



Интраоперационная лучевая терапия в лечении раннего рака молочной железы. От прошлого к будущему

© И.С. Чумаченко*, Р.А. Мурашко, А.А. Кешабян

Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

* И.С. Чумаченко, Клинический онкологический диспансер № 1, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146, appchumachenko@mail.ru

Поступила в редакцию 26 ноября 2021 г. Исправлена 15 декабря 2021 г. Принята к печати 24 декабря 2021 г.

Резюме

В статье рассматривается опыт применения интраоперационной лучевой терапии в лечении больных раком молочной железы на ранней стадии, а также пути развития данного направления с точки зрения перспектив (улучшения качества лечения, снижения выраженности побочных эффектов, отсутствия влияния на соседние органы) и рисков (вероятности локального рецидивирования) для пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, лучевая терапия, парциальное облучение

Цитировать: Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А. Интраоперационная лучевая терапия в лечении раннего рака молочной железы. От прошлого к будущему. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(1):77–82. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-77-82>

Intraoperative radiation therapy in the treatment of breast cancer. From the past to the future

© Igor S. Chumachenko*, Roman A. Murashko, Arthur A. Keshabyan

Clinical Oncology Dispensary no. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Igor S. Chumachenko, Clinical Oncology Dispensary no. 1, 146, Dimitrova str., Krasnodar, 350040, appchumachenko@mail.ru

Received: November 26, 2021. Received in revised form: December 15, 2021. Accepted: December 24, 2021.

Abstract

This article discusses the experience of using intraoperative radiation therapy in the treatment of patients with breast cancer, as well as the prospects for the development of this area in terms of benefits (improved therapy effect, reduced severity of side effects, no effect on adjacent organs) and risks (the possibility of local recurrence) for patients.

Keywords: breast cancer, intraoperative radiation therapy, radiation therapy, partial irradiation

Cite this article as: Chumachenko I.S., Murashko R.A., Keshabyan A.A.. Intraoperative radiation therapy in the treatment of breast cancer. From the past to the future. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(1):77–82. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-77-82>

Введение

Ежегодно в мире выявляется более 2 млн новых случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ). В общей структуре всех злокачественных новообразований этот показатель составляет от 10 до 18% [1]. В России каждый год диагностируется более 65 тыс. случаев РМЖ [2]. Широкое использование маммографии привело к значительному повышению числа больных с диагностированными ранними стадиями заболевания и увеличению количества органосохраняющих операций [3].

Продолжается поиск высокотехнологичных подходов к лечению РМЖ, позволяющих повысить эффективность лечения, уменьшить количество рецидивов, быстрее восстановить трудоспособность у больных ранним РМЖ. Парциальное облучение молочной

железы, с одной стороны, позволяет существенно снизить радиационную нагрузку на нормальные ткани, в том числе на миокард, коронарные сосуды, легкие, а с другой стороны, дает возможность существенно сократить длительность лучевой терапии. Сокращение продолжительности лечения особенно важно при терапии пожилых больных, работающих женщин и тех, кто живет на значительном удалении от места проводимого лучевого лечения [4–6, 10].

В последние годы стремительно растет популярность методов парциальной лучевой терапии, при которой больным ранним РМЖ после органосохраняющей операции (ОСО) проводится частичное облучение молочной железы, ограниченное ложем опухоли и зоной 1–2 см окружающих тканей. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является одной из таких методик.



Основными ее преимуществами являются прицельное облучение тканей молочной железы, отсутствие облучения кожи, вследствие чего уменьшается риск развития постлучевых осложнений. Это приводит к лучшим косметическим результатам, чем при традиционном подходе. Применение ИОЛТ обосновано тем, что более 85–90% локальных рецидивов после ОСО происходят в 1–2 см от ложа удаленной первичной опухоли и в области послеоперационного рубца [7–9, 12]. Частота локального рецидива в оставшейся ткани молочной железы не превышает 4% [9, 11]. Все это определяет необходимость усиленного локального воздействия на данную область и вызывает практический интерес к облучению ограниченного объема молочной железы [7, 9].

Среди несомненных достоинств комбинации хирургического лечения РМЖ с ИОЛТ является снижение длительности и стоимости лечения за счет выраженного сокращения продолжительности лучевой терапии. При этом выполнение ИОЛТ незначительно увеличивало продолжительность хирургического этапа лечения. Следует отметить, что прямая визуализация ложа опухоли во время операции обеспечивает условия для точного определения границ ложа удаленной опухоли и, несомненно, является существенным преимуществом ИОЛТ [5].

Основная часть

Первые упоминания о парциальной лучевой терапии в базе PubMed встречаются в 1979 г., значимый рост количества исследований наблюдался после 2002 г., а пик научного интереса приходится на 2015–2020 гг.

Сегодня специалисты всего мира применяют различные методы парциального облучения ложа опухоли.

ИОЛТ – метод лучевой терапии, при котором однократная высокая доза ионизирующего излучения подводится к «мишени», представляющей собой ложе удаленной опухоли, непосредственно во время операции.

ИОЛТ характеризуется следующими особенностями: облучение однократное и единовременное, доза значительная, направление воздействия – конкретная мишень. Кроме того, мишенью могут стать здоровые ткани в том участке, куда наиболее часто метастазирует новообразование [14–16]. При этом вся доза называется «бустовой», подводится за 1 сеанс облучения и ограничивается толерантностью окружающих, здоровых и функционирующих тканей [17, 18]. Кроме того, ИОЛТ нередко используется как вариант дополнительного (“boost”) облучения ложа удаленной опухоли перед предстоящей стандартной дистанционной лучевой терапией. Суммарно на оставшиеся ткани молочной железы и зоны регионарного метастазирования в общей дозе до 50 Гр [15]. В клинической практике

при интраоперационном облучении наиболее часто применяется разовая очаговая доза в 21 Гр, подобно исследованию ELIOT [9]. Интересно, что в европейских центрах ИОЛТ в качестве дополнительного облучения при РМЖ используется у 47,8% пациенток [16].

С учетом того что данное лечение проводится на открытых тканях в процессе оперативного вмешательства, идентификация и четкая визуализация того объема, который необходимо облучить, обычно не представляет трудности. Кроме того, становится возможным достаточно качественное экранирование критических органов от облучения и минимизация воздействия на них [13, 17, 18].

Проведение интраоперационного облучения также может быть реализовано методом высокодозной брахитерапии, мобильного линейного ускорителя или установок, использующих фотоны. Прицельное парциальное облучение (PB-IORT) сочетает, с одной стороны, высокодозную брахитерапию, с другой – КТ-визуализацию [4].

Вчера

Впервые рентгеновские лучи непосредственно в самом процессе оперативного вмешательства в Европе были применены в самом начале XX века [19]. В России впервые данную технологию использовал отечественный врач В.М. Зыков в 1913 г. во время нерадикальных оперативных вмешательств на лимфатических путях в области шеи. Постепенно эта методика нашла более широкое применение и ее осуществляли при терапии злокачественных новообразований брюшной и грудной полостей, а также головы и шеи. К современности приблизил методику М. Abe во второй половине XX века, дополнив некоторыми новыми технологиями и алгоритмами вмешательства [24].

ИОЛТ имеет достаточную доказательную базу в отношении ее применения в терапии РМЖ. Это показывают два наиболее крупных исследования, посвященные этом вопросу, – TARGIT и ELIOT. Пациенты для участия в этих проспективных мультицентровых исследованиях проходили тщательный отбор по критериям включения, период наблюдения составил не менее 5 лет [13, 25]. Однако исследование ELIOT выявило больший риск развития локального рецидива у тех, кто получал ИОЛТ, по сравнению с облучением всей молочной железы [26].

Сегодня

Интраоперационное лучевое воздействие назначается группе больных, в которую входят пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы I–II стадии (по классификации TNM: $T_{1-2}N_{0-1}M_0$) [27]. За счет времени, которое необходимо на проведение сеанса облучения, продолжительность оперативного вмешательства незначительно увеличивается.

В исследовании TARGIT сравнивались частота местных рецидивов, показатели общей и канцер-ассоциированной летальности в основной группе пациентов (1721 человек), которым проводилась ИОЛТ на рентгеновском аппарате Intrabeam (ортовольтное облучение) и в контрольной группе (1730 больных), где осуществлялась адъювантная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) по общепринятой методике. Риск локального рецидива после ИОЛТ и ДЛТ составил 3,3 и 1,3% соответственно ($p = 0,042$), канцер-ассоциированная пятилетняя летальность – 2,6 и 1,9% соответственно ($p = 0,56$). При этом обращает на себя внимание значительно меньшая летальность, не связанная с основным заболеванием (от сердечно-сосудистых заболеваний и других метастатических злокачественных опухолей) в основной группе – 1,4%, в контрольной – 3,5% [22].

В исследовании опухолей с трижды негативным биологическим подтипом и с низкой степенью дифференцировки описана более высокая частота возникновения рецидивов после ИОЛТ [28]. Кроме того, данный эффект сохраняется и при первичном комбинированном вмешательстве по поводу местно-распространенного процесса. Однако даже в этих случаях пятилетние показатели локального контроля превышают 95% [29]. Важным является вопрос о применении метода ИОЛТ, 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. Это связано с тем, что высокодозное интраоперационное облучение вызывает ингибирование пролиферативных процессов [30].

В исследовании L. König (2019) отражены результаты ретроспективного анализа, проведенного в период с 2014 по 2018 г. (количество пациентов, включенных в исследование, составляло 157 человек), целью которого стала оценка влияния проведенной ИОЛТ у больных раком молочной железы (токсичность лучевой терапии) и ранней онкологической выживаемости. После облучения у 26% пациентов были зарегистрированы серомы и гематомы 1–2-й степеней тяжести, менее чем у 1% – 3-й степени. Раневая инфекция развилась у 2,2% больных, а несостоятельность послеоперационной раны наблюдалось менее чем у 2%. Наиболее распространенным осложнением (90%) стал острый лучевой дерматит. Общая двухлетняя выживаемость составила более 97%, без прогрессирования – более 2,5%. При этом локальные рецидивы и развитие рака другой молочной железы через 3 года составили не более 3%. Так, на основании приведенных данных авторы делают вывод о том, что ИОЛТ безопасна и имеет низкую токсичность [31].

Другое исследование, выполненное в 2019 г. E.R. Fisher и соавт., подчеркивает такие преимущества

облучения в процессе операции, как высокая эффективность при лечении раннего РМЖ, а также малое количество побочных эффектов. По мнению авторов, ИОЛТ может стать хорошим альтернативным вариантом стандартной дистанционной лучевой терапии у больных с ранними стадиями рака молочной железы [8].

F. Sedlmayer и соавт. в 2017 г. опубликовали исследование, в котором утверждают, что облучение в процессе операции обладает очевидными преимуществами. Оно является более точным и несет лучший косметический результат за счет отсутствия воздействия на кожу, а также не приносит дополнительного дискомфорта пациенту, поскольку проводится в рамках одной манипуляции (операции) [29]. С другой стороны, при ИОЛТ обеспечивается прямая визуализация области, на которую применяется облучение (ложе опухоли), что гарантирует точность последнего. Кроме того, это важно для успеха первичных методов реконструкции, поскольку облучение проводится до того, как оставшиеся ткани железы, в т. ч. ложе опухоли, мобилизуются для пластических целей. Лечение при этом локальное, кожа не облучается, вследствие этого не развиваются такие осложнения, как эритема, дерматиты (сухие/влажные), нет отека и гиперемии тканей. Все это способствует скорейшему заживлению послеоперационной раны и улучшает итоговый косметический результат [29].

Иногда облучения в процессе операции недостаточно и оно может быть дополнено послеоперационной лучевой терапией. Это позволяет добиться не только подавления опухолевого процесса, но также уменьшить продолжительность адъювантного лучевого воздействия [35].

Представляют интерес результаты крупного проспективного рандомизированного исследования, в котором было проведено сравнение интраоперационного облучения с ДЛТ. Одно из наиболее значимых – международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование NSABP B-39. Работа проведена для того, чтобы выявить преимущества протокола TARGIT, по сравнению с ДЛТ у больных РМЖ на ранних стадиях. Общее количество пациентов составило 2298, в группе ИОЛТ пятилетний риск локального рецидивирования составлял 2,1%, а в группе ДЛТ – 1,1%, что не имеет статистически значимых различий [32].

Отсутствие локальных рецидивов у пациенток с ранним люминальным А подтипом РМЖ свидетельствует о возможности проведения ОСО в сочетании с ИОЛТ в этой группе больных. Однако для принятия решения о возможности широкого клинического использования ИОЛТ киловольтным пучком требуются более длительные сроки наблюдения [6, 25].

Стандартная ДЛТ молочной железы до настоящего момента остается основным методом терапии

при ведении пациентов с РМЖ на ранних стадиях после органосохраняющей операции. Но количество и частота возникновения нежелательных эффектов и длительность самого облучения, а также необходимость продолжительной госпитализации вынуждают рассматривать интраоперационное облучение как альтернативу «золотому» стандарту [33].

Описан опыт повторного применения ИОЛТ при рецидиве РМЖ на ипсилатеральной стороне. Более того, представлены данные о том, что возможна повторная ОСО с интраоперационным облучением после ДЛТ в анамнезе [33].

С другой стороны, ИОЛТ может стать единственным возможным методом облучения, когда проведение ДЛТ недопустимо. Так, при наличии кардиостимулятора, болезни Паркинсона, кардиоваскулярной патологии применение тотальной лучевой терапии на область молочной железы запрещено [22].

В исследовании M.R. Keshtgar 31 пациент получил ИОЛТ вместо ДЛТ по причине отягощенного соматического статуса. Причинами выбора стали системная красная волчанка, неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь двигательных нейронов). У некоторых пациентов присутствовало ожирение, кардиоваскулярная и/или пульмонологическая патология, болезнь Бехтерева. Помимо того, 28 больным была проведена ИОЛТ вместо ДЛТ по их собственному желанию. Медиана наблюдения составила 3 года и 2 месяца. За этот срок было зарегистрировано только 2 локальных рецидива. Годовой показатель риска составил менее 1% (0,75%) [17, 35].

Таким образом, в случае если проведение дистанционной ЛТ не представляется возможным, интраоперационное облучение может стать приемлемой альтернативой для определенных категорий больных.

Завтра

Несмотря на хорошую изученность и наличие доказательной базы для ИОЛТ, технология требует дальнейшего исследования и совершенствования. Подведение точной локальной дозы к опухоли не всегда возможно, не всегда могут быть спрогнозированы анатомические особенности пациента. Отдаленные результаты терапии и их оценка требуют дополнительного анализа [36, 37].

Существенной проблемой остаются трудности с дозиметрическим планированием, которое технически является одним из наиболее сложных этапов при проведении интраоперационного облучения. Цель такого планирования – облучение всего целевого объема тканей в адекватной дозе при обеспечении минимальной радиационной нагрузки на окружающие ткани [13]. Основное отличие ИОЛТ от ДЛТ состоит в том, что в первом случае терапевтический пучок лучей создается вне тканей организма пациента,

во втором случае позиционирование излучателя должно происходить в операционном поле. В связи с этим система-планировщик должна включать не только приспособление для инициирования интраоперационного облучения, но и устройство для клинической дозиметрии.

Данная проблема может быть нивелирована путем заблаговременной 3D-визуализации ложа опухоли и критических органов и предварительного планирования положения излучателя. Это реализуется путем проведения КТ- или МРТ-исследования перед операцией [38].

Вторая проблема – невозможность идеального воспроизведения анатомии каждого конкретного пациента и точного позиционирования излучателя.

Кроме того, интраоперационное облучение должно быть только частью мультидисциплинарного подхода к лечению РМЖ. Его применение возможно только в крупных многопрофильных онкологических стационарах, где есть возможность дополнить лечение дистанционной лучевой и химиотерапией.

Недостаток рандомизированных клинических исследований часто считается фактором, который ограничивает возможности распространения ИОЛТ как методики эффективного лечения РМЖ. Такой дефицит обусловлен не только техническими, но и организационными сложностями проведения интраоперационной лучевой терапии. Однако с ростом количества крупных центров онкологического профиля, повышением качества медицинской помощи, обновлением парка оборудования и ростом компетентности специалистов представляется, что ИОЛТ получит более широкое распространение [37].

Заключение

Следует отметить, что парциальное лучевое воздействие на молочную железу имеет достаточное количество преимуществ. С одной стороны, оно дает возможность значительно уменьшить радиационную нагрузку на здоровые окружающие ткани, в том числе на миокард, коронарные сосуды, легкое, а с другой стороны, сокращает время проведения лучевой терапии, что важно для многих категорий больных [37]. Снижение радиационной нагрузки на кожу и подкожную клетчатку является важным условием для улучшения косметических результатов лучевой терапии, в частности для уменьшения вероятности возникновения телеангиоэктазий, гиперпигментации кожных покровов, случаев жирового некроза, локализованного фиброза [38, 39]. Кроме того, ИОЛТ снижает экономические затраты на лечение больных РМЖ. Таким образом, ИОЛТ является эффективным и достаточно безопасным элементом комбинированного лечения РМЖ начальных стадий.

Литература/References

1. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060–2071. PMID: 26135522. <http://doi.org/10.1002/ijc.29670>
2. Мерабишвили В.М. *Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR № 221), том 18*. Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»; 2013;364.
- Merabishvili VM. *Cancer Control in St. Petersburg (operative report for 2011–2012, precise elaboration of registry's database by international standards). Population-based Cancer Registry (IACR no. 221) Sci. publ. no. 18*. Eds. Kolabutina VM, Belyaeva AM. Saint Petersburg: LLC "Publishing and printing company 'COSTA'; 2013;364. (In Russ.).
3. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Маммография и маммосцинтиграфия с 99м TC-MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2017;63(2):274–280. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-6-876-881>
- Chernaya AV, Kanaev SV, Novikov SN, et al. Mammography and mammoscintigraphy with 99m TC-MIBI in the detection of multicentric breast cancer. *Questions of Oncology*. 2017;63(2):274–280. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-6-876-881>
4. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):197–202. PMID: 23742961. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.008>
5. Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast conserving surgery for low-risk invasive and in situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):259–268. PMID: 28094198. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30011-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30011-6)
6. Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А. и др. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(3):16–23. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23>
- Chumachenko IS, Murashko RA, Keshabyan AA, et al. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy. *Tumors of female reproductive system*. 2021;17(3):16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23>
7. Veronesi U, Luini A, Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1587–1591. PMID: 8387637. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282202>
8. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol*. 1992;8(3):161–166. PMID: 1496227.
9. Holland R, Veling SH, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56(5):979–990. PMID: 2990668. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850901\)56:5%3C979::aid-cnrcr2820560502%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850901)56:5%3C979::aid-cnrcr2820560502%3E3.0.co;2-n)
10. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2019;2(4):26–34. <http://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34>
- Bryantseva ZV, Akulova IA, Novikov SN, et al. High Dose Rate Brachytherapy in Treatment of Breast Cancer Patients. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;2(4):26–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34>
11. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3259–3265. PMID: 17577015. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.4991>
12. Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer*. 2001;91:647–659. PMID: 11241230. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010215\)91:4<647::aid-cnrcr1053>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010215)91:4<647::aid-cnrcr1053>3.0.co;2-z)
13. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1269–1277. PMID: 24225155. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2)
14. Захарова Н.А., Семглазов В.Ф., Даффи С.В. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011;176.
- Zakharova NA, Semiglazov VF, Duffy SW. Screening of the mammary gland cancer. Moscow: GEOTAR-Media; 2011;176. (In Russ.).
15. Семглазов В.Ф. Скрининг для раннего выявления рака молочной железы. *Медицинский альманах*. 2008;4:63–65.
- Semiglazov VF. Screening for early diagnostics of breast cancer. *Medical almanac*. 2008;4:63–65. (In Russ.).
16. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(2):60–65.
- Semiglazov VF, Semiglazov VV. Screening of mammary gland cancer. *Practical Oncology*. 2010;11(2):60–65. (In Russ.).
17. Willich N. Technical and methodical developments of radiation oncology from a physician's point of view. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(3):253–262. PMID: 22895626. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0190-4>
18. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. История и современное состояние клинического использования интраоперационной лучевой терапии у больных раком желудка. *Российский онкологический журнал*. 1998;5:55–58.
- Skoropad VYu, Berdov BA. The history and modern state of clinical usage of the intraoperative radiation therapy in patients with stomach cancer. *Russian Journal of Oncology*. 1998;5:55–58. (In Russ.).
19. Kulcenty K, Piotrowski I, Wróblewska JP, et al. 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;12(1):124–132. PMID: 31861498. PMID: PMC7016654. <https://doi.org/10.3390/cancers12010011>
20. Krengli M, Sedlmayer F, Calvo FA, et al. ISORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. *Transl Cancer Res*. 2014;3(1):48–58. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2014.01.02>
21. Kusters M, Valentini V, Calvo FA, et al. Results of European pooled analyses of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol*. 2010;21:1279–1284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp501>
22. Valentini V, Calvo F, Reni M, et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiother Oncol*. 2009;9:54–59. PMID: 18762346. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.07.020>

23. Comas C, Prio A. Irradiation roentgen preventive intraabdominal, après l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'uterus. *Congres International d'Electrologie, Imprinta Francesca Badia, Barcelona 1906*. (In French).
24. Abe M, Fukuda M, Yamano K, et al. Intra-Operative Irradiation in Abdominal and Cerebral Tumours. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1971;10(4):408–416. PMID: 4107080. <https://doi.org/10.3109/02841867109130786>
25. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, 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 randomized trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603–613. PMID: 24224997. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9)
26. Chirag Sh. Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer: Are We There Yet? *Ann Surg Oncol*. 2021;28:20–22. PMID: 33206264. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09356-y>
27. Harris E, Small WJr. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Front Oncology*. 2017;22:310–317. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00317>
28. Elizabeth O, Martin CT, Bindu VM, et al. Outcomes with intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Breast J*. 2020;26(3):454–457. PMID: 31562688. <https://doi.org/10.1111/tbj.13574>
29. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation Oncology*. 2017;12(1):23–35. PMID: 28103903. PMID: PMC5244574. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs13014-016-0749-9>
30. Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Кадомцев Д.В., и др. Роль интраоперационной лучевой терапии в комплексном лечении рака молочной железы: современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;1. <https://doi.org/10.17513/spno.29491>
- Pasechnikova EA, Bodnya VN, Kadomtsev DV, et al. The role of intraoperative radiation therapy in the complex treatment of breast cancer: current state of the problem. *Modern problems of science and education*. 2020;1. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29491>
31. König L, Lang K, Heil J, et al. 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;9:384–394. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00384>
32. Jacobs DH, Horeweg N, Straver M, et al. Health-related quality of life of early-stage breast cancer patients after different radiotherapy regimes. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;189(2):387–398. PMID: 34216316. PMID: PMC8357747. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10549-021-06314-4>
33. Гринев И.А. *Интраоперационная лучевая терапия у больных раком молочной железы после неoadъювантного лекарственного лечения*: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2017.
- Grinev IA. *Intraoperative radiation therapy in breast cancer patients after neoadjuvant drug treatment*. Dissertation. Saint Petersburg; 2017. (In Russ.).
34. Трофимова О.П., Ткачев С.И., Хайленко В.А., и др. Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы – что изменилось? *Онкология*. 2013;2:53–56.
- Trofimova OP, Tkachev SI, Khailenko VA, et al. Radiation therapy in the organ-conserving treatment of patients with early breast cancer – what has changed? *Oncology*. 2013;2:53–56. (In Russ.).
35. Keshtgar MR, Vaidya JS, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not possible. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):31–38. PMID: 20646864. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.045>
36. Kaiser J, Reitsamer R, Kopp P, et al. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2018;13(3):162–167. PMID: 30069175. PMID: PMC6062668. <https://doi.org/10.1159/000489637>
37. Тер-Ованесов М.Д., Кукош М.Ю. Интраоперационная лучевая терапия: вчера, сегодня, завтра (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2017;3(35):23–28.
- Ter-Ovanesov MD, Kukosh MYu. Intraoperative radiation therapy: yesterday, today, future. *Medical alphabet*. 2017;3(35):23–28. (In Russ.).
38. Канаев С.В., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. и др. Сравнительный анализ возможностей внутритканевой брахитерапии источниками высокой мощности дозы и облучения электронами при подведении дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018;64(3):303–309. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-303-309>
- Kanaev SV, Novikov SN, Bryantsev ZhV, et al. Comparison between high dose rate brachytherapy and electron beam radiation in patients who received additional radiation to the tumor bed of removed breast tumor. *Questions of oncology*. 2018;64(3):303–309. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-303-309>
39. Акулова И.А., Новиков С.Н., Целуйко А.И. и др. Сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения у пациенток с дополнительным облучением ложа опухоли при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(3):57–66. <http://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-56-66>
- Akulova IA, Novikov SN, Tseluyko AI, et al. Comparison of cosmetic results after treatment in women with breast cancer who received additional radiation to the tumor bed. *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(3):57–66. (In Russ.). <http://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-56-66>

Сведения об авторах

Чумаченко Игорь Сергеевич, врач-онколог онкологического отделения № 8, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7834-7042>

Мурашко Роман Алексеевич, к. м. н., главный врач, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>

Кешабян Артур Арамович, к. м. н., заведующий онкологическим отделением № 8, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5135-4111>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Igor S. Chumachenko, Oncologist of the Oncology Department no. 8, Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7834-7042>

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>

Arthur A. Keshabyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department no. 8, Clinical Oncology Dispensary no. 1. (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5135-4111>

Conflict of interest: none declared.