

РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹Пасечникова Е.А., ²Бодня В.Н., ¹Кадоццев Д.В., ²Шаров Д.-М.А., ¹Нибо К.Б.,
¹Георгиева А.Ю., ¹Торосян О.Т., ¹Тихонова Е.Н., ²Максимовских В.Н., ²Азаркин Е.В.,
²Занина Е.С.

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: mjs2889@bk.ru;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru

На сегодняшний день рак молочной железы является одним из самых распространенных онкологических заболеваний. Социальное значение данной нозологии нельзя переоценить ввиду роста заболеваемости в возрастном сегменте молодых женщин репродуктивного и трудоспособного возраста, что приводит к инвалидизации и летальному исходу. Таким образом, важность своевременной диагностики и выбора эффективного метода лечения не оставляет никаких сомнений. Несмотря на многообразие методов лечения злокачественных новообразований молочной железы, актуальным остается вопрос об увеличении показателей общей и безрецидивной выживаемости, сокращении пребывания больных в стационаре, снижении финансовых затрат на лечение, увеличении доли органосохраняющих операций, оказывающих непосредственное влияние на повышение уровня качества жизни больных. В данном контексте важным является вопрос о применении метода интраоперационной лучевой терапии, заключающегося в воздействии на ложе опухоли радиацией в высоких дозах, что при прямой визуализации обеспечивает стойкое подавление основного опухолевого очага, а также девитализацию оставшихся микрометастазов. Весомым аргументом в пользу интраоперационной лучевой терапии является снижение лучевой нагрузки на кожу и другие органы ввиду нивелирования неблагоприятного воздействия контактной лучевой терапии, которое может приводить к таким нежелательным реакциям, как эритема, сухие и влажные эпидермиты, отек, гиперемия кожи молочной железы. Интраоперационная лучевая терапия позволяет уменьшить длительность проведения или вовсе отказаться от адъювантной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, химиотерапия, лучевая терапия, интраоперационная лучевая терапия.

THE ROLE OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

¹Pasechnikova E.A., ²Bodnia V.N., ¹Kadomtsev D.V., ²Sharov D.-M.A., ¹Nibo K.B.,
¹Georgieva A.U., ¹Torosian O.T., ¹Tichonova E.N., ²Maksimovskikh V.N., ²Azarkin E.V.,
²Zanina E.S.

¹ State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Oncology Dispensary No. 1" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: mjs2889@bk.ru;

²Federal state-funded educational institution of higher education Kuban state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru

Breast cancer is one of the most common oncological diseases nowadays. It is impossible to overestimate the social significance of this pathology due to an increase of morbidity of young women of reproductive and working age, which leads to disability and death. Thus, the importance of fast diagnosis and the choice of an effective treatment method leaves no doubt. Despite the variety of methods of breast cancer treatment, the problem of overall and relapse-free survival rates increases, reduction of the hospital stays of patients, making price of treatment cheaper, making larger number of organ-preserving surgeries having a direct impact on the quality of life of patients remain an urgent issue. In this context, the question of the application of the method of intraoperative radiation therapy is important. Intraoperative radiation therapy presents an exposure of the tumor bed with radiation in high doses, which provides persistent suppression of the main tumor focus with direct visualization, as well as the devitalization of the remaining micrometastases. There are a lot of significant arguments in favor of this method, such as a reduction of radiation exposure to the skin and other organs, a decrease of the duration or a complete rejection of adjuvant radiation therapy, leading to a reduction of the time

and cost of treatment.

Keywords: breast cancer, mastectomy, chemotherapy, radiotherapy, intraoperative radiation therapy.

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) можно охарактеризовать как достаточно распространенную среди женского населения онкологическую патологию. В структуре онкологической заболеваемости в России РМЖ занимает первое место, составляя 20,8% от всех злокачественных опухолей [1]. РМЖ является самой частой причиной смерти женщин с онкологическими заболеваниями, занимая 17,0% в структуре летальности [2]. Средний возраст заболевших составляет 62 года, но вместе с тем отмечается тенденция к «омоложению» данной категории заболеваний, что и является одной из ключевых детерминант развития и совершенствования лечебно-диагностического процесса в сфере онкологии с непосредственной актуализацией данного заболевания: совершенствование и «переосмысление» уже существующих методов, разработка принципиально новых методик (хирургических и консервативных) [3]. В структуре онкологической заболеваемости в Краснодарском крае РМЖ составляет 10,5%. С 2013 по 2017 г. прирост показателя заболеваемости составил 12,1% (с 81,6 на 100 тыс. населения до 91,5). По данным Мурашко Р.А., полученным при анализе регионального Популяционного ракового регистра, в данном временном интервале отмечается снижение показателя смертности на 8,6% (с 29,1 на 100 тыс. населения до 26,6) [4].

Согласно данным исследования Тесленко Л.Г. и соавт. (2018) при анализе распространенности рака молочной железы на территории Краснодарского края отмечалась тенденция к увеличению частоты возникновения злокачественных новообразований молочной железы в отдельных возрастных группах (55-59 и 60-64 лет) и в противоположность этому в группах пациенток, возраст которых превышал 80 лет, отмечалась отрицательная обратная корреляция между частотой возникновения и возрастом [5].

Цель исследования: проанализировать данные литературы российских и зарубежных источников за последние 10 лет с целью оценки возможностей комплексного лечения рака молочной железы, с применением интраоперационного лучевого воздействия, как наиболее эффективного и перспективного вспомогательного метода в современных клинических условиях.

Лучевая терапия является одним из ведущих методов лечения злокачественных опухолей в современной онкологии. В настоящее время существует 2 основных метода лучевой терапии онкологических больных: дистанционный (источник излучения находится на расстоянии от пациента) и контактный (аппликационный, внутрисполостной, внутриспросветный, внутритканевой) [6].

В структуре всех технических средств лучевого лечения опухолей основные позиции занимают линейные ускорители и гамма-терапевтические устройства [7]. Радиологическая терапия базируется на достаточно простых принципах: формирование полей облучения при помощи диафрагм с неизменяемой степенью поглощения ионизирующего излучения, стандартных свинцовых блоков и клиновидных фильтров, болусов. Традиционная лучевая терапия до сих пор востребована в клинической практике [8]. Следующей вехой развития лучевой терапии является конформное облучение, неотъемлемым аспектом которого является объёмное планирование лучевой терапии [9]. Гамма-нож – это один из эффективных инструментов стереотаксической хирургии для точечного воздействия на пул опухолевых клеток без внедрения в ткани головного мозга, являющийся одним из видов конформной лучевой терапии. В данной радиологической установке ведущая роль принадлежит применению энергии источников радиокобальта с исходной активностью порядка 30 Ки (1,1 ТБк) каждый. Кумулятивный эффект излучения всех источников действует подобно хирургическому скальпелю [10].

Наконец, самым современным методом лечения радиологических пациентов можно назвать интенсивно модулированную радиотерапию, при которой дополнительное формирование пучка осуществляется при использовании многолепесткового коллиматора, технический эффект которого заключается в блокировке подвижными лепестками определенной части радиационного пучка. Управляя положением данных лепестков с помощью компьютера, обеспечивает возможность генерации поля необходимой формы, соответствующей форме опухоли [11].

Лучевая терапия более предпочтительна по уровню выживаемости в сравнении с хирургическим лечением (изолированная мастэктомия), что подтверждается исследованием Corradini S., и соавт. (2019), в котором сравнивалась 10-летняя выживаемость и рецидивирование РМЖ у 7565 женщин с диагнозом с ранними стадиями РМЖ (pT1 / 2pN0 / 1) между 1998 и 2014 годами (медиана наблюдения: 95,2 месяца) после мастэктомии и органосохраняющих операций с последующей лучевой терапией. Десятилетняя кумулятивная заболеваемость с рецидивом в лимфатических узлах составила 2,0% после лампэктомии, по сравнению с 5,8% у пациенток, перенесших мастэктомия (p <0,001). Аналогично, у пациенток, перенесших только мастэктомия, была ниже 10-летняя выживаемость без метастазирования (89,4% против 85,5%, p = 0,013). Это привело к повышению выживаемости у пациенток, которым проводилась лампэктомия (оценка общей выживаемости за 10 лет составляет 85,3% против 79,3%, p <0,001) [12].

За последние годы в радиологии появился новый метод борьбы с первичным опухолевым очагом – интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), представляющая собой

воздействие на ложе опухоли радиацией в высоких дозах в качестве «буста» - ударной дозы облучения на область, которая соответствовала расположению опухолевого узла в молочной железе до выполненной резекции [13]. В основе так называемого буста лежит лучевое воздействие на оставшуюся часть молочной железы и регионарные зоны в суммарной очаговой дозе 2 Гр 5 раз в неделю (до 50 Гр на всю железу) и локальное воздействие на ложе резецированной опухоли в размере 10–16 Гр. При ИОЛТ объём однократной дозы в рамках одного сеанса составляет 15-21 Гр, что эквивалентно 50-65 Гр [14]. Данный эффект достигается посредством эксплуатации мобильных линейных ускорителей путем их введения внутрь поражённого органа баллонным катетером MammoSite. В ряде случаев ИОЛТ дополняется послеоперационным облучением для стойкого подавления опухолевого очага, но при этом снижается длительность адьювантной лучевой терапии, что приводит к уменьшению времени и стоимости лечения [15].

ИОЛТ может быть проведена после секторальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией, после радикальной резекции с одномоментной пластикой либо без нее. ИОЛТ показана пациенткам с раком молочной железы IA-IIIА стадий (T1-2N0-3M0) [16].

Высокодозное облучение при ИОЛТ несколько продлевает хирургическую операцию, но значительно сокращает послеоперационную лучевую терапию [17]. В своем исследовании Sedlmayer и соавт. (2017) утверждают, что в сравнении с другими методами высокодозного облучения интраоперационное лечение имеет очевидные преимущества в точности (отсутствие «пространственного и / или временного промаха»), косметическом результате и комфорте для пациента. Прямая визуализация ложа опухоли во время операции гарантирует точное облучение, что также приобрело важное значение во время первичных методов реконструкции после лампэктомии, поскольку ИОЛТ выполняется до того, как ткани молочной железы, включая части ложа опухоли, мобилизуются для пластических целей. Как следствие прямого воздействия на ткани без растяжения гематомой / серомой, ИОЛТ обеспечивает локальность лечения и отсутствие облучения кожи, что положительно влияет на скорость заживления тканей и, следовательно, на косметический вид. Средний период наблюдения составил 6 лет и характеризовался исключительно низкими локальными рецидивами - менее 1%. Более высокая частота рецидивов была описана для опухолей G3 и тройного отрицательного рака молочной железы, а также при ИОЛТ после первичного системного лечения местнораспространенных опухолей. Но даже там долгосрочные (> 5 лет) локальные уровни контроля опухоли в большинстве случаев превышали 95% [18]. Применение высокодозного облучения способствует апоптозу клеток рака молочной железы MCF-7, ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазивность раковых клеток [19]. Высокодозное облучение часто используется при ИОЛТ: Pan L. и соавт. (2019) в своем

исследовании оценили его влияние на пролиферацию, апоптоз, миграцию и способность к инвазии клеток рака молочной железы человека MCF-7. Ими был проведен анализ колоний клеток, облученных однократными дозами от 0 до 16 Гр. Другие клетки были облучены однократными дозами от 0 до 6 Гр, после чего было продолжено их культивирование, через 24 часа было измерено распределение клеточного цикла и скорости апоптоза с использованием метода проточной цитометрии. Тесты Transwell и терминальная дезоксиуклеотидилтрансфераз-опосредованная маркировка путем окрашивания была проведена через 4 недели. Была обнаружена гибель клеточных колоний, облученных дозами ≥ 6 Гр. В проточной цитометрии экспериментальные группы имели более высокие показатели позднего апоптоза / некроза ($P < 0,01$) и более высокий процент клеток, остановившихся в фазе G1 ($P < 0,01$). Экспериментальные группы также имели более высокие показатели апоптоза в анализе концевых дезоксиуклеотидилтрансферазных 2'-дезоксидеоксиридин-5'-трифосфатных меток ($P < 0,05$). В тестах Transwell в группах облучения 4 Гр и 6 Гр было выявлено меньше клеток, способных к инвазии, чем в контрольной группе ($P < 0,05$). Следовательно, однократное высокодозное облучение (более 6 Гр) эффективно ингибирует пролиферацию, миграцию, инвазивность и способствует апоптозу в клетках MCF-7 [20]. Также необходимо отметить, что ИОЛТ отличается от более распространенного внешнего облучения своим режимом фракционирования, энергией излучения, мощностью и объемом лучевой дозы, что оказывает комплексное воздействие на облучаемые клетки [21; 22].

Комбинированное лечение с использованием ИОЛТ предполагает максимально радикальное удаление основного опухолевого процесса, а также девитализацию оставшихся микрометастазов [23]. Также весомым аргументом в пользу ИОЛТ, помимо сокращения времени и стоимости лечения, является снижение лучевой нагрузки на кожу и ряд органов (неблагоприятное воздействие на которые при наружном облучении неизбежно), проявляющееся в виде местных реакций: эритемы, сухих и влажных эпидермитов, отека и гиперемии кожи молочной железы [24]. В исследовании König L. и соавт. (2019) отражены результаты ретроспективного анализа, проведенного в период с 2014 по 2018 год (количество пациентов, включенных в исследование, составляло 157 человек), целью которого была оценка влияния проведенной ИОЛТ у больных раком молочной железы (токсичность лучевой терапии) и ранней онкологической выживаемости. ИОЛТ проводилось с использованием мобильного линейного ускорителя Mobetron с общей дозой 10 Гр, назначенной с 90% изодозой. После заживления операционных ран проводилось последующее облучение с нормофракционированными или гипофракционированными режимами. Полученные данные выглядели следующим образом: 1. Послеоперационные

осложнения легкой степени тяжести: серома и гематома 1-2 степени у 26% и 3 степени у 0,6% пациентов. 2. Раневые инфекции 2–3 степени - 2,2% 3. Расхождение швов - 1,9%. Наиболее частым осложнением по прошествии 6-8 недель после ИОЛТ отмечался острый лучевой дерматит 1-2 степени (90,9%). 2- и 3-летняя общая выживаемость и отдаленная выживаемость без прогрессирования заболевания составили 97,5 и 93,6 и 0,7 и 2,8% соответственно. Частота локальных рецидивов и контралатерального рака молочной железы через 3 года составила 1,9 и 2,8%. Основываясь на результатах, ученые отмечают, что применение ИОЛТ является безопасным и низкотоксичным вариантом лечения [25]. Неоспоримым преимуществом ИОЛТ является высокая эффективность лечения пациенток с ранними стадиями рака молочной железы. Органосохраняющая операция является стандартом лечением рака молочной железы на ранних стадиях. Лечение включает резекцию опухоли и облучение всей груди. В исследовании Bitterman Fisher S. и соавт. (2019) описываются результаты применения ИОЛТ у 500 пациенток с РМЖ в период с 2000 по 2015 год. По мнению исследователей, ИОЛТ может стать альтернативой стандартной лучевой терапии у пациенток с ранними стадиями РМЖ. В ходе динамического наблюдения пациенток учеными были получены следующие данные: 13,8% пациенток было рекомендовано дополнительное облучение молочных желез после определения гистологического типа опухоли, локальный рецидив наблюдался у 22 пациенток (4,4%), а у 7 пациенток (1,4%) был обнаружен рецидив в региональных лимфатических узлах, также у 13 пациенток (2,6%) развилось метастазирование. Результаты данного исследования являются веским подтверждением эффективности ИОЛТ [26]. Veronesi U. и соавт. (2013) было проведено аналогичное исследование, главной целью которого являлось определение показателя частоты рецидивов у пациентов, получавших ИОЛТ. Учеными были получены следующие данные: частота рецидивов в группе ИОЛТ и группе пациентов, получавших внешнюю лучевую терапию, была примерно одинакова (96,8 и 96,9%), помимо этого, было установлено что частота нежелательных кожных реакций в группе ИОЛТ значимо ниже в сравнении с таковой в группе внешней лучевой терапии [27].

В ряде работ отмечается тенденция к повышению частоты ипсилатеральных рецидивов после проведения ИОЛТ [28; 29]. По мнению Sawaki M. и соавт. (2019), данное явление может быть обусловлено несоблюдением хирургической техники. Ученые утверждают, что крайне важно осторожно хирургически иссекать ткани, расположенные непосредственно над опухолевым узлом, ввиду того что кожные покровы не подвергаются ИОЛТ, и это может повлиять на риск развития локального рецидива [30].

Допустимо также применение в лечении РМЖ у пациенток пожилого возраста, и в частности старше 70 лет [31]. Tushy B. и соавт. (2013) было проведено исследование о

частоте развития осложнений в возрастной группе старше 70 лет на фоне применения ИОЛТ. Авторами была зафиксирована достоверно низкая частота развития осложнений и местных рецидивов опухолевого роста [32]. Сопоставимые результаты также были представлены в работе Esposito E. и соавт. (2016): осложнения в вышеуказанной возрастной группе отсутствовали [33].

Показатель качества жизни является интегративной характеристикой, позволяющей проанализировать различные аспекты жизнедеятельности пациента (начиная с физических и заканчивая духовными), что ставит его оценку практически на один уровень с изучением показателей выживаемости [34]. Данный показатель может выступать своего рода критерием эффективности лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями [35-37]. В сравнении ИОЛТ с внешней лучевой терапией первая показывает значительные преимущества в сохранении качества жизни пациенток на достаточно высоком уровне [38]. Jacobs D.H.M. и соавт. (2019) в своем исследовании провели проспективное многоцентровое когортное исследование, которое включало в себя пациенток старше 60 лет с РМЖ на ранних стадиях, получавших консервативное лечение РМЖ в период с 2011 по 2016 год. Первую группу пациенток лечили электронами с помощью ИОЛТ ($1 \times 23,3$ Гр), вторую - фотонами EB-APBI ($10 \times 3,85$ Гр в день). Качество жизни измеряли с помощью опросников EORTC-QLQ C30 и BR23 до операции и в несколько временных периодов на протяжении 1 года. При продолжительном анализе эмоциональное состояние и планы на будущее в группе пациентов ИОЛТ были значительно хуже в сравнении с группой внешнего облучения, однако в последующий период наблюдения была отмечена тенденция к росту показателей в обеих группах. Все остальные аспекты качества жизни слегка ухудшились после лечения и восстановились в течение 3 месяцев с улучшением до 1 года. Поперечный анализ показал, что послеоперационная усталость и общее самочувствие были значительно хуже у пациентов с ИОЛТ по сравнению с пациентами с внешним облучением, которые еще не были облучены, но это различие не было клинически значимым. В другие моменты времени существенных различий не было. Таким образом, ИОЛТ переносилось лучше внешнего высокодозного облучения. Несмотря на временное ухудшение после лечения, все шкалы опросника качества жизни восстановились в течение 3 месяцев, что привело к клинически значимым различиям между анализируемыми группами [39].

Дополнительно повысить уровень качества лечения при ИОЛТ позволяет проведение интраоперационной визуализации для проверки параметров облучения [40]. Так, в своем исследовании Baghani H.R. и соавт. (2019) провели оценку схемы лечения во время интраоперационной электронной лучевой терапии (IOERT) и верификацию доставки дозы *in vivo*. В исследование были включены 25 пациенток с раком молочной железы, в каждом

случае была проведена визуализация с помощью С-дуги. Полученную дозу облучения и дистальный конец установки измерили радиохромной пленкой EBТ2. Уровень достоверности различий между полученными и ожидаемыми дозиметрическими результатами был оценен с помощью Т-статистического теста. Полученные изображения С-дуги в двух разных наклонных плоскостях выявили любое смещение между аппликатором и экранирующим диском. Среднее различие между измеренной дозой, полученной облучаемой поверхностью, и ожидаемой дозой составило $1,8\% \pm 1,2$ ($p = 0,983$). В дистальном конце установки разница между измеренной дозой и ожидаемой была более значительной: $11,1\% \pm 1,5$ ($p < 0,001$). Это расхождение главным образом было обусловлено эффектом обратного рассеивания от экранирующего диска, также определенную роль сыграла неравномерная глубина поверхности-мишени. Основываясь на результатах данного исследования, можно отметить, что использование интраоперационной визуализации для проверки параметров ИОЛТ может значительно улучшить качество лечения. Поэтому предлагается реализовать эту процедуру визуализации как стандарт обеспечения качества лечения. Малая погрешность в измерении ожидаемой и полученной доз свидетельствует о том, что радиохромная пленка EBТ2 подходит для оценки облучения. Результаты дозиметрии *in vivo* показали, что обратное рассеивание электронов от используемого для защиты экранирующего диска может влиять на дозу облучения, полученную дистальной частью опухолевого ложа [41]. В своём исследовании Kaiser J. и соавт. (2018) пришли к выводу, что ИОЛТ имеет множество преимуществ: низкий процент риска облучения здоровых тканей благодаря прямой визуализации опухолевого ложа, возможность прямой доставки высоких доз облучения непосредственно к очагу локализации опухолевых клеток, хороший косметический результат, благоприятно влияет на течение репаративных процессов и в составе комплексного лечения значительно сокращает время лечения. Ученые также отмечают, что одиночное облучение в высоких дозах индуцирует биологические механизмы противоопухолевой активности клеточных линий *in vitro* [42].

Заключение

Итак, основываясь на информации, представленной в российских и зарубежных источниках, можно с уверенностью говорить об ИОЛТ как о безопасном и комфортном методе для пациентов различных возрастных групп, для которого характерен удовлетворительный косметический результат вследствие возможности проведения органосохраняющих операций в объеме секторальной резекции с аксиллярной лимфодиссекцией или радикальной резекции с одномоментной пластикой либо без нее у пациенток с РМЖ IA-IIIА стадий. Значимыми преимуществами ИОЛТ являются высокая точность, отсутствие пространственного и временного промаха, косметический результат и

комфорт для пациента, снижение лучевой нагрузки на кожу и другие органы, уменьшение длительности или полный отказ от проведения адъювантной лучевой терапии, приводящие к сокращению времени и стоимости лечения, а также повышение качества жизни пациенток при проведении данного метода облучения во время органосохраняющих операций. Дальнейшее изучение взаимной интеграции ИОЛТ с традиционным хирургическим лечением является весьма перспективным и, несомненно, должно представлять интерес для практикующих онкологов.

Список литературы

1. Портной С.М. Основные риски развития рака молочной железы и предложения по его профилактике // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т.14. № 3. С. 25-39.
2. Эрштейн М.А., Меских Е.В., Колесник А.Ю., Оксанчук Е.А. Скрининг РМЖ: история и реалии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2019. Т. 19. № 2. С.64-85.
3. Назлиев Д.К., Судаков Д.В., Белов Е.В., Шевцов А.Н., Тишинов Е.Н. Современные подходы к диагностике рака молочной железы // Центральный научный вестник. 2018. Т. 3. № 12 (53). С.10-13.
4. Мурашко Р.А., Тесленко Л.Г., Степанова Л.Л. Динамика основных показателей онкологической службы Краснодарского края в 2013-2017 гг. по данным регионального Популяционного ракового регистра // Избранные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований в Краснодарском крае. 2018. №5. С.10-15.
5. Тесленко Л.Г., Степанова Л.Л., Гришина Э.О. Организационные модели маммологических профилактических проектов в Краснодарском крае // Избранные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований в Краснодарском крае. 2018. №5. С.97-98.
6. Chargari C., Deutsch E., Blanchard P., Gouy S., Martelli H., Guérin F., Dumas I., Bossi A., Morice P., Viswanathan AN., Haie-Meder C. Brachytherapy: An overview for clinicians. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019. vol. 69. P. 386 – 401.
7. Gholizadeh Sendani N., Karimian A., Mahdavi SR., Jabbari I., Alaei P. Effect of beam configuration with inaccurate or incomplete small field output factors on the accuracy of treatment planning dose calculation. Medical Physics. 2019. vol. 46. P. 5273-5283.
8. Castaneda SA., Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. Surgical Oncology Clinics. 2017. vol. 26. no. 3. P. 371-382.
9. Güngör G., Demir M., Aydın G., Yapıcı B., Atalar B., Özyar E. Improvement of conformal

arc plans by using deformable margin delineation method for stereotactic lung radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2018. vol. 19. P. 184-193.

10. Овчинников В.А., Угляница К.Н., Волков В.Н. Современные методы лучевого лечения онкологических больных // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2010. №1. С. 120-126.

11. Krug D., Baumann R., Budach W., Dunst J., Feyer P., Fietkau R., Haase W., Harms W., Piroth M.D., Sautter-Bihl M.-L., Sedlmayer F., Souchon R., Wenz F., Sauer R. Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiation Oncology*. 2017. vol. 23. P. 25-32.

12. Corradini S., Reitz D., Pazos M., Schönecker S., Braun M., Harbeck N., Matuschek C., Bölke E., Ganswindt U., Alongi F., Niyazi M., Belka C. Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers (Basel)*. 2019. vol. 31. no. 11. P.160-170.

13. Esposito E., Anninga B., Honey I., Ross G, Rainsbury D., Laws S., Rinsma S., Douek M. Is IORT ready for roll-out? *Ecancer Medical Science*. 2015. vol. 9. P.516-528.

14. Kulcenty K., Piotrowski I., Wróblewska J.P., Wasiewicz J., Suchorska W.M. The Composition of Surgical Wound Fluids from Breast Cancer Patients is Affected by Intraoperative Radiotherapy Treatment and Depends on the Molecular Subtype of Breast Cancer. *Cancers*. 2020. no. 12(1). P. 124-132.

15. Tom M. C., Joshi N., Vicini F., Chang A. J., Hong T. S., Showalter T. N., Shah C. (2019). The American Brachytherapy Society consensus statement on intraoperative radiation therapy. *Brachytherapy*. 2019. vol. 18. no. 3. P. 242–257.

16. Harris EER., Small W. Jr. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Front Oncology*. 2017. no. 22. P. 310 - 317.

17. Boyages J., Baker L. Evolution of radiotherapy techniques in breast conservation treatment. *Gland Surgery*. 2018. vol. 7(6). P. 576-595.

18. Sedlmayer F., Reitsamer R., Wenz F., Sperk E., Fussl C., Kaiser J., Ziegler I., Zehentmayr F., Deutschmann H., Kopp P., Fastner G. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation Oncology*. 2017. vol. 12. no.1. P. 23-35.

19. Aumont M. Quel est le rôle de la radiothérapie peropératoire dans la prise en charge du cancer du sein ? *Cancer/Radiothérapie*. 2016. vol. 20(6). P. 583–586.

20. Pan L., Wan M., Zheng W., Wu R., Tang W., Zhang X., Yang T., Ye C. Intrabeam Radiation Inhibits Proliferation, Migration, and Invasiveness and Promotes Apoptosis of MCF-7 Breast Cancer Cells. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2019. vol. 18. P. 34-48.

21. Korzets Y., Fyles A., Shepshelovich D., Amir E., Goldvaser H. Toxicity and clinical outcomes of partial breast irradiation compared to whole breast irradiation for early-stage breast

- cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019. vol. 175(3). P. 531–545.
22. Holmes D. R., Zimmerman R. Intraoperative radiotherapy: Patient selection, management, and follow-up. *Journal of Surgical Oncology* 2017. vol. 116(7). P. 824–830.
23. Rahimi A., Timmerman R. New Techniques for Irradiating Early Stage Breast Cancer: Stereotactic Partial Breast Irradiation. *Seminars in Radiation Oncology*. 2017. vol. 27(3) P. 279–288.
24. Mansourian G., Robotjazi M., Baghani H. R., Neshastehriz A., Mahdavi S. R., Koosha, F. Organ at risk dose calculation for left sided breast cancer treatments using intraoperative electron radiotherapy: A Monte Carlo-based feasibility study. *Applied Radiation and Isotopes*. 2019. no. 108. P. 108-117.
25. König L., Lang K., Heil J., Golatta M., Major G., Krug D., Hörner-Rieber J., Häfner M.F., Koerber S.A., Harrabi S., Bostel T., Debus J., Uh M. Acute Toxicity and Early Oncological Outcomes After Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as Boost Followed by Whole Breast Irradiation in 157 Early Stage Breast Cancer Patients-First Clinical Results From a Single Center, *Frontiers in Oncology*. 2019. vol. 9. P.384-394.
26. Bitterman Fisher S., Steiner M., Goldman I., Hanna-Zaknun R., Davidovich S., Kramer A., Malik A., Popovits-Hadari N., Leviov M., Haddad R., Bitterman A. Intraoperative radiotherapy (IORT) in early breast cancer – 500 patients, one center's experience. *Harefuah*. 2019. vol. 158. no. 4. P. 244-247.
27. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P., Viale G., Rotmensz N., Sangalli C., Luini A., Veronesi P., Galimberti V., Zurrada S., Leonardi MC., Lazzari R., Cattani F., Gentilini O., Intra M., Caldarella P., Ballardini B. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncology*. 2013. vol. 14. no. 13. P. 1269-1277.
28. Rana S., Naik A., Pillai S., Vetto J., Pommier R., Kubicky C. D. Outcomes of intraoperative radiotherapy for early-stage breast cancer: Experience from a multidisciplinary breast oncology program. *American journal of surgery*. 2019. vol. 60. P. 342 – 359.
29. Frasson AL., Filho AB., Lichtenfels M., de Souza ABA., Vollbrecht B, Zerwes F. Effect of intraoperative radiotherapy for early breast cancer on 10- year recurrence rates and overall survival. *Breast Journal*. 2019. vol. 10. P. 1-6.
30. Sawaki M., Miyamoto T., Fujisawa T., Itoh Y., Ebara T., Tachibana H., Kodaira T., Kikumori T., Yanagita Y., Iwata H. Multicenter Phase II Study of Intraoperative Radiotherapy of Early Breast Cancer: Ipsilateral Tumor Recurrence. *Annals of Surgical Oncology*. 2019. vol. 26. P. 24 - 28.

31. Kim J. W., Cho Y., Choi J., Ahn S. G., Jeong J., Lee I. J. Redefining Eligibility by Analyzing Canceled Intraoperative Radiotherapy as a Boost for Patients Undergoing Breast-Conserving Treatment. *Annals of Surgical Oncology*. 2019. no. 26(13). P. 4294–4301.
32. Tuschy B., Berlit S., Romero S., Sperk E., Wenz F., Kehl S., Sütterlin M. Influence of Age on Short-term Complications After Intraoperative Radiotherapy in Women after Breast-conserving Surgery. *Anticancer Research*. 2013. no. 33(9). P. 3995–3999.
33. Esposito E., Compagna R., Rinaldo M., Falivene S., Ravo V., Amato B., D’Aiuto M. Intraoperative radiotherapy in elderly patients with breast cancer: Is there a clinical applicability? Review of the current evidence. *International Journal of Surgery*. 2016. vol. 33. P. 88–91.
34. Parse R. R. Quality of Life: A Ubiquitous Phenomenon. *Nursing Science Quarterly*. 2016. vol. 29. no.3. P. 185–185.
35. Antunes P., Esteves D., Nunes C., Joaquim A., Pimentel FL., Fonseca-Moutinho J. Health-related quality of life and physical fitness in breast cancer patients: the impact of a supervised physical exercise program in women with no exercise experience. *Psychology Health & Medicine*. 2019. vol. 24. no. 9. P. 1038-1046.
36. Philippon C., Simon S., Vandekerkhove C., Hertens D., Veys I., Noterman D., De Neubourg F., Larsimont D., Bourgeois P., Van Houtte P., Nogaret JM. Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the jules bordet institute. *International Journal of Breast Cancer*. 2014. vol. 62(73). P. 10-20.
37. Shah C., Badiyan S., Khwaja S., Shah H., Chitalia A., Nanavati A., Vicini, F. A. Evaluating Radiotherapy Options in Breast Cancer: Does Intraoperative Radiotherapy Represent the Most Cost-Efficacious Option? *Clinical Breast Cancer*. 2014. vol. 14(2). P. 141–146.
38. Sorrentino L., Fissi S., Meaglia I., Bossi D., Caserini O., Mazzucchelli S., Truffi M., Albasini S., Tabarelli P., Liotta M., Ivaldi GB., Corsi F. One-step intraoperative radiotherapy optimizes conservative treatment of breast cancer with advantages in quality of life and work resumption. *The Breast*. 2018. vol. 39. P. 123-130.
39. Jacobs D.H.M., Horeweg N., Straver M., Roeloffzen E.M.A., Speijer G., Merkus J., Koper P.C.M. Health-related quality of life of breast cancer patients after accelerated partial breast irradiation using intraoperative or external beam radiotherapy technique. *The Breast*. 2019 vol. 46. P. 32–39.
40. Piotrowski I., Kulcenty K., Wichtowski M., Murawa D., Suchorska W. Intraoperative Radiotherapy of Breast Cancer and Its Biological Effects. *Breast Care (Basel)*. 2017. vol. 12(2). P. 109-113.
41. Baghani H.R., Robotjazi M., Mahdavi S.R., Nafissi N., Akbari M. E. Breast intraoperative electron radiotherapy: Image-based setup verification and in-vivo dosimetry. *Physica Medica*:

European Journal of Medical Physics. 2019. vol. 60. P. 37–43.

42. Kaiser J., Reitsamer R., Kopp P., Gaisberger C., Kopp M., Fischer T., Fastner G. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. Breast Care (Basel, Switzerland). 2018. no. 13(3). P. 162–167.