

НИИ онкологии им.  
проф. Н.Н. Петрова  
Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург

# РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В.Канаев, д-р мед. наук, проф.

*Лучевая терапия  
играет важную роль в  
лечении рака  
молочной железы.*

Лучевая терапия играет важную роль в лечении рака молочной железы. Как показано в рандомизированном исследовании [8] NSABP-B-17 (National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project), при раке молочной железы *in situ*, 5-летняя актуарияльная частота локальных рецидивов оказалась равной 20,9% в группе (391 женщина), в которой была сделана только органосохраняющая операция, и 10,4% (399 пациенток) там, где хирургическое вмешательство сочеталось с послеоперационной радиотерапией.

Ряд рандомизированных исследований (табл.1) свидетельствует о том, что послеоперационное облучение снижает частоту локального рецидивирования при органосохраняющем лечении рака молочной железы I – II стадий.

Важным представляется вопрос о величине оптимального интервала между хирургическим вмешательством (органосохраняющее лечение) и началом послеоперационного облучения. Эта проблема специально изучалась [23] в одном из исследований Harvard Joint Center for Radiation Therapy (JCRT), в которое были включены только пациентки (673 женщины) с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах, не получавшие химиотерапию. Пятилетняя частота локальных рецидивов составила 13%, если лучевая терапия начиналась в пределах 4 нед, 8% – 5–8 нед. В принципе считается вполне разумным [27] начинать облучение через 7–8 нед после органосохраняющей операции при локализованном (I–II стадии) раке молочной железы в тех случаях, когда больные не получают химиотерапии.

Одними из факторов, которые играют важную прогностическую роль в лечении локализованного рака молочной железы, являются наличие или отсутствие EIC-компонента (extensive intraductal component – распространенный внутрипротоковый компонент), а также характеристика краев послеоперационной раны. По данным, полученным в JCRT [13], где проводилось органосохраняющее лечение в сочетании с послеоперационным облучением, 5-летняя частота локальных рецидивов при отсутствии EIC(-)-компонента и наличии «негативных» краев, т.е. не содержащих опухолевых клеток, составила 1%, «позитивных», в которых обнаруживаются клетки рака – 19%, а в группе с EIC(+)-компонентом – 14% и 42% соответственно. В исследовании из Stanford University [28] 5-летняя частота локальных рецидивов при EIC(+)-компоненте и «негативных» краях – 0%, «позитивных» – 21%, а у женщин с EIC(-)-компонентом – 1% и 11% соответственно.

В случае, если при раке молочной железы I–II стадии выполнена органосохраняющая операция с аксиллярной лимфодиссекцией II уровня и принято решение о проведении адъювантной радиотерапии, то облучается вся оставшаяся часть молочной железы.

Позиция о возможности радиационного воздействия только на ограниченную часть молочной железы, которая непосредственно окружала опухоль, вряд ли приемлема. В Christie Hospital в Манчестере [25] в рандомизированном исследовании (708 женщин) показано, что 7-летняя частота рецидивов в молочной железе, когда облучается только часть ее, составляет 14%, а если вся молочная железа – 7%.

Когда удаленные аксиллярные лимфатические узлы не поражены, либо метастазы обнаруживаются не более, чем в 1–3 из них, радиационное воздействие на аксиллярную область обычно не производится [23]. Если метастазы имеются в 4 и более пораженных лимфатических узлах, то возможно облучение как аксилляр-

Таблица 1

Оценка эффективности послеоперационной радиотерапии при органосохраняющем лечении рака молочной железы I–II стадий

| Исследование                 | Время проведения исследования (годы) | Число больных | Длительность прослеживания (мес) | Состояние лимфатических узлов | Частота локальных рецидивов (%) |                      |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|
|                              |                                      |               |                                  |                               | Операция                        | Операция + облучение |
| NSABP-B-06 [7]               | 1976-1984                            | 1137          | 144                              | 35% N+                        | 37                              | 11                   |
|                              |                                      | 736           |                                  | N-                            | 34                              | 13                   |
|                              |                                      | 401           |                                  | N+                            | 43                              | 6                    |
| Scotland [30]                | 1985-1991                            | 585           | 68                               | 23% N+                        | 24                              | 6                    |
| St.George/Royal Marsden [24] | 1981-1990                            | 391           | 82                               | 34% N+                        | 35                              | 12,5                 |

**Примечание.** В графе «исследование» цифры в скобках показывают номер ссылки на цитируемое исследование в списке литературы. NSABP–National Surgical Adjuvant Bowel and Brest Project. «N-» – аксиллярные лимфатические узлы не поражены; «N+» – в аксиллярных лимфатических узлах определяются метастазы.

ной области, так и надключичной, т.е. апикальных лимфатических узлов (рис. 1). Причем, как полагает А. Recht [23], такой вариант более оправдан в случаях очень интенсивного поражения аксиллярных лимфатических узлов или неадекватно сделанной лимфодиссекции. При отсутствии перечисленных факторов А. Recht [23] полагает допустимым ограничиться лишь радиационным воздействием на надключичные (апикальные) лимфатические узлы. Подобная позиция представляется вполне оправданной, так как, по данным американского колледжа хирургов [19], хорошо известно (рис. 2), что существует отчетливая зависимость между количеством метастатически измененных аксиллярных лимфатических узлов и выживаемостью женщин, страдающих раком молочной железы.

Обычно [12, 22] для больных с «негативными» краями резекции суммарная очаговая доза (СОД) на молочную железу составляет 50 Гр [разовая очаговая доза (РОД) – 1,8–2 Гр]. Однако, даже в таких случаях, как было продемонстрировано в рандомизированном исследовании из Лиона [26], добавление 10 Гр на ложе опухоли за 4 фракции после завершения лучевого лечения на всю молочную железу несколько уменьшает 5-летнюю частоту локальных рецидивов с 4,5% до 3,6%.

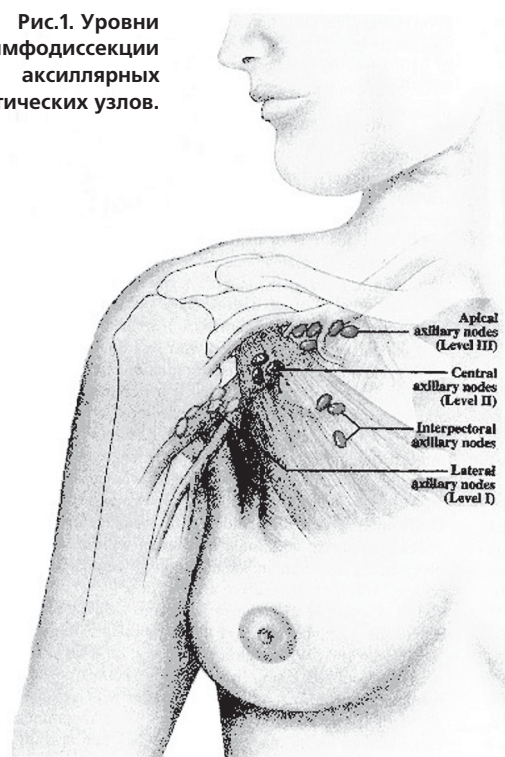
Для большинства больных раком молочной железы I–II стадии А. Recht [23] предлагает следующую схему осуществления радиотерапии:

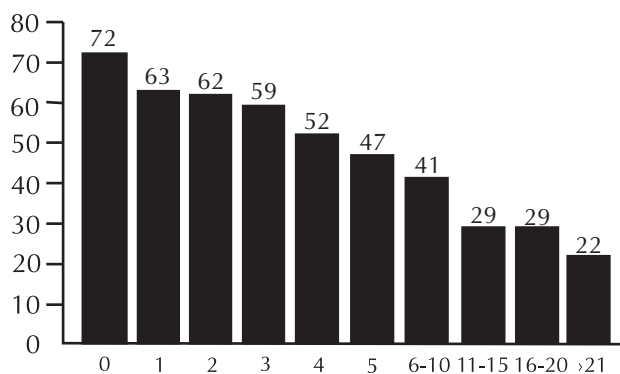
- молочная железа – СОД 45 Гр (РОД 1,8 Гр x 5 раз в неделю);
- добавочно на ложе опухоли – СОД 16 Гр (РОД 2 Гр x 5 раз в неделю);
- аксиллярные лимфатические узлы – СОД 45 Гр (РОД 1,8 Гр x 5 раз в неделю);
- надключичное поле – СОД 45 Гр (РОД 1,8 Гр x 5 раз в неделю).

Как показывает обзор [23] довольно большого количества исследований, сочетание адьювант-

ной химиотерапии или тамоксифена с послеоперационным облучением при органосохраняющем лечении рака молочной железы I–II стадии уменьшает количество рецидивов по сравнению с использованием одного радиационного воздействия. Так, например, в рандомизированное исследование NSABP-B-06 [11] были включены 1843 женщины с I–II стадией рака молочной железы, подвергнутые аксиллярной лимфодиссекции. У 6% больных с метастатически измененными аксиллярными лимфатическими узлами через 8 лет после начала лечения (лампэктомиа + облучение + мелфолан и 5-фторурацил) отмечались локальные рецидивы, в то время как они обнаруживались у 12% женщин с неизменными

Рис.1. Уровни лимфодиссекции аксиллярных лимфатических узлов.





**Рис.2.** Зависимость между 5-летней выживаемостью женщин, страдающих раком молочной железы, и числом пораженных аксиллярных лимфатических узлов.

По оси абсцисс дано количество метастатически измененных аксиллярных лимфатических узлов, по оси ординат - выживаемость больных раком молочной железы (в %).

ми аксиллярными лимфатическими узлами, которым была проведена лампэктомия с последующим облучением без химиотерапии. Следовательно, сочетание лампэктомии с облучением и химиотерапией представляет собой оптимальный вариант лечения.

В исследовании NSABP-B-14 [9] было показано, что у пациенток с непораженными лимфатическими узлами и наличием рецепторов к эстрогенам (ЭР+), которым назначался тамоксифен после хирургического вмешательства и его прием продолжался как в период облучения, так и после него, 10-летняя частота локальных рецидивов составила 3,4% (530 женщин), если тамоксифен не применялся – 10,3% (532 женщины).

В настоящее время нет согласия в том, в какой последовательности после операции предпочтительнее назначать химиотерапию и облучение. В работе, выполненной в JCRT и Duncie Farber Cancer Institute [23], в рандомизированном исследовании попытались сравнить два варианта адъювантного лечения после органосохраняющей операции при локализованном раке молочной же-

лезы. В первом случае больным назначали 4 цикла химиотерапии, а затем осуществляли облучение, во втором – вначале проводили облучение, а потом химиотерапию. Создалось впечатление, что задержка лучевого лечения способна повести к увеличению вероятности частоты местно-регионарных рецидивов, а удлинение интервала между операцией и началом химиотерапии может быть ответственным за повышение частоты отдаленных метастазов.

В целом, как показывает опыт JCRT [23], частота локальных рецидивов остается практически в тех же пределах, если облучение осуществляется до химиотерапии (7%) или после нее (7%).

Вопрос о том, какие сроки являются оптимальными для начала лучевого лечения, проводимого после химиотерапии, остается пока дискуссионным. В табл. 2 представлены результаты рандомизированных исследований, в которые включались только больные с «негативными» краями резекции. W.F. Hartsell и соавт. [15] показали, что у женщин, получавших адъювантную химиотерапию, с «негативными» краями резекции, у которых облучение начиналось ранее 120 дней с момента хирургического вмешательства, локальных рецидивов не наблюдалось, но когда это происходило после 120 дней, частота локальных рецидивов составила 5%, при наличии «позитивных» краев – 6% и 24% соответственно.

По мнению A. Recht [23], при органосохраняющем хирургическом вмешательстве у больных раком молочной железы I–II стадий использование послеоперационного облучения и адъювантной химиотерапии последовательно предпочтительнее, чем одновременно. Лучевое лечение необходимо начинать не позже, чем через 12–16 нед после операции, а затем, в случае необходимости, химиотерапия может быть продолжена.

В нашем Институте [1–3] проведено рандомизированное исследование по оценке эффективности послеоперационной радиотерапии инвазивного протокового рака молочной железы pT1–2 N0M0, в

Таблица 2

Частота локальных рецидивов при различной длительности послеоперационной химиотерапии, проводимой до начала лучевого лечения, при органосохраняющем лечении рака молочной железы I–II стадий

| Исследование    | Время проведения исследования (годы) | Длительность прослеживания (мес) | Частота локальных рецидивов (%) |             |           |
|-----------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------|-----------|
|                 |                                      |                                  | Длительность химиотерапии (нед) |             |           |
|                 |                                      |                                  | 0–4                             | 12          | 18+       |
| NSABP-B-15 [18] | 1984–1988                            | 96                               | 1%(19/204)                      | 10%(42/420) | –         |
| NSABP-B-16 [10] | 1984–1989                            | 96                               | 5%(6/116)                       | 4%(6/112)   | –         |
| IBCSG VII [31]  | 1986–1993                            | 48                               | 3%(2/70)                        | 6%(4/69)    | –         |
| IBCSG VI [31]   | 1986–1993                            | 48                               | –                               | 8%(8/95)    | 9%(9/113) |

**Примечание.** В графе «исследование» цифры в скобках показывают номер ссылки на цитируемое исследование в списке литературы. NSABP – National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project. I BCSG – International Breast Cancer Study Group.

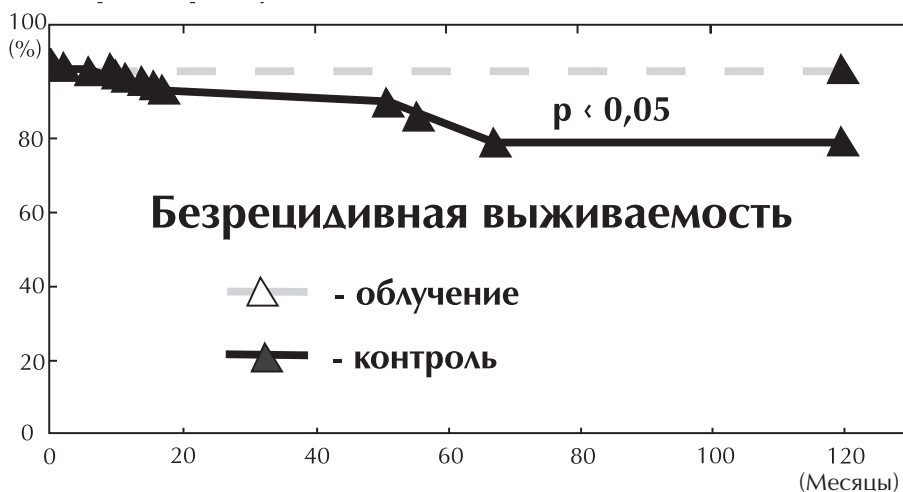


Рис.3. Безрецидивная выживаемость у больных раком молочной железы (pT1-2 N0M0), получавших послеоперационную лучевую терапию и не подвергавшихся лучевому воздействию.

которое включено 317 больных с размерами опухоли до 2,5 см включительно. Период исследования с 1 января 1985 г. до 1 июня 1997 г.

Хирургическое вмешательство выполнялось в объеме широкой секторальной резекции (77 женщин из 317) или сегментарной резекции, дополненной аксиллярной диссекцией II уровня в подавляющем большинстве случаев (240 из 317 пациенток). Наряду с лучевым лечением больные получали химиотерапию и гормонотерапию.

Радиотерапия проведена 149 женщинам, из них только оставшаяся молочная железа облучена в

СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр x 5 раз в неделю) у 80, а у 69 – лучевому воздействию (СОД 40–50 Гр, РОД 2 Гр x 5 раз в неделю) подверглись и зоны регионарного метастазирования.

В данном исследовании основным фактором, определяющим влияние облучения на отдаленные результаты лечения, оказалась величина опухоли. Как видно из табл. 3, 5-летняя частота рецидивов при размерах опухоли менее 1 см статистически не различалась и в группе женщин, подвергнутых радиационному воздействию, и среди тех, кто не получал его. Совершенно иная картина на-

Таблица 3

Частота рецидивов рака молочной железы у больных с размером опухоли < 1 см (91 женщина)

| Тип рецидива                              | Контроль    | Облучение    | P     |
|---|-------------|--------------|-------|
| Рецидив в послеоперационном рубце         | 0/51        | 1/40 (2,5%)  | >0,05 |
| Рецидив в другом квадранте железы         | 3/51 (5,9%) | 2/40 (5%)    | >0,05 |
| Рецидив в молочной железе                 | 3/51 (5,9%) | 3/40 (7,5%)  | >0,05 |
| Рецидив в регионарных лимфатических узлах | 2/51 (3,9%) | 2/40 (5%)    | >0,05 |
| Местно-регионарный рецидив                | 5/51 (9,8%) | 5/40 (12,5%) | >0,05 |

Таблица 4

Частота возникновения рецидивов рака молочной железы у больных с размером опухоли от 1 см до 2,5 см включительно (226 женщин)

| Тип рецидива                              | Контроль      | Облучение    | P     |
|---|---------------|--------------|-------|
| Рецидив в послеоперационном рубце         | 3/117 (2,6%)  | 1/109 (0,9%) | >0,05 |
| Рецидив в другом квадранте железы         | 5/117 (4,3%)  | 0/109        | <0,05 |
| Рецидив в молочной железе                 | 8/117 (6,8%)  | 1/109 (0,9%) | <0,05 |
| Рецидив в регионарных лимфатических узлах | 3/117 (2,6%)  | 1/109 (0,9%) | >0,05 |
| Местно-регионарный рецидив                | 11/117 (9,4%) | 2/109 (1,8%) | <0,05 |

блюдалась у больных с опухолями от 1 см до 2,5 см включительно. У них послеоперационное лучевое лечение (табл.4) способствовало отчетливому сокращению числа местно-регионарных рецидивов с 9,4% до 1,8% и достоверному ( $p < 0,05$ ) повышению 5-летней безрецидивной выживаемости с  $91,0 \pm 4,1\%$  до  $97,8 \pm 1,6\%$  (рис.3).

Исходя из полученных нами результатов, мы считаем, что радиационное воздействие на молочную железу, включая зоны регионарного метастазирования или без них, у больных раком молочной железы pT1 N0M0 с размером опухоли 1 см и менее не способствует снижению частоты местного рецидивирования. В то же время при опухолях более 1 см, но не превышающих 2,5 см (pT1-2 N0M0), облучение приводит к достоверному ( $p < 0,05$ ) уменьшению процента местно-регионарных рецидивов и соот-

ветствующему увеличению безрецидивной выживаемости.

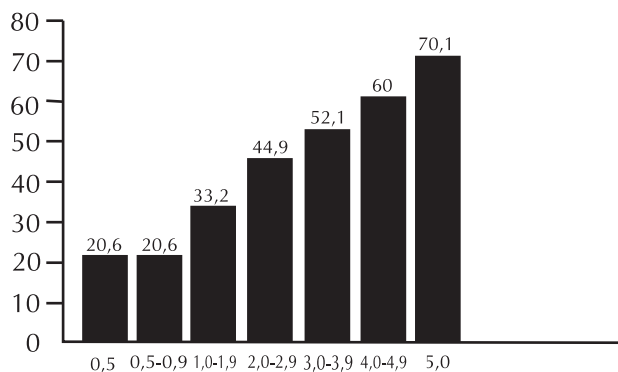
Основываясь на результатах только что разработанного рандомизированного исследования, а также тщательного анализа литературы, сотрудниками нашего Института [3] были составлены методические указания «Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы (pT1–2 N0M0)», утвержденные Минздравом России в 2001 г. В этом документе рекомендуется адъювантную послеоперационную лучевую терапию назначать при размере опухоли от 1 см до 2,5 см в диаметре. Ее начинают не позднее 6–8 нед с момента выполнения хирургического вмешательства.

Важным моментом (рис.4) при осуществлении органосохраняющей операции является адекватное выполнение аксиллярной лимфодиссекции II уровня, ибо даже при малых размерах опухоли молочной железы наличие метастазов в аксиллярных лимфатических узлах вполне вероятно [6].

Облучение проводится на гамма-терапевтических аппаратах или на низкоэнергетических линейных ускорителях электронов с использованием классического фракционирования (2 Гр x 5 раз в неделю) в суммарной очаговой дозе на оставшуюся молочную железу 50 Гр (25 фракций с тангенциальных полей).

Проведение адъювантной лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования при адекватно выполненной аксиллярной диссекции II уровня в случае отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов (pN0) является нецелесообразным, так как не улучшает эффективности лечения.

В случае наличия EIC(+)-компонента опухоли следует делать дополнительное облучение ложа опухоли пучком электронов по 2 Гр ежедневно x 5 раз в неделю до СОД 10–16 Гр.



**Рис.4.** Частота вовлечения аксиллярных лимфатических узлов в зависимости от размера опухоли в молочной железе.

По оси абсцисс размер опухоли в молочной железе в см, по оси ординат - частота метастатических изменений в аксиллярных лимфатических узлах (в %).

Увеличение интервала между хирургическим вмешательством и началом лучевой терапии повышает риск развития рецидива в сохраненной молочной железе.

Применение адъювантного радиационного воздействия в ряде случаев сопровождается уменьшением пигментации кожи, появлением телеангиэктазий, фиброзом ткани молочной железы с последующим смещением соска и уменьшением ее контура, что может привести к неудовлетворительным косметическим результатам.

После адъювантной лучевой терапии теоретически нельзя исключить возникновения через 10–15 лет и более индуцированных опухолей в контралатеральной молочной железе и вторичных опухолей другой локализации.

Не меньшую роль, чем при лечении локализованного рака молочной железы (I–II стадии), радиационное воздействие играет и в терапии рака молочной железы III стадии. Если у таких женщин принимается решение начать лечение с мастэктомии, т.е. опухоль операбельна, то, как показывают результаты рандомизированных исследований (табл.5), в программу лечения должны включаться и химиотерапия, и облучение.

Хотя в обычной клинической практике после мастэктомии обычно проводится химиотерапия, а затем лучевое лечение, некоторые авторы считают, что более предпочтительно, чтобы за мастэктомией следовало радиационное воздействие, а затем химиотерапия. А.У. Buzdar и соавт. [5] сообщают о том, что 10-летняя актуальная частота рецидивов равнялась 16% у женщин, начавших программу лечения с химиотерапии, и 8% – с облучения. Но надо отметить, что с такой позицией согласны далеко не все.

Желательно, чтобы после мастэктомии, когда предполагается применение и химиотерапии, и радиационного воздействия, последнее осуществлялось не позднее, чем через 6 мес после мастэктомии. В частности, Т.А. Buchholz и соавт. [4] показали, что 5-летняя актуальная частота рецидивов была у 23% у женщин, подвергнутых облучению через 6 мес и более после мастэктомии, и 5% – у тех, кто получил его в пределах 6 мес.

В настоящее время все большее количество клиницистов предпочитают начинать лечение местнораспространенного рака молочной железы с неoadъювантной химиотерапии. В подобной ситуации возможно несколько вариантов [17].

*Вариант I:* если назначение неoadъювантной химиотерапии привело к полному или частичному эффекту и выполняется хирургическое вмешательство (мастэктомия, органосохраняющая операция), то радиационное воздействие осуществляется следующим образом:

- грудная стенка/молочная железа – 50 Гр;

- надключичные лимфатические узлы – 50 Гр;
- парастеральные лимфатические узлы – 50 Гр;
- аксиллярные лимфатические узлы, если имелось их интенсивное поражение – 50 Гр.

Добавочная доза на послеоперационный рубец, ложе опухоли – электроны – 10 Гр.

*Вариант II:* нет ответа на неоадьювантную химиотерапию или наблюдается прогрессирование заболевания; мастэктомия планируется после благоприятного ответа на лучевое лечение:

- молочная железа – 50 Гр;
- надключичные лимфатические узлы – 50 Гр;
- парастеральные лимфатические узлы – 50 Гр;
- аксиллярные лимфатические узлы – 50 Гр.

Добавочная доза на основную часть опухоли, если она все еще остается неоперабельной – 10–16 Гр.

*Вариант III:* прогрессирование или нет ответа на неоадьювантную химиотерапию, мастэктомия не предполагается после облучения:

- молочная железа – 50 Гр;
- надключичные лимфатические узлы – 50 Гр;
- парастеральные лимфатические узлы – 50 Гр;
- аксиллярные лимфатические узлы – 50 Гр.

Добавочная доза на основную часть опухоли – 20–26 Гр.

В тех случаях, когда по данным эксцизионной биопсии в результате неоадьювантной химиотерапии не остается никаких признаков опухоли, рекомендуется внимательно рассмотреть вопрос о возможности выполнения органосохраняющей операции. Такая же ситуация возникает, если гистологическое исследование материала, полученного при эксцизионной биопсии, свидетельствует о наличии только микроскопических остатков опухоли, или произошло резкое уменьшение объема опухоли. В этих случаях послеоперационное радиационное воздействие осуществляется по варианту I.

## Литература

1. Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Бугрова И.Л., Власов А.Н. Оценка эффективности адьювантной лучевой терапии в консервативном лечении ранних стадий рака молочной железы pT1–2 N0M0// *Вопр.онкол.* – 1999. – N 5. – С. 511–515.
2. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Бугрова И.Л. Промежуточные результаты рандомизированного исследования «Оценка роли адьювантной лучевой терапии в органосохраняющем лечении рака молочной железы»// *Вопр.онкол.* – 1998. – N 4. – С. 414–421.
3. Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Пожарисский К.М. и др. Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы (pT1–2 N0M0). Методические указания. – СПб., 2001. – 13 с.
4. Buchholz T.A., Austin-Seymour M.M., Moe R.E. et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol. 26. – P. 23.
5. Buzdar A.U., Kau S.W., Smith T.L. et al. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71. – P. 3680.
6. Carther C.L., Allen C., Henson D.E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 27,740 breast cancer cases// *Cancer (Philad.)*. – 1989. – Vol. 63. – P. 181.
7. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer// *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1456.
8. Fisher B., Constantino J., Redmond C. et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer// *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. – 328. – P. 1581.
9. Fisher B., Dignam J., Bryant J. et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors// *J. Nat. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88. P. 1529.
10. Fisher B., Redmond C., Legault-Poisson S. et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16// *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1005.
11. Fisher B., Redmond C., Poisson R. et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer// *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 822.
12. Fowble B., Goodman R., Glick J., Rosato E. *Breast Cancer Treatment: A Comprehensive Guide to Management.* – St. Louis: Mosby-Year Book, 1991.
13. Gage I., Schnitt S.J., Nixon A.J. et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy// *Cancer (Philad.)*. – 1996. – Vol. 78. – P. 1921.

14. Grohn P., Heinonen E., Klefstrom P., Tarkkanen J. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1984. – Vol. 54. – P. 670.
15. Hartsell W.F., Recine D.C., Griem K.L., Murthy A.K. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence// *Cancer (Philad.)*. – 1995. – Vol. 76. – P. 2497.
16. Klefstrom P., Grohn P., Heinonen E. et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in Stage III breast cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1987. – Vol. 60. – P. 936.
17. Kuske R.R. Breast cancer: stages T3 and T4. Locally advanced and inflammatory breast cancer// *Clinical Radiation Oncology/ Eds: L.L. Gunderson and J.E. Tepper*. – N.Y.: Churchill Livingstone, – 2000. – P. 999-1013.
18. Mamounas E.P., Fisher B., Bryant J. et al. Does delaying breast irradiation in order to administer adjuvant chemotherapy increase the rate of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR)? Results from two NSABP adjuvant studies in node-positive breast cancer (B-5 and B-16) [Abstract]// *Breast Cancer Res. Treat.* – 1996. – Vol. – 41. – P. 219.
19. Nemoto T., Vana J., Bedwani R.N. et al. Management of survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons// *Cancer (Philad.)*. – 1980. – Vol. 45. – P. 2917.
20. Olson J.E., Neuberg D., Pandya K.J. et al. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1138.
21. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy// *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 949.
22. Pezner R.D., Wagman L.D., Ben-Ezra J. Odom-Maryon T. Breast conservation therapy: Local tumor control in patients with pathologically clear margins who receive 5000 cGy breast irradiation without local boost// *Breast Cancer Res. Treat.* – 1994. – Vol. 32. – P. 261.
23. Recht A. Breast cancer: noninvasive, stages I and II// *Clinical Radiation Oncology/ Eds. L.L. Gunderson and J.E. Tepper*. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. – P. 968-998.
24. Renton S.C., Gazet J.C., Ford H.T. et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer// *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 22. – P. 17.
25. Ribeiro G.G., Magee B., Swindell R. et al. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception// *Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 278.
26. Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyons, France// *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 963.
27. Slotman B.J., Meyer O.W.M., Njo K.H., Karim A.B.M.F. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer// *Radiother Oncol.* – 1994. – Vol. 30. – P. 206.
28. Smitt M.C., Nowels K.W., Zdeblick M.J. et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation// *Cancer (Philad.)*. – 1995. – Vol. 76. – P. 259.
29. Spangenberg J.P., Nel C.J.C., Anderson I.D. et al: A prospective study of the treatment of Stage III breast cancer// *S. Afr. J. Surg.* – 1986. – Vol. 24. – P. 57.
30. Van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S. et al: Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in Stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial// *J. Nat. Cancer Inst. Monogr.* – 1992. – Vol. – 11. – P. 15.
31. Wallgren A., Bemier J., Gelber R.D. et al. Timing of radiotherapy and hemotherapy following breast conserving surgery for patients with node-positive breast cancer// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 35. – P. 649.