DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.133-146>
УДК: 615.849: 618.19-006.6-08

Брахітерапія в комплексному лікуванні раку грудної залози

Свинаренко А. В., ORCID: 0000-0001-8854-8561, e-mail: asvynarenko@ukr.net

Мірошніченко Л. Г., ORCID: 0000-0002-6415-8945, e-mail: lumira78@gmail.com

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Brachytherapy in comprehensive treatment of breast cancer

Svynarenko A. V., ORCID: 0000-0001-8854-8561, e-mail: asvynarenko@ukr.net

Miroshnichenko L. H., ORCID: 0000-0002-6415-8945, e-mail: lumira78@gmail.com

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

брахітерапія раку грудної залози, дози, фракціонування, планування, буст, КТ-топометрія.

Для цитування:

Свинаренко А. В., Мірошніченко Л. Г. Брахітерапія в комплексному лікуванні раку грудної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28. № 2. С. 133–146. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.133-146>

Для кореспонденції:

Мірошніченко Людмила Глебівна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділення променевої терапії; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 64024; e-mail: lumira78@gmail.com

© Свинаренко А. В., Мірошніченко Л. Г., 2020

РЕЗЮМЕ

Мета роботи. На основі аналізу даних літератури визначити роль і місце брахітерапії в комплексному лікуванні раку грудної залози, показання та протипоказання до її проведення, оптимальні способи планування і контролю ефективності.

Матеріали та методи. Використані такі наукометричні бази даних: Google Scholar, Російський індекс наукового цитування (РІНЦ), Index Copernicus (IC), «Бібліометрика української науки», Scholarometer, Microsoft Academic Search. Пошук був обмежений дослідженнями, опублікованими в період 1983–2020 рр.

Результати. Результати аналізу опромінених обсягів досліджені EORTC (неопубліковані дані свідчать про дійсне зменшення обсягу опромінення в 3 рази у пацієток, які отримали внутрішньо-тканинний буст, у порівнянні з тими, у кого застосовувався дистанційний буст). Незважаючи на зменшення обсягу опромінення, частота розвитку місцевих рецидивів не зросла.

Висновки. Метод брахітерапії дає змогу зменшити променеве навантаження на оточуючі тканини та збільшити СОД на пухлинну масу, також доведено ефективність внутрішньотканинного опромінення в комплексному лікуванні при ранніх стадіях раку грудної залози за результатами спостереження щодо частоти місцевого рецидивування і косметичного ефекту.

Keywords:

brachytherapy of breast cancer, dose, fractionation, planning, boost, CT topometry.

For citation:

Svynarenko AV, Miroshnichenko LH. Brachytherapy in comprehensive treatment of breast cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(2): 133–146. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.133–146>

For correspondence:

Miroshnichenko Ludmila Hlebivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Radiation Therapy Department;
82 Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: lumira78@gmail.com

© Svynarenko A.V.,
Miroshnichenko L.H., 2020

ABSTRACT

Purpose. Based on the data analysis to define the role and function of brachytherapy in comprehensive treatment of breast cancer, indications and contraindications to brachytherapy, appropriate ways of effectiveness planning and control.

Materials and methods. The following scientometric databases were used: Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI), Index Copernicus (IC), Bibliometrics of Ukrainian Science («Бібліометрика української науки»), Scholarometer, Microsoft Academic Search). The search was restricted to the studies published within the 1983-2020 time-frame.

Results. The analysis of irradiated volume study EORTC (unpublished data indicate a real decrease in the amount of irradiation 3 times in patients who received intra-tissue boost compared with those who used a remote boost). Despite the reduction of exposure, the incidence of local recurrence is not increased.

Conclusions. The brachytherapy method makes it possible to reduce radiation exposure to surrounding tissues and to increase the total focal dose on the tumor mass. Along with that, following the results of observing local recurrence frequency and cosmetic effect, the effectiveness of internal tissue exposure in comprehensive treatment at early stages of breast cancer has been proved.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 03.06.2020	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 22.06.2020	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 06.07.2020
--	---	---

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана у відповідності до наукових напрямків ДУ «ІМРО НАМН України» – «Променева терапія непухлинних захворювань».

ВСТУП

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, рак грудної залози (РГЗ) – найбільш розповсюджена злоякісна пухлина в жінок у світі [1]. Нині щороку в світі діагностується більше 1,5 мільйона нових випадків, хоча зовсім нещодавно, лише в 2010 роках ці цифри не перевищували мільйона [2]. Навіть у розвинених країнах рак грудної залози – найчастіший рак у жінок, що становить від 25 до 30 % усіх онкологічних захворювань із захворюваністю близько 100 випадків на 100 тис. жінок на рік.

Як і багато інших захворювань, рак грудей «молодшає», тобто в останні десятиліття спостерігається тенденція зниження середнього віку хворих – у більшості з них пухлини виникають у віці від 45 до 65 років. П'ятирічна виживаність становить при першій стадії – 94 %, при другій – 79 %, при третій – 50 %, при четвертій – 20 % [3].

В Україні захворюваність на РГЗ за останні 10 років зросла в 2 рази і продовжує збільшуватися – лише у 2018 році порівняно з попереднім виявлено на 3,3 % більше захворювань, діагностовано 14 872 нових випадки раку грудної залози, що становить 77,5 на 100 тис. населення.

Connection with research programs, plans and projects

The study follows research areas of SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» that is «Radiation Therapy of Non-neoplastic Diseases».

INTRODUCTION

According to the world health organization, breast cancer (BCR) is the most common malignancy in women worldwide [1]. Today, more than 1.5 million new cases are diagnosed worldwide each year, although more recently, in 2010 alone, these figures did not exceed 1 million. Even in developed countries, breast cancer is the most common cancer in women, accounting for 25 to 30 % of all cancers with a incidence of about 100 cases per 100,000 women per year.

Like many other diseases, breast cancer is «getting younger», i.e. in recent decades there has been a downward trend in the average age of patients – in most of them tumors occur between the ages of 45 and 65 years. Five-year survival is: in the first stage – 94 %, in the second – 79 %, in the third – 50 %, in the fourth – 20 % [3].

In Ukraine, the incidence of BCR has doubled over the past 10 years and continues to increase – only in 2018 compared to the previous 3.3 percent more diseases were detected. In Ukraine in 2018, 14,872 new cases of breast cancer were diagnosed, which is 77.5 per 100 thousand population. The total number of deaths during 2018 was 5679 women (29.6 per 100 thousand

Загальна кількість померлих протягом 2018 року склала 5679 жінок (29,6 на 100 тис. населення), при цьому 9,4 % вперше виявлених хворих прожили менше одного року [4].

Завдяки скринінговим програмам захворювання частіше виявляється на ранній стадії, при якій пацієнтці може бути запропоноване органозберігальне лікування, включаючи брахітерапію. Стандартний підхід до терапії невеликих пухлин базується на збереженні грудної залози завдяки операції та променевої терапії з довгостроковою виживаністю, аналогічній тій, яку отримують при мастектомії. Оскільки в сучасній структурі захворюваності на РГЗ в Україні 73,3 % припадає на I–II стадію, це саме по собі створює перспективи для використання брахітерапії в комплексному лікуванні цієї патології.

Збільшення кількості хворих із ранніми формами РГЗ у розвинених країнах призвело до зростання кількості органозберігальних операцій, що дозволило забезпечити поліпшення якості життя цього контингенту [5].

Однією із основних проблем органозберігального лікування є більш високий ризик розвитку місцевих рецидивів (20 %) у порівнянні з радикальною мастектомією (12 %) [6].

Мета роботи. На основі аналізу даних літератури визначити роль і місце брахітерапії в комплексному лікуванні раку грудної залози, показання та протипоказання до її проведення, оптимальні способи планування і контролю ефективності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Використані такі наукометричні бази даних: Google Scholar, Російський індекс наукового цитування (РІНЦ), Index Copernicus (IC), «Бібліометрика української науки», Scholarometer, Microsoft Academic Search. Пошук був обмежений дослідженнями, опублікованими в період 1983–2020 рр.

Визначення поняття та історія розвитку брахітерапії

Брахітерапія – різновид променевої терапії, при якій використовуються джерела випромінювання малої або високої потужності, розташовані безпосередньо в опромінюваній тканині або в декількох сантиметрах від неї [7].

Інтерстиційна променева терапія радієвими голками була рекомендована ще в 1917 р. як альтернатива хірургічному лікуванню Генрі Харрінгтоном Дженовесом (1873–1921) – американським лікарем та піонером променевої терапії. Дуже скоро цей напрямок був підхоплений і харківськими радіологами після створення у 1923 р. радіотерапевтичного відділення Українського Центрального рентген-радіологічного та онкологічного інституту під орудою Ганни Генрихівни Ченч (1878–1941). Тоді застосовувалась інтраопераційна імплантація радію, подарованого інституту Марією Склодовською-Кюрі.

Безумовно, радій як 95 % альфа-випромінювач із дуже тривалим періодом піврозпаду (1600 років) і при цьому високою енергією випромінювання

population), with 9.4 % of newly diagnosed patients lived less than 1 year [4].

Due to screening programs, the disease is more often detected at an early stage, at which the patient may be offered organ-sparing treatment, including brachytherapy. The standard approach to the treatment of small tumors is based on the preservation of the breast through surgery and radiation therapy, with long-term survival similar to that obtained by mastectomy. Since in the current structure of the incidence of BCR in Ukraine 73.3 % falls on the I–II stage, this in itself creates prospects for the use of brachytherapy in the treatment of this pathology.

The increase in the number of patients with early forms of BCR in developed countries has led to an increase in the number of organ-sparing operations, which has improved the quality of life of this contingent [5].

One of the main problems of organ-preserving treatment is a higher risk of local recurrence (20 %) compared to radical mastectomy (12 %) [6].

Objective. Based on the data analysis to define the role and function of brachytherapy in comprehensive treatment of breast cancer, indications and contraindications to brachytherapy, appropriate ways of effectiveness planning and control.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The following scientometric databases were used: Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI), Index Copernicus (IC), Bibliometrics of Ukrainian Science («Бібліометрика української науки»), Scholarometer, Microsoft Academic Search). The search was restricted to the studies published within the 1983–2020 timeframe.

Definition and history of brachytherapy

Brachytherapy is a type of radiation therapy that uses low or high-power radiation sources located directly in the irradiated tissue or a few centimeters from it [7].

Interstitial radiation therapy with radium needles was recommended as early as 1917 as an alternative to surgical treatment by Henry Harrington Geneva (1873–1921), an American physician and pioneer of radiation therapy. Very soon this direction was picked up by Kharkov radiologists after the establishment in 1923 of the radiotherapy department of the Ukrainian central x-ray radiology and oncology institute under the leadership of Anna Henrikhovna Chench (1878–1941). At that time, intraoperative implantation of radium donated by the Marie Sklodowska-Curie institute was used.

Undoubtedly, radium as a 95 % alpha emitter with a very long half-life (1600 years) and high radiation energy (4.86 MeV) created considerable problems of radiation safety for both medical staff and patients, so it was introduced into the tumor manually (yes called the method of «simple after loading»).

(4,86 MeV) створював неабиякі проблеми радіаційної безпеки як медичного персоналу, так і пацієнток, тому вводився у пухлину вручну (так званий метод «simple afterloading»).

Зі введенням в експлуатацію в 1961 р. шлангових апаратів з автоматичною подачею джерела випромінювання («remote afterloading») в брахітерапії раку як грудної залози, так і інших органів, було здійснено також перехід на штучні радіоізотопи, спільними рисами яких були переважно гамма-випромінювання, досить короткий період напіврозпаду і менша, порівняно з радієм, енергія випромінювання.

Характеристика джерел випромінювання, які найчастіше використовуються в сучасній брахітерапії, у тому числі і при раку грудної залози, наведена в таблиці 1.

With the introduction in 1961 of hose devices with automatic feed source («remote after loading») in brachytherapy of cancer of both breast and other organs, there was also a transition to artificial radioisotopes, the common features of which were predominantly gamma radiation, quite short half-life and lower compared to radium radiation energy.

Characteristics of radiation sources that are most often used in modern brachytherapy, including breast cancer, are shown in table 1.

Brachytherapy can play the role of a radial boost on the bed of the removed tumor after remote irradiation of the rest of the breast or can be used in some cases as the only method of radiation after organ-sparing surgery. Tumors that do not undergo primary conservative surgery are first treated with systemic agents (chemo hormone therapy, targeted drugs) and / or external

Таблиця 1. Джерела випромінювання, що використовуються при внутрішньотканинній брахітерапії РГЗ

Table 1. Radiation sources used in intra-tissue brachytherapy BCR

Радіонуклід Radionuclide	Використана частина спектра випромінювання Used part of the radiation spectrum	Енергія випромінювання, MeV Radiation energy, MeV	Період піврозпаду Half-life
Кобальт – 60 Cobalt – 60	γ	1,25	5,26 року 5,26 years
Іридій – 192 Iridium – 192	γ	0,4	74 дні 74 days
Каліфорній – 252 Californium – 252	нейтрони neutrons	80–100	2,6 року 2,6 years
Цезій – 137 Cesium – 137	γ	0,66	30 років 30 years

Брахітерапія може відігравати роль променевого буста на ложе видаленої пухлини після дистанційного опромінення всієї решти грудної залози або може використовуватися в окремих випадках як єдиний спосіб випромінювання після органозберігальної операції. Пухлини, які не піддаються первинному консервативному хірургічному втручанню, спочатку лікують системними засобами (хіміогормонотерапія, таргетні препарати) та / або зовнішнім опроміненням, при цьому в якості посилення променевого впливу брахітерапія може бути запропонована окремим пацієнтам.

З появою кобальтових дистанційних апаратів і лінійних прискорювачів інтерстиційна променева терапія стала застосовуватися для підведення буста до пухлини. У 1967 р. Pierquin і Dutreix у Франції стали застосовувати afterloading з дротом ¹⁹²Ir. У 80-х роках ХХ століття як компонент органозберігального лікування інтерстиційна променева терапія при пухлинах розміром менше 5 см (T1–T2) дозволила досягти високих рівнів локального конт-ролю: 5 років – 91–98 %, 10 років – 87–92 %, 15–20 років – 80–85 %.

Новий етап у розвитку внутрішньотканинної гамма-терапії, що настав у 60-ті рр. ХХ століття, був пов'язаний з такими моментами:

- появою штучних радіонуклідів з широким діапазоном енергії гамма-випромінювання і новими можливостями радіаційного захисту;

irradiation, and brachytherapy may be offered to individual patients to enhance radiation exposure.

With the advent of cobalt remote devices and linear accelerators, interstitial radiation therapy began to be used to bring the bust to the tumor. In 1967, Pierquin and Dutreix in France began to use after loading with wire ¹⁹²Ir. In the 80s of the twentieth century as a component of organ-preserving treatment interstitial radiation therapy for tumors smaller than 5 cm (T1–T2) allowed to achieve high levels of local control: 5 years – 91–98 %, 10 years – 87–92 %, 15–20 years – 80–85 %.

A new stage in the development of intra-tissue gamma therapy, which occurred in the 60's of XX century, was associated with the following points:

- the emergence of a number of artificial radionuclides with a wide range of gamma-ray energy and new possibilities of radiation protection;

- improvement of techniques based on the introduction of radiation sources in pre-implanted in the breast tissue of hollow flexible or rigid intrastats and the development of hardware for contact irradiation on the principle of automated sequential introduction of radiation sources (remote after loading), which allow remote control, thus completely eliminating the additional radiation load on personnel during irradiation [8].

Numerous studies [9; 10; 11; 12] show that radiation therapy is a mandatory component of treatment, with the main goal of preventing local recurrence

- удосконаленням методик, заснованих на введенні джерел випромінювання в попередньо імплантовані в тканини грудної залози порожнисті гнучкі або жорсткі інтрастати, і розвитком апаратних засобів проведення контактного опромінення за принципом автоматизованого послідовного введення джерел випромінювання (remote afterloading), які дозволяють здійснювати дистанційний контроль за їх подачею і видаленням, тим самим повністю виключаючи додаткове променеве навантаження на персонал у процесі опромінення [8].

Численні дослідження [9; 10; 11; 12] показують, що променева терапія є обов'язковим компонентом лікування, маючи за основну мету запобігання місцевому рецидиву при органозберігальних операціях. При цьому сумарна осередкова доза становить 50 Гр, а при необхідності підводиться також додаткова доза до 10–20 Гр (буст).

У цих дослідженнях були представлені дані про частоту місцевих рецидивів після тільки органозберігальних операцій: при T1N0M0 протягом 10 років – 25 %, при T2N0M0 – 30–35 %, а далі процентні показники зростають пропорційно поширеності пухлинного процесу. При ад'ювантному застосуванні різних варіантів променевої терапії частота місцевого рецидивування скорочується вдвічі. Усе це потребує подальшого вивчення, розвитку і вдосконалення методик променевого впливу на РГЗ. Однією з методик, яка може забезпечити формування оптимальної дози випромінювання в пухлині чи її ложі, знижуючи променеве навантаження на нормальні навколишні тканини, є внутрішньотканинна брахітерапія.

Показання:

1) як променевий буст на місце первинної пухлини після органозберігальних операцій. Внутрішньотканинному бусту може бути віддано перевагу порівняно з дистанційним бустом електронами або фотонами в разі глибоко розташованих пухлин. Якщо планований опромінюваний обсяг знаходиться глибше 28 мм від епідермісу, в порівнянні з бустом електронами, імплантати забезпечують кращий розподіл дози в обсязі опромінюваної тканини грудної залози та дози на судини шкіри [13];

2) як буст на місце розташування первинної пухлини після неoad'ювантної системної і / або дистанційної променевої терапії на всю грудну залозу при частковій або повній регресії первинної пухлини, що не підлягає первинному органозберігальному лікуванню. Ця категорія включає хворих із пухлинами від 3 до 7 см без віддалених метастазів, із залученням у пухлинний процес не більше 3 підм'язових лімфатичних вузлів; раніше таким хворим зазвичай планувалася тільки мастектомія.

У ретроспективних [14] і рандомізованих [15] дослідженнях частота розвитку рецидивів при використанні буста після проведення дистанційної променевої терапії грудної залози в СОД 50 Гр зменшувалася більшою мірою, ніж після поєднання дистанційного опромінення молочної залози і буста за допомогою електронів або випромінювання ⁶⁰Co.

У разі часткової регресії пухлини виникають умови для органозберігальних операцій з подальшим

in organ-sparing operations. The total focal dose is 50 Gy, and if necessary, an additional dose of up to 10–20 Gy (boost).

These studies presented data on the frequency of local recurrences after only organ-sparing operations: with T1N0M0 for 10 years – 25 %, with T2N0M0 – 30–35 %, and then the percentage increases in proportion to the prevalence of the tumor process. With adjuvant radiotherapy, the incidence of local recurrence is halved. All this served for further study, development and improvement of methods of radiation exposure to BCR. One of the techniques that can ensure the formation of the optimal dose of radiation in the tumor or its bed, reducing the radiation exposure to normal surrounding tissues, is intra-tissue brachytherapy.

Indication:

1) as a radial boost at the site of the primary tumor after organ-sparing operations. Intra-tissue boost may be preferred over remote boost by electrons or photons in the case of deep tumors. If the planned irradiated volume is deeper than 28 mm from the epidermis, compared to boost electrons, implants provide a better dose distribution in the volume of irradiated breast tissue and the dose to the vessels of the skin [13];

2) as a boost to the location of the primary tumor after neoadjuvant systemic and / or remote radiation therapy to the entire breast with partial or complete regression of the primary tumor that is not subject to primary organ-sparing treatment. This category includes patients with tumors from 3 to 7 cm without distant metastases, with the involvement of no more than 3 submucosal lymph nodes in the tumor process; previously such patients usually planned only a mastectomy.

In retrospective [14] and randomized [15] studies, the incidence of relapses when using bust after remote radiation therapy of the breast in SOD 50 Gy decreased more than after a combination of remote irradiation of the breast and bust with electrons or ⁶⁰Co radiation.

In the case of partial regression of the tumor there are conditions for organ-sparing operations with subsequent supply of intra-tissue boost on the bed of the primary tumor [16];

3) as the only method of radiation therapy after organ-sparing surgical treatment of patients with low risk of recurrence at tumor sizes up to 3 cm and N0-1 [17]. As there are no long-term results of observation of this group of patients yet, the authors recommend to carry out this treatment only within the limits of randomized researches;

4) as a single technique of radiation therapy for superficial and limited recurrences of BCR after mastectomy in the soft tissues of the chest or in cases of local recurrence after organ-sparing treatment (as a single technique or in combination with breast resection) [18].

Contraindications [17]:

- 1) multicentric BCR;
- 2) Paget's disease;
- 3) unsatisfactory cosmetic effect after a previous organ-sparing operation;
- 4) edematous-infiltrative forms or locally-widespread BCR with spread to the skin or chest wall;
- 5) the presence of distant metastases.

підведенням внутрішньотканинного буста на ложе первинної пухлини [16];

3) як єдина методика променевого лікування після органозберігального хірургічного лікування хворих із низьким ризиком розвитку рецидиву при розмірах пухлини до 3 см і N0-1 [17]. Оскільки віддалених результатів спостереження за цією групою хворих поки немає, таке лікування автори рекомендують проводити поки тільки в рамках рандомізованих досліджень;

4) як єдина методика променевого лікування при поверхневих і обмежених рецидивах РГЗ після мастектомії в м'яких тканинах грудної клітки або у випадках місцевих рецидивів після органозберігального лікування (як єдина методика або в комбінації з резекцією грудної залози) [18].

Протипоказання [17]:

- 1) мультицентричний РГЗ;
- 2) хвороба Педжета;
- 3) незадовільний косметичний ефект після попередньої органозберігальної операції;
- 4) набряково-інфільтративні форми або місцево-розповсюджені РГЗ з поширенням на шкіру або грудну стінку;
- 5) наявність віддалених метастазів.

Планування брахітерапії

Для 90 % локального контролю необхідно підведення до пухлини не менше 70 Гр, що зазвичай досягається поєднанням дистанційного опромінення в дозі 50 Гр з внутрішньотканинним бустом 20 Гр. Використовується брахітерапія дозами низької (LDR, 0,4–2 Гр/год.) або високої (HDR, >12 Гр/год.) потужності. Вибір потужності дози насамперед залежить від технічного оснащення радіологічного відділення, хоча останніми роками спостерігається тенденція до домінування високодозної (HDR) брахітерапії.

Можна виділити такі клінічні аспекти планування і реалізації внутрішньотканинного опромінення [17; 19]:

- клінічне дослідження і I етап топометричної підготовки, отримання інформації про розташування пухлини в ураженому органі на основі даних КТ, МРТ, УЗД, мамографії);
- попереднє віртуальне розміщення в обраному обсязі заданої кількості інтрастатів, дозиметричне планування і формування обсягу опромінення, визначення осередкової дози і режиму фракціонування або безперервного підведення дози з урахуванням ефекту потужності дози і реакції конкретної тканини на опромінення);
- II етап топометричної підготовки – отримання інформації про реальне розташування інтрастатів за допомогою КТ-топометрії;
- підбір відповідного комплексу джерел опромінювання;
- проведення планування з урахуванням попереднього плану і ступеня його реалізації, застосування оптимізації в залежності від реальної позиції інтрастатів;
- реалізація програми внутрішньотканинної брахітерапії та оцінка її результатів.

Brachytherapy planning

For 90 % of local control it is necessary to bring to the tumor at least 70 Gy, which is usually achieved by combining remote irradiation at a dose of 50 Gy with an intra-tissue boost of 20 Gy. Brachytherapy is used in doses of low (LDR, 0.4–2 Gy / h) or high (HDR, > 12 Gy / h) power. The choice of dose rate depends primarily on the technical equipment of the radiology department, although in recent years there has been a tendency to dominate high-dose (HDR) brachytherapy.

The following clinical aspects of planning and implementation of intra-tissue irradiation can be distinguished [17; 19]:

- clinical study and I stage of topometric training, obtaining information about the location of the tumor in the affected organ on the basis of CT, MRI, ultrasound, mammography);
- preliminary virtual placement in the selected volume of a given number of intrastats, dosimetric planning and formation of the irradiation volume, determination of the focal dose and fractionation mode or continuous dose adjustment taking into account the effect of dose rate and tissue response to irradiation);
- II stage of topometric training – obtaining information about the actual location of the intrastats using CT topometry;
- selection of an appropriate set of radiation sources;
- planning taking into account the previous plan and the degree of its implementation, the use of optimization depending on the actual position of the intrastats;
- implementation of the program of intra-tissue brachytherapy and evaluation of its results.

The planned amount of boost irradiation in organ-sparing treatment includes 20–30 mm of breast tissue around the primary tumor, as this area contains 80 % of microscopic dissemination. If the edges of the resection do not contain tumor cells, then the inclusion in the irradiated volume of up to 15 mm of breast tissue outside the distant tumor can be considered adequate. In the case of «positive» edges of the resection, it is proposed to add 30 mm of the edges of the breast tissue [20].

The skin or breast tissue outside the fascia, such as the muscles of the chest wall or ribs, is never included in the CTV when planning a bust for BCR stages T1 or T2. In superficial tumors, the skin above the tumor is removed surgically with the tumor, and the residual skin does not need a boost.

On the contrary, skin irradiation should be carefully avoided to prevent late cutaneous telangiectasias. When the dose to the skin is 50 Gy or more, late telangiectasia can occur in 30 % of cases [21]. Usually the vessels of the skin receive from 20 to 40 Gy after remote irradiation of the chest, depending on the energy of the photon and the angle of the beam. Therefore, usually during brachytherapy as the second stage of radiation therapy, a very small part of the dose to the skin can be summed without the risk of exceeding tolerance and the development of telangiectasia.

Brachytherapy at different stages of complex treatment

Here are the different treatment protocols for early-stage breast cancer (T1–T2), which include brachytherapy.

Планований обсяг буст-опромінення при органозберігальному лікуванні включає 20–30 мм тканини грудної залози навколо первинної пухлини, оскільки ця площа містить 80 % мікроскопічної дисемінації. Якщо края резекції не містять пухлинних клітин, то адекватним можна вважати включення в опромінюваний обсяг до 15 мм тканини молочної залози за межами віддаленої пухлини. У разі «позитивних» країв резекції пропонується додавати 30 мм окрайків тканини грудної залози [20].

Шкіра або тканини грудей поза фасцією, такі як м'язи стінок грудної клітки або ребра, ніколи не включаються у СТВ при плануванні бусту для РГЗ стадій Т1 або Т2. При поверхнево розташованих пухлинах шкіра над пухлиною видаляється хірургічним шляхом разом із пухлиною, і залишкова шкіра не потребує бусту.

Навпаки, слід обережно уникати опромінення шкіри, щоб запобігти появі пізніх шкірних телеангіектазій. Коли доза на шкіру становить 50 Гр і більше, пізні телеангіектазії можуть виникнути у 30 % випадків [21]. Зазвичай судини шкіри отримують від 20 до 40 Гр після дистанційного опромінення грудей, залежно від енергії фотона та кута променя. Тому зазвичай при проведенні брахітерапії як другого етапу променевого лікування дуже невелика частина дози на шкіру може бути підведена без ризику перевищення толерантності і розвитку телеангіектазій.

Брахітерапія на різних етапах комплексного лікування

Далі наводимо різні варіанти протоколів лікування раку грудної залози ранніх стадій (Т1–Т2), які включають брахітерапію. Слід зазначити, що жоден з них не має беззаперечних переваг перед іншими, тому вибір слід робити, базуючись на рівні досвіду хірургів і променевих терапевтів, технічному оснащенні радіологічного відділення, можливостях навігації під час введення інтрод'юсерів і візуалізації їх реального положення в післяопераційному періоді.

Варіант 1

1. Лампектомія та імплантація під час операції гнучких пластикових або жорстких троакарів;

2. Брахітерапія на ложе пухлини 20 Гр за 48 годин, джерело випромінювання – дріт ¹⁹²Ir або дробинки ¹³⁷Cs;

3. Перерва 3 тижні;

4. Дистанційна променева терапія 46–50 Гр в режимі класичного фракціонування.

Даний протокол дозволяє скоротити час лікування і почати променеву терапію безпосередньо після операції, не роблячи перерви у 2–3 тижні, необхідної для загоєння післяопераційної рани, як це прийнято перед початком дистанційної променевої терапії, і досягти задовільного локального контролю при хороших косметичних і функціональних результатах. Апарат «MicroSelectron» дозволяє вводити в пухлину до 15 джерел довжиною від 30 до 100 мм. Ендостати зазвичай розташовуються двома паралельними рядами на відстані 14–20 мм один від одного з подальшим рентгенологічним або краще КТ-контролем.

It should be noted that none of them has undeniable advantages over others, so the choice should be made based on the experience of surgeons and radiotherapists, technical equipment of the radiology department, navigation capabilities during the introduction of introductors and visualization of their real situation in the postoperative period.

Option 1

1. Lumpectomy and implantation during the operation of flexible plastic or rigid trocars;

2. Brachytherapy on a tumor bed 20 Gy for 48 hours, radiation source – ¹⁹²Ir wire or ¹³⁷Cs pellets;

3. Break of 3 weeks;

4. Remote radiation therapy 46–50 Gy in the mode of classical fractionation.

This protocol allows to reduce treatment time and start radiation therapy immediately after surgery, without taking a 2–3 week break necessary for postoperative wound healing, as is customary before remote radiation therapy, and to achieve satisfactory local control with good cosmetic and functional results. The device «MicroSelectron» allows to enter into a tumor to 15 sources in the length from 30 to 100 mm. Endostats are usually arranged in two parallel rows at a distance of 14–20 mm from each other, followed by radiological or better CT control.

Option 2 [22]

1. Suboperative placement of introductors in the tumor bed with subsequent CT examination for 2–3 days to control the placement of implants;

2. HDR-brachytherapy with a single focal dose of 3.4 Gy, 2 times a day with an interval of at least 6 hours, a total of 10 fractions for 5 consecutive days to achieve SOD 34 Gy.

In this case, SOD from brachytherapy is isoeffective 66 Gy and does not require the use of external irradiation, but the undisputed condition in the implementation of such a plan is the negative edges of resection and confidence in uniform dose distribution in areas of possible subclinical dissemination.

Option 3

1. resection of the tumor with marking of its bed with clips;

2. remote radiation therapy for the entire rest of the breast 45–50 Gy in the classical mode of fractionation;

3. HDR-brachytherapy 10 Gy once or 20 Gy for 4–6 fractions [23].

Doses, fractionation

Interstitial brachytherapy for BCR is possible in LDR, PDR and HDR modes. Using LDR or PDR as a boost after resection and 45–50 Gy irradiation of the entire breast volume, a «typical» dose of 15 Gy is usually administered. After incomplete resection, a dose of 20 to 25 Gy may be recommended.

In the absence of a surgical stage in the complex treatment, the dose of brachytherapeutic bust can increase to 25–30 Gy. The recommended dose rate is 60–80 cGy per hour for LDR and 0.6–0.8 Gy of pulses per hour for PDR [24; 25; 26].

The typical HDR index after tumor resection and 45–50 Gy of remote irradiation is 10 Gy in 1 fraction

Варіант 2 [22]

1. Субопераційне розміщення інтрод'юсерів у ложі пухлини з подальшим КТ дослідженням на 2–3 день для контролю розміщення імплантів;

2. HDR-брахітерапія разовою осередковою дозою 3,4 Гр, 2 рази на день з інтервалом не менше 6 годин, всього 10 фракцій протягом 5 днів поспіль до досягнення СОД 34 Гр.

За такого варіанту СОД від брахітерапії ізоефективна 66 Гр і не потребує застосування зовнішнього опромінення, але беззаперечною умовою при реалізації такого плану є негативні краї резекції і впевненість у рівномірному дозовому розподілі в зонах можливої субклінічної дисемінації.

Варіант 3

1. Резекція пухлини з маркуванням її ложа кліпсами;

2. Дистанційна променева терапія на весь залишок грудної залози 45–50 Гр у класичному режимі фракціонування;

3. HDR-брахітерапія 10 Гр одноразово або 20 Гр за 4–6 фракцій [23].

Дози, фракціонування

Інтерстиційна брахітерапія при РГЗ можлива в LDR, PDR та HDR режимах. Використовуючи LDR або PDR у якості буста після резекції та 45–50 Гр опромінення всього об'єму груді, зазвичай підводять «типову» дозу 15 Гр. Після неповної резекції може бути рекомендована доза від 20 до 25 Гр.

За відсутності хірургічного етапу в комплексному лікуванні доза брахітерапевтичного бусту може зростати до 25–30 Гр. Рекомендована потужність дози становить 60–80 сГр за годину для LDR і 0,6–0,8 Гр імпульсів щогодини для PDR [24; 25; 26].

Типовий показник HDR після резекції пухлини та 45–50 Гр дистанційного опромінення становить 10 Гр в 1 фракції або дозі до 20 Гр у фракціях від 4 до 6 Гр [23].

При брахітерапії, що проводиться в самостійному варіанті в окремих випадках після радикального хірургічного втручання, рекомендована доза становить 45–50 Гр LDR / PDR через 96 год. або 32 Гр у 8 фракціях HDR за 4 дні [27].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При оцінці ефективності внутрішньотканинної променевої терапії є логічним враховувати не тільки частоту рецидивів, але і косметичний ефект лікування. Він, як правило, залежить від появи постпроменевих телеангіектазій, які визначаються дозою, що підводиться до шкіри; і від розвитку деформації молочної залози внаслідок фіброзу, який визначається як поглиненою дозою, так і обсягом опромінення.

У таблиці 2 приведена частота розвитку місцевих рецидивів після дистанційного і внутрішньотканинного локального опромінення ложа пухлини. У більшості досліджень [28; 16; 29] виявлено зменшення кількості рецидивів при використанні внутрішньотканинного опромінення як буста, а саме виявлено статистично вірогідну відмінність за частотою рецидивування протягом 10 років, яка становила

or a dose of up to 20 Gy in fractions from 4 to 6 Gy [23].

In brachytherapy performed alone in some cases after radical surgery, the recommended dose is 45–50 Gy LDR / PDR after 96 h or 32 Gy in 8 fractions of HDR for 4 days [27].

RESULTS AND DISCUSSION

When evaluating the effectiveness of intra-tissue radiation therapy, it seems logical to take into account not only the frequency of relapses, but also the cosmetic effect of treatment. It usually depends on the appearance of post-radiation telangiectasia, which is determined by the dose administered to the skin, and on the development of deformity of the breast due to fibrosis, which is determined by both the absorbed dose and the amount of radiation.

In the table 2 shows the frequency of local recurrences after remote and intra-tissue local irradiation of the tumor bed. In most studies [28; 16; 29] revealed a decrease in the number of relapses when using intra-tissue irradiation as a boost, namely found a statistically significant difference in the frequency of recurrence over 10 years, which was 8.1 % with intra-tissue irradiation and 13.5 % – when using electronic boost.

Таблиця 2. Порівняльна частота розвитку місцевих рецидивів після дистанційного та внутрішньотканинного буст-опромінення [17]

Table 2. Comparative frequency of local recurrences after remote and intra-tissue boost irradiation [17]

Автори Authors	Стадія Stage	Кількість хворих Number of patients	Частота рецидивів, % Frequency of relapses, %		p
			дистанційний буст remote boost	внутрішньотканинний буст intra-tissue boost	
Органозберігальна операція + дистанційна променева терапія Organ-sparing surgery + remote radiation therapy					
C. M. Mansfield та співавт. [28] C. M. Mansfield et al. [28]	T1–2	1070	18 (10)	12 (10)	< 0,05
E. Touboul та співавт. [29] E. Touboul et al. [29]	T1 T2	329	8,1 (5) 15,5 (10)	5,5 (5) 8,1 (10)	0,32
J. Hammer та співавт. [30] J. Hammer et al. [30]	T1–2	420	8,2 (10)	4,3 (10)	< 0,04
C. Polgar та співавт. [31] C. Polgar et al. [31]	T1–2	207	5,8 (4,5)	7,7 (4,5)	0,69
Дистанційна променева терапія (хірургічне лікування не проводилось) Remote radiation therapy (surgical treatment was not performed)					
A. Fourquet та співавт. [15] A. Fourquet et al. [15]	T2 > 3 см	255	30 (5) 39 (8)	16 (5) 24 (8)	< 0,03

* У дужках вказана тривалість спостереження в роках.

* The duration of observation in years is indicated in parentheses.

Таблиця 3. Частота досягнення відмінного та хорошого косметичного ефекту при внутрішньотканинному бусті [17]

Table 3. Frequency of achieving excellent and good cosmetic effect in intra-tissue boost [17]

Автори Authors	Кількість хворих Number of patients	Тривалість спостереження Duration of observation	ДПТ, електронами, Гр RRT, electrons, Gr	Косметичний ефект Cosmetic effect				p
				дистанційний буст remote boost		внутрішньо- тканинний буст intra-tissue boost		
				доза, Гр dose, Gr	%	доза, Гр dose, Gr	%	
Операція + ДПТ Operation + RRT								
G. R. Ray, V. J. Fish [32]	130	2 (0,5–5) роки 2 (0,5–5) years	45–50	15–25	97	15–5 (LDR)	74	-
B. Fowle та співавт. [33] B. Fowle et al. [33]		29 міс. ДПТ 4 міс. ¹⁹² Ir 29 months RRT 4 months ¹⁹² Ir	-	-	6	-	8	-
I. A. Olivotto та співавт. [34] I.A. Olivotto et al. [34]	497	3 роки 3 years	-	-	5	-	8	<0,03
R. Sarin та співавт. [35] R. Sarin et al. [35]	289	3,5 (0,3–1) роки 3,5 (0,3–1) years	45	15–20 (8–11 MeB) 15–20 (8–11 MeV)	40	15–20 (LDR)	81	<0,004
E. Touboul та співавт. [29] E. Touboul et al. [29]	329	2,5–11 років 2,5–11 years	45–50	15 (9–12 MeB) 15 (9–12 MeV)	83	-	62	<0,001
C. Perez та співавт. [36] C. Perez et al. [36]	701	5,6 (4–24) роки 5,6 (4–24) years	48–50	10–20 (9–12 MeB) 10–20 (9–12 MeV)	81	10–20 (LDR)	75	-
D. Wazer та співавт. [37] D. Wazer et al. [37]	517	5 (1–11) років 5 (1–11) years	50	20	68	20 (LDR)	90	0,001
D. E. Hammer та співавт. [30] D.E. Hammer et al. [30]	420	5 року 5 years	50	10,8	70	10 (HDR)	88	<0,001
ДПТ (хірургічне лікування не проводилось) RRT (surgical treatment was not performed)								
A. Fourquet та співавт. [15] A. Fourquet et al. [15]	255	3–7,3 року 3–7,3 years	57,6	20 (⁶⁰ Co)	75	20 (LDR)	71	0,6

8,1 % при внутрішньотканинному опроміненні і 13,5 % – при використанні електронного буста.

Теоретично для глибоко локалізованих пухлин внутрішньотканинна брахітерапія може мати потенційну перевагу за ступенем конформності опромінення, приводить до зменшення опромінюваного обсягу без втрати якості опромінення і зменшення доз, що підводяться до шкіри, у порівнянні з дистанційним бустом.

Результати аналізу опромінених обсягів досліджені EORTC (неопубліковані дані свідчать про дійсне зменшення обсягу опромінення в 3 рази у пацієнток, які отримали внутрішньотканинний буст, у порівнянні з тими, у кого застосовувався дистанційний буст (табл. 3). Незважаючи на зменшення обсягу опромінення, частота розвитку місцевих рецидивів не зросла.

ВИСНОВКИ

Метод брахітерапії дає змогу зменшити променеве навантаження на оточуючі тканини та збільшити СОД на пухлинну масу, також доведено ефективність внутрішньотканинного опромінення в комплексному лікуванні при ранніх стадіях раку грудної залози за результатами спостереження щодо частоти місцевого рецидивування і косметичного ефекту.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Продовжити набір пацієнтів із раком грудної залози (пізньої стадії) для оптимізації програм брахітерапії в комплексному лікуванні раку даної локалізації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Мусабаева Л. И., Старцева Ж. А. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия рака молочной железы I–II стадии заболевания. [Intraoperative electronic and remote gamma therapy for stage I–II breast cancer]. *Siberian Journal of Oncology*. 2011. №2(44). С. 79–85.
2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2011. 296 с.
3. Бондарь Г. В., Сedaков И. Е., Смирнов В. Н., Алиева С. О. Эволюция методов лечения рака молочной железы. *Международный медицинский журнал*. 2003. Т.9, №4. С. 94–98.
4. Рак в Україні 2017–2018. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, бюл. №20.
5. Ohsumi S., Shimosuma K. et. al. Factors associated with Health-related Quality-of-Life in breast cancer survivors. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2009; 39:491–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyp060>
6. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R. G., Deutsch M., Fisher E. R., Jeong J. H., Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct. 17; 347(16):1233–41. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>

Theoretically, for deeply localized tumors, intra-tissue brachytherapy can have the potential advantage in the degree of conformity of irradiation, lead to a decrease in irradiated volume without loss of irradiation quality and reduction of doses to the skin compared to remote boost.

The results of the analysis of irradiated volumes of the EORTC study (unpublished data show a real reduction in radiation volume in 3 times in patients who received intra-tissue boost, compared with those who used remote boost (Table 3). the frequency of local recurrences has not increased.

CONCLUSIONS

The brachytherapy method makes it possible to reduce radiation exposure to surrounding tissues and to increase the total focal dose on the tumor mass. Along with that, following the results of observing local recurrence frequency and cosmetic effect, the effectiveness of internal tissue exposure in comprehensive treatment at early stages of breast cancer has been proved.

PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH

Prospects for further research. To continue enrollment of patients with breast cancer (late stage) to optimize brachytherapy programs in comprehensive treatment of cancer of gland localization under study.

REFERENCES

1. Musabaeva LI, Startseva ZhA. Intraoperacionnaya elektronnaya i distancionnaya gamma-terapiya raka molochnoj zhelezy I–II stadii zabolevaniya. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011;2(44):79–85. (In Russian).
2. Nrapeznikov NN, Aksel EM. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i stranah SNG. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries]. M.: Russian Oncology Center named after. Blokhina NN. RAMS. 2011;296. (In Russian).
3. Bondar GB, Sedakov IE, Smirnov VN, Aliyeva SO. Evolyuciya metodov lecheniya raka molochnoj zhelezy. [The evolution of breast cancer treatments]. *International Medical Journal*. 2003;9(4):94–8 (In Russian).
4. Rak v Ukraini 2017–2018. [Cancer in Ukraine 2017–2018]. *Bulletin of the National Cancer Agency of Ukraine*, bulletin №20. (In Ukrainian).
5. Ohsumi S, Shimosuma K et. al. Factors associated with Health-related Quality-of-Life in breast cancer survivors. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2009;39:491–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyp060>
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002, Oct. 17;347(16):1233–41. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>

7. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2017; 9(6): 581–589. DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2017.72607>

8. Polgár C., Major T. Current status and perspective of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14:7–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0867-y>

9. Rancati A., Gonzalez E., Angrigiani C., Gercovich G. et. al. Oncoplastic options in breast conservative surgery. *Gland Surg*. 2013. Aug; 2(3): 163–169. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2013.07.01>

10. Бахмутский Н. Г., Порханов В. А., Василенко И. Н., Бодня В. Н., Ширяев Р. П. Роль лучевой терапии в лечении болезненных костных метастазов рака молочной железы. «РМЖ». 2017. №16. С. 1207

11. Палтуев Р. М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019. Т.15. №2. С. 10–29. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29>

12. Семиглазов В. Ф., Палтуев Р. М., Семиглазов В. В., Дашян Г. А. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов. 14 Международная конференция по раку молочной железы. Вена. 2015. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60>

13. Fischbach M., Hälg R. A., Hartmann M., Besserer J. et. al. Measurement of skin and target dose in post-mastectomy radiotherapy using 4 and 6 MV photon beams. *Radiat Oncol*. 2013. Vol.8. 270 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-270>

14. Cao J. Q., Olson R. A., Tyldesley S. K. Comparison of recurrence and survival rates after breast-conserving therapy and mastectomy in young women with breast cancer. *Curr Oncol*. 2013. Vol.20. P. 593–601. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.20.1543>

15. Fourquet A., Campana F., Mosseri V. Iridium 192 versus cobalt 60 boost in 3–7 cm breast cancer treated by irradiation alone: final results of a randomized trial. *Rad. Onc*. 1995. Vol.34. P. 114–120.

16. Wei Yu, Zhi Lin, Zhong-Jian Ju, Xi-Ru Li, Yan-Jun Zhang. et al. Intraoperative radiation therapy delivered prior to lumpectomy for early-stage breast cancer: a single institution study. *Am J Cancer Res*. 2015. Vol.5. P. 2249–2257.

17. Demianovich A., Sanin D., Martynova V. et. al. Experience in multicatheter interstitial high-dose-rate breast brachytherapy: dose-volume histogram analysis of the first results. *J Contemp Brachytherapy*. 2019. Vol.11: P. 349–355. DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.87024>.

18. Pelagade S., Maddirala H. R., Misra R. et al. Dosimetric comparison of volume-based and inverseplanning simulated annealing-based dose optimizations for high-dose-rate brachytherapy. *Med Dosim*. 2015 Vol.40. P. 235–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2015.01.003>

19. Bahadur Y. A., Constantinescu C., Hassouna A. H. et al. Single versus multichannel applicator in

7. Janusz Skowronek Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2017;9(6):581–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2017.72607>

8. Polgár C, Major T. Current status and perspective of brachytherapy for breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol*. 2009;14:7–24. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0867-y>

9. Rancati A, Gonzalez E, Angrigiani C, Gercovich G et. al. Oncoplastic options in breast conservative surgery. *Gland Surg*. 2013. Aug; 2(3):163–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2013.07.01>

10. Bakhmutskiy NG, Porkhanov VA, Vasilenko IN, Bodnya VN., Shirayev RP. Rol luchevooy terapii v lechenii bolezennykh kostnykh metastazov raka molochnoy zhelezy. [The role of radiation therapy in the treatment of painful bone metastases of breast cancer]. «RMZH». 2017;16:1207. (In Russian).

11. Paltuyev RM. Biologicheskoye obosnovaniye personalizatsii lecheniya raka molochnoy zhelezy. Klinicheskoye znachenie opredeleniya novykh markerov raka molochnoy zhelezy. [Biological rationale for personalizing breast cancer treatment. The clinical significance of identifying new markers for breast cancer]. *Tumors of the female reproductive system*. 2019;15(2):10–29. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29>

12. Semiglazov VF, Paltuyev RM, Semiglazov VV, Dashyan GA y dryhye. Obshchiye rekomendatsii po lecheniyu rannego raka molochnoy zhelezy St. Gallen-2015. adaptirovannyye ekspertami. [General guidelines for the treatment of early breast cancer St. Gallen-2015, adapted by experts from the Russian Society of Mam-malogical Oncology]. 14th International Breast Cancer Conference. Vein. 2015. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60>

13. Fischbach M, Hälg RA, Hartmann M, Besserer J et al. Measurement of skin and target dose in post-mastectomy radiotherapy using 4 and 6 MV photon beams. *Radiat Oncol*. 2013;8:270. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-270>

14. Cao JQ, Olson RA, Tyldesley SK. Comparison of recurrence and survival rates after breast-conserving therapy and mastectomy in young women with breast cancer. *Curr Oncol*. 2013;20:593–601. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3747/co.20.1543>

15. Fourquet A, Campana F, Mosseri V et al. Iridium 192 versus cobalt 60 boost in 3-7 cm breast cancer treated by irradiation alone: final results of a randomized trial. *Rad. Onc*. 1995;34:114–20. (In English).

16. Wei Yu, Zhi Lin, Zhong-Jian Ju, Xi-Ru Li, Yan-Jun Zhang et. al. Intraoperative radiation therapy delivered prior to lumpectomy for early-stage breast cancer: a single institution study. *Am. J. Cancer. Res*. 2015;5:2249–57. (In English).

17. Demianovich A, Sanin D, Martynova V et al. Experience in multicatheter interstitial high-dose-rate breast brachytherapy: dose-volume histogram analysis of the first results. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2019;11:349–55. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.87024>

18. Pelagade S, Maddirala HR, Misra R et al. Dosi-metric comparison of volume-based and inverseplanning

high-dose-rate vaginal brachytherapy optimized by inverse treatment planning. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2014. Vol.6. P. 362–370. DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2014.47816>

20. Jorns J. M., Visscher D., Sabel M. et. al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one year experience at an ambulatory surgical center. *Am J Clin Pathol*. 2012. Vol.138. P. 657–669. DOI: <https://doi.org/10.1309/AJCP4IEMXCJ1GDT5>

21. Qiwei Yao, Rong Zheng, Guozhu Xie, Guixiang Liao, Shasha Du. et. al. Late-responding normal tissue cells benefit from high-precision radiotherapy with prolonged fraction delivery times via enhanced autophagy. *Scientific Reports*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep09119>

22. Брахитерапия / под общей редакцией акад. РАН А. Д. Каприна, чл.-корр. РАН Ю. С. Мардынского. Обнинск: МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. 2017. 245с.

23. Skowronek J., Chiche A. Brachytherapy in breast cancer: an effective alternative. *Prz Menopauzalny*. 2014. Vol.13(1). P. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2014.41090>

24. Deore S. M., Sarin R., Dingshaw K., Shrivastava S. K. Influence of dose rate and dose per fraction on clinical outcome of breast cancer treated by external beam irradiation plus iridium-192 implants: Analysis of 289 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol.26. P. 601–606. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90275-z](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90275-z)

25. Fröhlich G., Geszti Gy., Vizkeleti J. et. al. Dosimetric comparison of inverse optimisation methods versus forward optimisation in HDR brachytherapy of breast, cervical and prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2019. Vol.195. P. 991–1000. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01513-x>

26. Skowronek J., Wawrzyniak-Hojczyk M., Ambrochowicz K. Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (APBI) – review of treatment methods. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2012. Sep. Vol.4(3). P. 152–164. DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2012.30682>

27. Mansfield C. M., Komarnicky L. T., Schwartz G. F. et al. Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1995. Vol.75. P. 2328–2336.

28. Touboul E., Belkacemi Y., Lefranc J. P. et al. Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother. Oncol*. 1995. Vol.34, №2. P. 105–113.

29. Hammer J., Track C., Seewald D. H. et al. Breast Cancer: External beam radiotherapy and interstitial iridium implantation – 10-year clinical results. *EJC*. 1998. Vol.34, Suppl. 1. Abstract 32.

30. Polgar C., Orosz Z., Fodor J. et al. The effect of high-dose rate brachytherapy and electron boost on local control and side effects after breast conserving surgery: first results of the randomized Budapest breast boost trial (Abstract). *Radiother. Oncol*. 2001. Vol.60, Suppl. 1. P. 10–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)80034-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)80034-7)

simulated annealing-based dose optimizations for high-dose-rate brachytherapy. *Med Dosim*. 2015;40:235–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2015.01.003>

19. Bahadur YA, Constantinescu C, Hassouna AH et al. Single versus multichannel applicator in high-dose-rate vaginal brachytherapy optimized by inverse treatment planning. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2014;6:362–70. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2014.47816>

20. Jorns JM, Visscher D, Sabel M et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one year experience at an ambulatory surgical center. *Am. J. Clin. Pathol*. 2012;138:657–69. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1309/AJCP4IEMXCJ1GDT5>

21. Qiwei Yao, Rong Zheng, Guozhu Xie, Guixiang Liao, Shasha Du et al. Late-responding normal tissue cells benefit from high-precision radiotherapy with prolonged fraction delivery times via enhanced autophagy. *Scientific Reports*. 2015. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/srep09119>

22. Капрына АД, Мардынский ЮС, editors. Брахитерапия. [Brachytherapy]. Обнинск: МРРЦ named after AF. Tsyb – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia 2017;245. (In Russian).

23. Skowronek J, Chiche A. Brachytherapy in breast cancer: an effective alternative. *Prz. Menopauzalny*. 2014;13(1):48–55. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2014.41090>

24. Deore SM, Sarin R, Dingshaw K, Shrivastava SK. Influence of dose rate and dose per fraction on clinical outcome of breast cancer treated by external beam irradiation plus iridium-192 implants: Analysis of 289 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;26:601–6. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90275-z](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90275-z)

25. Fröhlich G, Geszti Gy, Vizkeleti J et al. Dosimetric comparison of inverse optimisation methods versus forward optimisation in HDR brachytherapy of breast, cervical and prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2019;195:991–1000. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01513-x>

26. Skowronek J, Wawrzyniak-Hojczyk M, Ambrochowicz K. Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (APBI) – review of treatment methods. *J. Contemp. Brachytherapy*. 2012;4(3):152–64. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2012.30682>

27. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF et al. Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1995;75:2328–36. (In English).

28. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP et al. Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother. Oncol*. 1995;34(2):105–13. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)01508-e](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)01508-e)

29. Hammer J, Track C, Seewald DH et al. Breast Cancer: External beam radiotherapy and interstitial

31. Ray G. R., Fish V. J. Biopsy and definitive radiation therapy instage I and II adenocarcinoma of the female breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983. Vol.9. P. 813–818. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(83\)90006-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(83)90006-8)

32. Fowble B., Solin L. J., Martz K. L. et al. The influence of the type of boost (electrons vs. implant) on local control and cosmesis in patients with stages I and II breast can cerun dergoin gcons ervative surgery and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. Vol.12. Abstract 150.

33. Olivotto I. A., Rose M. A., Osteen R. T. et al. Late cosmetic out- comeafterconservativesurgeryandradiotherapy:analysisofcausesofcosmetic failure. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989. Vol.17. P. 747–753.

34. Sarin R., Dinshaw K. A., Shrivastava S. K. et al. Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 1993. Vol.27. P. 285–292.

35. Perez C. A., Taylor M. E., Halverson K. et al. Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast; A non-randomized comparison. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol.34. P. 995–1007. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)02378-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)02378-X)

36. Wazer D. E., Kramer B., Schmid C. et al. Factors determining out-come in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol.39, №2. P. 381–393. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00325-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00325-8)

iridium implantation – 10-year clinical results. *EJC.* 1998;34(1). Abstract 32. (In English).

30. Polgar C, Orosz Z, Fodor J et al. The effect of high-dose rate brachytherapy and electron booston-localcontroland side effects after breast conserving surgery: first results of the randomized Budapest breastboost trial (Abstract). *Radiother. Oncol.* 2001;60(1):10–27. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)80034-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)80034-7)

31. Ray GR, Fish VJ. Biopsy and definitive radiation therapy instage I and II adenocarcinoma of the female breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:813–8. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(83\)90006-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(83)90006-8)

32. Fowble B, Solin LJ, Martz KL et al. The influence of the type of boost (electrons vs. implant) on local control and cosmesis in patients with stages I and II breast can cerun dergoin gcons ervative surgery and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986;12. Abstract 150. (In English).

33. Olivotto IA, Rose MA, Osteen RT et al. Late cosmetic out- come after conser vative surgery and radiotherapy: analys is of causes of cosmetic failure. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989;17:747–53. (In English).

34. Sarin R, Dinshaw KA, Shrivastava SK et al. Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 1993;27:285–92. (In English).

35. Perez CA, Taylor ME, Halverson K et al. Brachy the rapy or electron beam boostin conser vation therapy of carcinoma of the breast; Anon-ran- dom izedcomparison. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;34:995–1007. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)02378-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)02378-X)

36. Wazer DE, Kramer B, Schmid C et al. Factors determining out-come in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation the rapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;39(2):381–93. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00325-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00325-8)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Подяка

Особиста подяка Кулініч Г. В. за консультацію з приводу оформлення статті з огляду на сучасні вимоги.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding information

Financed by the State budget of Ukraine.

Acknowledgments

Personal gratitude Kulinich G. V. for advice on the design of the article in view of modern requirements.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Мірошніченко Людмила Глебівна – кандидат медичних наук, лікар – променевий терапевт відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 64024;

e-mail: lumira78@gmail.com,

моб.: +38(066) 309-22-90.

Внесок автора: пошук публікацій за наукометричними базами.

Свинаренко Андрій Вікторович – доктор медичних наук, лікар – променевий терапевт відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 64024;

e-mail: asvynarenko@ukr.net,

моб.: +38(066) 990-68-70.

Внесок автора: систематизація та написання статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Miroshnichenko Ludmila Hlebivna – PhD, Radiologist of Department of Radiation Therapy, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 64024;

e-mail: lumira78@gmail.com,

tel.: +38(066) 309-22-90.

Author's contribution: search for publications on scientometric databases.

Svynarenko Andrii Viktorovich – PhD, Radiologist of Department of Radiation Therapy, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 64024;

e-mail: asvynarenko@ukr.net,

tel.: +38(066) 990-68-70.

Author's contribution: systematization and writing of the article.