевому ложу была подведена однократная доза 20 Гр с помощью установки Intrabeam. Дополнительная послеоперационная ДЛТ (46–50 Гр) применялась при наличии факторов риска: размер опухоли >2 см, край резекции менее 1 мм,

лимфоваскулярная инвазия, позитивные лимфатические узлы, мультифокальность/ мультицентричность опухоли, обширный внутритротоковый компонент. Системная терапия применялась в соответствии с международными стандартами и руководствами. Первичной конечной точкой была частота местных рецидивов. Прекращение испытания было сочтено необходимым, если локальные показатели рецидивов превышают 3/4/6% через 2,5/5/7,5 лет.

В исследование было включено 475 пациентов, 347 (73,1%) получали только ИОЛТ, 99 (10,8%) ИОЛТ плюс ДЛТ, 22 (4,6%) только ДЛТ и 7 (1,5%) только хирургическое вмешательство без последующей адъювантной терапии. После периода наблюдения 3,25 года выявлено четыре ипсилатеральных рецидива. В результате местная безрецидивная выживаемость составила 99,8% через 2,5 года и 98,5% через 5 лет [7]. Результаты TARGIT-E демонстрируют, что применение ИОЛТ сопоставимо по результатам безрецидивной выживаемости в группе больных без факторов риска местного рецидива с ДЛТ, в отсутствие нежелательных последствий от последней.

В исследовании НЮВ (Hypofractionated Whole-Breast Irradiation) оценивается гипофракционированное облучение молочной железы, которому предшествовала интраоперационная лучевая терапия электронами на линейных ускорителях (ИОЭЛТ) [8]. В TARGIT-Boost результаты ИОЛТ и последующей ДЛТ сравнивались с данными обычного курса ДЛТ с прицельным облучением ложа опухоли (ДЛТ-Boost), особенно у женщин с высоким риском местного рецидива [9].

Важным преимуществом ИОЛТ является низкая частота развития лучевого фиброза, сопряженного с последующей деформацией молочной железы. В работе Keshtgar M.R. и соавт. данный вывод был сделан с использованием объективной оценки эстетического результата. Выполнялись фронтальные цифровые фотографии в начале исследования (до ИОЛТ или ДЛТ) и каждый последующий год на протяжении 5 лет. Фотографии анализировались с помощью специализированного программного приложения, позволяющего высчитывать суммарный балл (отлично, хорошо, удовлетворительно, плохо) на основе симметрии, цвета и наличия рубцов. Исход «отлично» или «хорошо» были статистически достоверно выше у пациентов в группе ИОЛТ по сравнению с группой ДЛТ в первый и второй года наблюдения (2,07 и 2,11) [10, 16]. Тем не менее ряд исследований продемонстрировали сходные косметические результаты после получения гипофракционированной лучевой терапии всей груди, ДЛТ, ИОЛТ или комбинированной лучевой терапии ДЛТ/ ИОЛТ на основе фотографической оценки. Три проспективных клинических исследования: KOSIMA, TARGIT-A и TARGIT-E использовались для сбора фотографических данных после операции и через 2 года после окончания лучевой терапии. Субъективная

оценка производилась 3 группами наблюдателей: 4 онколога-радиолога, 2 хирурга и 3 немедицинских наблюдателя, используя Гарвардскую шкалу. Объективная оценка проводилась путем определения процента втяжения или деформации молочной железы. Спустя 2 года после ЛТ не наблюдалось существенной разницы между группами лечения, ни субъективно ($p=0,546$), ни объективно ($p=0,883$). Не наблюдалось значительных различий в отношении возраста ($p=0,4471$), наличия вредных привычек (курения) ($p=0,8061$), ИМТ ($p=0,7012$), адъювантной химиотерапии ($p=0,5060$), адъювантной гормональной терапии ($p=0,1358$) или объема операции на подмышечных лимфоузлах ($p=0,8171$). Значительно лучший косметический результат наблюдался при верхнем наружном расположении опухоли по сравнению с другими квадрантами ($p<0$) [11].

Популярность пластической хирургии за последние десятилетия приводят нас к персонализированному хирургическому лечению РМЖ у женщин после аугментационной маммопластики, редукционной маммопластики и мастопексии. На текущий момент появляется все больше пациентов с РМЖ и аугментационной маммопластикой в анамнезе. В 2019 году опубликовано ретроспективное исследование, в которое включили 16 пациентов из центров группы TARGIT, отказавшиеся от удаления имплантатов после аугментационной маммопластики. В рамках исследования пациенты получили ИОЛТ с использованием аппарата Intrabeam в дозе 20 Гр на поверхности опухолевого ложа. В 15 случаях ИОЛТ была выполнена во время первичной операции по сохранению молочной железы, в 1 – повторная резекция.

Характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Срок наблюдения составил от 5 до 98 месяцев. У 14 пациентов был верифицирован инвазивный рак молочной железы. Двум пациентам был поставлен диагноз протоковой карциномы *in situ* (DCIS) (таблица 1). Осложнений, связанных с процедурой, не было, и ни одному из пациентов не потребовалось удаление имплантата. У одного пациента через 36 месяцев наблюдения был диагностирован местный рецидив не в индексном квадранте. У 15 из 16 пациентов рецидивов зарегистрировано не было [12].

ИОЛТ в будущем может использоваться не только при ОСО: Petit с соавт. провели ИОЭЛТ в дозе 16 Гр у 800 пациентов в ходе подкожной мастэктомии с целью снижения риска рецидива в сосково-ареолярном комплексе (САК). Среднее время наблюдения составляло 20 месяцев. После оперативного лечения и курса ИОЭЛТ САК полностью некротизировался в 35 случаях (3,5%), частично в 55 (5,5%) и был удален в 50 (5%). Средний показатель общего косметического результата пациентов по шкале от 0 (худший) до 10 (отличный) составил 8. Было зарегистрировано 13 случаев локальных рецидивов (1,6%) вне САК, что было отличным обнадеживающим результатом [13, 16].

ID	ER/PR/HER2	Grade	Sentinel nodes	Tumor size (mm)	Distance implant to tumor (mm)	EBRT after IORT	Age at time of surgery to IORT (years)	Time from augmentation	Implant position (months)	Implant type	Follow-up time
1	Post/pos/neg	2	pN1mi(sn)	9	5	No	52	4	Prepectoral	Silicone	62
2	Post/neg/neg	2	pN0(sn)	19	12	Yes	56	13	Prepectoral	Silicone	54
3	Post/pos/neg	3	pN0(sn)	0/8+	5		45	20	Subpectoral	Not reported	32
			DCIS								
4	Post/pos/neg	2	pN0(sn)	6	11	No	49	4	Prepectoral	Silicone	15
5	Post/pos/neg	3	pN0(sn)	7	1		50	3	Prepectoral	Silicone	14
6	Post/pos/neg	1	pN0(sn)	5	15	No	49	16	Subpectoral	Saline	14
7	Post/pos/neg	2	pN0(sn)	7	Not reported	No	43	Unknown	Subpectoral	Saline	37
8	Post/pos/na	1	N/A	15	Not reported	No	55	Unknown	Subpectoral	Silicone	98
		(DCIS)									
9	Post/pos/neg	2	pN0(sn)	15	Not reported	No	75	2	Subpectoral	Silicone	25
10	Post/neg/neg	1	pN0(sn)	14	4	No	46	10	Prepectoral	Silicone	52
11	Post/pos/neg	2	pN0(sn)	9	1	No	63	20	Prepectoral	Saline	28
12	Post/pos/neg	2	pN0(sn)	7	5	No	49	25	Prepectoral	Silicone	18
13	Post/pos/neg	1	pN0(sn)	8	Not reported	No	57	Unknown	Subpectoral	Saline	5
14	Post/pos/neg	2	pN0(sn)	7	Not reported	No	60	10	Subpectoral	Saline	6
15	Post/pos/neg	2	pN0(sn)	17	Not reported	No	48	Unknown	Subpectoral	Saline	72
16	Post/pos/na	2	N/A	2	Not reported	No	47	6	Subpectoral	Silicone	84
		(DCIS)									

Yajuan Zheng с соавт. были опубликованы результаты проспективного исследования (2014–2017 гг.) по применению ИОЛТ (16 Гр) за САК с использованием установки Intrabeam у 41 больной РМЖ после подкожной мастэктомии и одновременной реконструктивно-пластической операции. В восьми случаях карциномы были в центральной части молочной железы. Частичный некроз САК произошел в трех случаях. Более 90% пациентов сообщили об отсутствии или плохой чувствительности САК после операции. При среднем сроке наблюдения 26 месяцев рецидивов или отдаленных метастазов выявлено не было. При патоморфологическом исследовании тканей за соском у двух пациентов была выявлена протоковая карцинома *in situ*, но в послеоперационном периоде, помимо ИОЛТ, не проводилось дополнительного лечения. За период наблюдения 24 месяцев не было зафиксировано ни одного местного рецидива и осложнений лучевой терапии: острых или хронических лучевых поражений легких, сердца и костного мозга [15].

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что исследования ELIOT и TARGIT продемонстрировали более высокую частоту местного рецидива по сравнению с ДЛТ, но без влияния на отдаленные результаты лечения. Пациенты из исследования TARGIT-A требуют дальнейшего наблюдения, прежде чем делать однозначные выводы о возможности применения на большей когорте. Результаты проспективного исследования TARGIT-E подтверждают эффективность использования ускоренной частичной радиотерапии молочной железы у пациентов из группы низкого

риска. Так же необходимо отметить удовлетворительные косметические результаты при дополнении хирургического лечения интраоперационной лучевой терапией у больных раком молочной железы с предшествующей аугментационной маммопластикой. Перспективна возможность использования интраоперационной лучевой терапии при планировании подкожной мастэктомии с немедленной реконструкцией.

Список сокращений:

РМЖ – рак молочной железы
 ОСО – органосохраняющие операции
 КТ – компьютерная томография
 УЧОМЖ – ускоренное частичное облучение молочной железы
 IMRT – лучевая терапия на основе линейного ускорителя
 ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия
 ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
 НЮВ – Hypofractionated Whole-Breast Irradiation
 ИОЭЛТ – интраоперационная лучевая терапия с использованием электронного мобильного линейного ускорителя
 DCIS – протоковой карциномы *in situ*
 САК – сосково-ареолярном комплексе

Список литературы

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials // *Lancet Lond. Engl.* – 2011. – Vol. 378. – № 9804. – P. 1707–1716.
2. *Smith B.D., et al.* Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 145–152.
3. *Kunkler L.H., et al.* Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 266–273.
4. *Vaidya Y., Wenz F., Bulsara M., Tobias J., Joseph D., Mobammed K., et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial // *The Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9917. – P. 602.
5. *Keshtgar M.* Targeted Intraoperative Radiotherapy in Oncology / *Keshtgar M., Pigott K., Wenz V.* – Springer. – 2016. – P. 2. – 1.2.
6. *Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P., Viale G., Rotmensz N., Sangalli C.* Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial // *The Lancet.* – 2013. – Vol. 14 (13). – P. 1269–77.
7. *Wenz F.* TARGIT E (elderly): Prospective phase II trial of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer // *BMC Cancer.* – Vol. 12. – P. 171.
8. *Reitsamer R., Fastner G., Kopp M., Sedlmayer F.* Abstract OT1-4-01: HIOB trial – Hypofractionated whole-breast irradiation preceded by intraoperative radiotherapy with electrons as anticipated boost.
9. *Sedlmayer F., Reitsamer R., Wenz F., Sperk E.* Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer // *Radiation Oncology.* – 2017. – Vol. 12, № 23.
10. *Keshtgar M.R.* Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial / *M.R. Keshtgar, N.R. Williams, M. Bulsara et al.* // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – № 140. – P. 519–525.
11. *Ellethy T., Welzel G., Sperk E., Ehmman M., Wenz F., Abo-Madyan Y.* Long-Term Cosmetic Outcome after Hypofractionated, Normofractionated, and Intraoperative Breast Radiation Therapy: A Photographic Evaluation Study // *International Journal of Radiation Oncology.* – Oct. 2017. – Vol. 99, № 2S. – E55-56.
12. *Kolberg H.-K., UHL V., Massarut S., Holmes D., Kolberg-Liedtke C., Whineray Kelly E., Lovey G. and Jayant S. Vaidya* Targeted Intraoperative Radiotherapy During Breast-conserving Surgery for Breast Cancer in Patients After Implant Augmentation // *Anticancer Research.* – Aug. 2019. – Vol. 39, № 8. – P. 4215–421.
13. *Petit J.Y., Veronesi U., Orecchia R., et al.* Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO) // *Breast Cancer Res Treat.* – 2009. – Vol. 117, № 2. – P. 333–8.
14. *Lingxiao P., Changsheng Y., Lun C., Wei T., Xiaoshen Z., Jin G., Rui W., Xigang Y., Weige T., Minghui W. & Wenbo Z.* Oncologic outcomes and radiation safety of nipple-sparing mastectomy with intraoperative radiotherapy for breast cancer // *Breast Cancer.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 618–627.
15. *Zheng Y., Zhong M., Ni Ch., Yuan H., Zhang J.* Radiotherapy and nipple-areolar complex necrosis after nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis // *Radiol. Med.* – 2017. – Vol. 122, № 3. – P. 171–178.
16. *Бит-Сава Е.М., Миллер А.В., Дамениа А.О., Моногарова М.А., Курбанова М.Г., Баховадинова Ш.Б., Ахмедов Р.М., Равкина М.С., Моисеенко В.М.* Интраоперационная лучевая терапия в лечении рака молочной железы (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина.* – 2019. – № 4 (73).

References

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* 2011; 378(9804): 1707-1716.
2. *Smith B.D., et al.* Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 2018; 8(3): 145-152.
3. *Kunkler L.H., et al.* Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 266-273.
4. *Vaidya Y., Wenz F., Bulsara M., Tobias J., Joseph D., Mobammed K., et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet* 2014; 383(9917): 602.
5. *Keshtgar M.* Targeted Intraoperative Radiotherapy in Oncology / *Keshtgar M., Pigott K., Wenz V.* Springer 2016: 2 – 1.2.
6. *Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P., Viale G., Rotmensz N., Sangalli C.* Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet.* 2013; 14(13): 1269-77.
7. *Wenz F.* TARGIT E (elderly): Prospective phase II trial of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer*; 12: 171.

8. *Reitsamer R., Fastner G., Kopp M., Sedlmayer F.* Abstract OT1-4-01: HIOB trial – Hypofractionated whole-breast irradiation preceded by intraoperative radiotherapy with electrons as anticipated boost. Doi: 10.1158/1538-7445.SABCS14-OT1-4-01 Published May 2015.

9. *Sedlmayer F., Reitsamer R., Wenz F., Sperk E.* Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation Oncology* 2017; 12(1): 23.

10. *Keshtgar M.R.* Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial / M.R. Keshtgar, N.R. Williams, M. Bulsara et al. *Breast Cancer Res Treat.* Aug 2013; 140(3): 519-525.

11. *Ellethy T., Welzel G., Sperk E., Ebmann M., Wenz F., Abo-Madyan Y.* Long-Term Cosmetic Outcome after Hypofractionated, Normofractionated, and Intraoperative Breast Radiation Therapy: A Photographic Evaluation Study. *International Journal of Radiation Oncology.* Oct 2017; 99(2S): 55-56.

12. *Kolberg H.-K., UHL V., Massarut S., Holmes D., Kolberg-Liedtke C., Whineray Kelly E., Lovey G. and Jayant S. Vaidya* Targeted Intraoperative Radiotherapy During Breast-conserving Surgery for Breast Cancer in Patients After Implant Augmentation. *Anticancer Research.* Aug. 2019; 39 (8): 4215-421.

13. *Petit JY., Veronesi U., Orecchia R., et al.* Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO) .*Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(2): 333-8.

14. *Lingxiao P., Changsheng Y., Lun C., Wei T., Xiaoshen Z., Jin G., Rui W., Xigang Y., Weige T., Minghui W. & Wenbo Z.* Oncologic outcomes and radiation safety of nipple-sparing mastectomy with intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2019; 26(5): 618-627.

15. *Zheng Y., Zhong M., Ni Ch., Yuan H., Zhang J.* Radiotherapy and nipple-areolar complex necrosis after nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis *Radiol. Med.* 2017; 122(3): 171-178.

16. [*Bit-Sava E.M., Miller A.V., Damenia A.O., Monogarova M.A., Kurbanova M.G., Babovadinova SH.B., Ahmedov R.M., Ravkina M.S., Moiseenko V.M.* Intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer (scientific review). *Journal Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina* 2019; 4(73). (In Russ)]