

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Куприянов Петр Игоревич

**Рак молочной железы с изолированным поражением надключичных и
парастернальных лимфатических узлов**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Зикирходжаев Азизжон Дилшодович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ НАДКЛЮЧИЧНЫХ ИЛИ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Рак молочной железы: общие сведения о заболеваемости и стадировании	12
1.2. Особенности лимфогенного метастазирования рака молочной железы	14
1.3. Классификационные характеристики и диагностика местнораспространенного рака молочной железы	17
1.4. Лечение местнораспространенного рака молочной железы	21
1.5. Результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности лечения рака молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфоузлы	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Дизайн исследования	39
2.2. Клиническая характеристика больных	42
2.3. Методы исследования	48
2.4. Методы лечения больных раком молочной железы, включенных в исследование	52
2.5. Статистическая обработка полученных данных	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1. Оценка состояния лимфатических узлов у больных раком молочной железы	56
3.2. Гистологическая характеристика и рецепторный статус опухоли	64
3.3. Варианты лечения больных раком молочной железы	68
3.4. Результаты лечения больных раком молочной железы	77
3.5. Результаты лечения больных с поражением надключичных и парастернальных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения	80

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической патологии в Российской Федерации у женщин в возрастном диапазоне 40–85 лет и второе место (после рака шейки матки) в возрастном диапазоне 15–39 лет [42]. Наиболее высокую встречаемость заболевания отмечают в группе 40–54 года (29,5%) [29].

Во всем мире ежегодно выявляют более 1,7 млн случаев РМЖ, в нашей стране – свыше 70 тыс. Заболеваемость в течение последних 20 лет увеличилась на 64%, распространенность опухоли с 2005 по 2020 гг. выросла почти в 1,5 раза. В 2017 г. на территории Российской Федерации было зарегистрировано 70 293 новых случая РМЖ, количество случаев выявления заболевания I–II стадий в этот период составило 49134 (69,9% от общего числа новых случаев). Распространенность РМЖ в Российской Федерации в 2018 г. составила 471,5 случай на 100 тыс. населения [29].

Высокий уровень заболеваемости определяет стратегию диагностики и лечения РМЖ, которая ориентирована на сокращение смертности, увеличение безрецидивного периода и улучшение качества жизни больных [57]. При этом основным методом лечения РМЖ является хирургическое вмешательство, в рамках которого подразумевают обязательное удаление молочной железы (МЖ), пораженной опухолью, и клетчатки с лимфатическими узлами (ЛУ) в зонах регионарного метастазирования [5; 34; 38; 41; 60; 147; 185; 229]. Также необходимо акцентировать внимание и на парастернальные ЛУ, поскольку при локализации опухоли в медиальных и центральных квадрантах МЖ возрастает роль парастернального пути, поскольку внутренний грудной коллектор является важнейшим путем метастазирования РМЖ [42; 43; 67; 145].

Наличие метастазов опухоли в регионарных ЛУ рассматривают в качестве одного из важнейших прогностических факторов исхода РМЖ, в значительной

степени определяющих исход заболевания [27; 96; 167; 194; 248].

Регионарное лимфогенное метастазирование происходит в подмышечные, подлопаточные, подключичные, парастернальные и надключичные ЛУ [12; 19; 32; 101; 214; 222]. Если подмышечные, подлопаточные, подключичные ЛУ обязательно удаляют в ходе выполнения стандартных операций, парастернальные – при медиальных и центральных локализациях опухоли, то тактика в отношении надключичных ЛУ до настоящего времени дискутируется [32].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время факт наличия ипсилатерального метастаза РМЖ в надключичной области рассматривают в качестве признака местнораспространенной формы рака [69; 159; 210]. При этом необходимость проведения местного лечения – хирургического вмешательства и лучевой терапии (ЛТ) – обусловлена тем, что эта форма опухоли характеризуется ярко выраженной способностью к местному (локорегионарному) рецидивированию [47; 65; 66].

Ранее для улучшения результатов лечения больных с надключичными метастазами в ЛУ предлагалось лишь расширение объемов лимфодиссекции, однако, в последние годы все чаще применяют методы лекарственного лечения [57]. Дополнение лекарственной терапии методами местного лечения и позволяет все большему количеству авторов рассматривать данную группу больных РМЖ как «перспективную» с относительно хорошими показателями отдаленной выживаемости [57].

Важным фактором является возможность проведения биопсии сторожевого ЛУ после проведения неoadьювантной химиотерапии (НАПХТ). В течение длительного времени у пациентов, которым в качестве терапии первой линии проводится НАПХТ, обычно выполняют полную подмышечную лимфодиссекцию [8; 97]. В то же время появляются сообщения, в которых ставится под сомнение обоснованность подобного рутинного подхода [119; 226].

Необходимо отметить, что для больных РМЖ с метастазами в надключичных

и парастернальных ЛУ характерен высокий риск недиагностированных отдаленных метастазов даже в отсутствие явных клинических признаков их наличия. Это подтверждает необходимость проведения комплексного лечения данному контингенту пациенток.

В целом на сегодняшний день накоплен достаточно большой объем информации и опыт изучения особенностей лимфогенного метастазирования РМЖ. Продемонстрирована взаимосвязь характеристик первичной опухоли с ее метастатическим потенциалом, предпринимаются попытки поиска факторов прогноза развития рецидивов и выживаемости данного контингента больных [31; 63; 76; 130; 153; 198]. Большинство авторов сходятся в необходимости проведения исследований, направленных на оценку клинической эффективности и безопасности различных подходов к лечению пациенток с метастазами в надключичные и парастернальные ЛУ [45; 58; 65; 106]. Актуальным является выявление надежных молекулярных маркеров для достоверной оценки статуса ЛУ, что позволило бы максимально индивидуализировать объем хирургического лечения [33; 73; 84; 157].

В то же время сообщения, посвященные особенностям ведения больных РМЖ с метастазами в эти группы ЛУ, единичны и несистематизированы. Не определен объем хирургического вмешательства у этих пациенток, четко не сформулированы показания и противопоказания к выполнению лимфодиссекции у пациенток с метастазами РМЖ в надключичных или парастернальных лимфатических узлах [57].

Цель исследования

Улучшение результатов общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы с метастазами в надключичных или парастернальных лимфатических узлах.

Задачи исследования

1. Определить особенности поражения различных групп регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.
2. Оценить гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли у пациенток с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы.
3. Выявить особенности лечения больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы по сравнению с поражением других групп регионарных лимфатических узлов.
4. Оценить отдаленные результаты комбинированного/комплексного лечения пациенток с РМЖ и метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы.
5. Определить роль хирургического лечения у пациенток с метастазами в надключичных и парастеральных лимфатических узлах.

Научная новизна исследования

По результатам работы представлены новые данные об особенностях поражения различных групп лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Приведены сведения о клинических, гистологических, иммуногистохимических характеристиках опухоли у пациенток с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы.

Нами осуществлена сравнительная оценка особенностей и результатов лечения больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы при сравнении с соответствующими характеристиками пациенток без поражения этих групп лимфатических узлов.

Проанализированы отдаленные результаты комбинированного/комплексного лечения пациенток с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы в зависимости от объема хирургического

вмешательства, при этом продемонстрировано, что выполнение лимфаденэктомии этой категории больных приводит к меньшей (по сравнению с группой больных, которым не выполнялась лимфодиссекция) выживаемости, более частому прогрессированию и метастазированию.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили:

- улучшить качество диагностики распространенности рака молочной железы;
- оптимизировать планирование адъювантного лечения пациенток с метастазами рака молочной железы в надключичных или парастеральных лимфатических узлах;
- объективизировать оценку эффективности проводимого лечения с учетом более точного стадирования заболевания.

По результатам работы продемонстрирована необходимость индивидуального подхода к выполнению лимфатической диссекции у больных с метастазами рака молочной железы в надключичных или парастеральных лимфатических узлах.

Разработан и внедрен алгоритм диагностики и лечения больных с парастеральными и надключичными метастазами рака молочной железы.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

В данном исследовании применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Объектом исследования явились 134 пациентки с диагнозом рак молочной железы, которым было выполнено комбинированное/комплексное лечение, а также динамическое наблюдение за

пациентами в течение 5 лет.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы чаще, чем у женщин без поражения этих групп лимфоузлов, выявляют признаки периваскулярной и периневральной инвазии и раковой эмболии, значимо реже встречается тройной негативный молекулярный тип.
2. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфоузлы составляет 41,0%, у пациенток без поражений этих групп лимфатических узлов значение этого показателя статистически значимо выше – 70,6% ($F=2,455$; $p = 0,0005$).
3. Выполнение лимфаденэктомии пациенткам с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы выявило меньшую пятилетнюю выживаемость (по сравнению с группой больных, которым проводят ЛТ на эти зоны) и более высокой частотой прогрессирования и метастазирования опухоли как в парастернальные, так и в регионарные лимфатические узлы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По теме, методам научного исследования, а также предложенным научным положениям представленная научно-исследовательская работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждена проведением ретроспективного когортного нерандомизированного контролируемого клинического исследования, которое позволило получить

статистически обоснованную объективную информацию. Основные положения диссертационной работы были доложены, обсуждены и одобрены на научно-практических конференциях и конгрессах: Втором международном Форуме онкологии и радиологии в Москве (г. Москва, 23–27 сентября 2018 г.); Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020» (г. Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 г.); VI Конференции памяти академика Миланова Н.О. «Пластическая хирургия в России. Актуальные вопросы микрохирургии» (г. Москва, 20–21 февраля 2021 г.); V Научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии: клинические и организационные аспекты» (г. Москва, 4 февраля 2022 г.); VI Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (г. Москва, 16–18 февраля 2022 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 22.02.2023, протокол №2/2).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс отделения хирургических методов лечения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты научных исследований в учебный процесс кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного диссертационного исследования: самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разрабатывал тему, формулировал цели и задачи диссертационной работы, подходы к решению задач. Автором проанализированы результаты обследования и лечения 134 больных раком молочной железы, а также динамическое наблюдение за пациентами в течение 5 лет, самостоятельно выполнил анализ полученных результатов и статистическую обработку, на основании чего были сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в научно-практических журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 2 иные публикации по теме диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 13 рисунками. Список литературы содержит 252 источника, из них 114 отечественных и 138 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ НАДКЛЮЧИЧНЫХ ИЛИ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Рак молочной железы: общие сведения о заболеваемости и стадировании

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных онкозаболеваний в мире, которое регистрируют ежегодно более чем у 1 млн. пациенток, из которых 400 тыс. умирает в течение первого года после его выявления [29; 51; 65; 81; 212].

В 2014 г. в России РМЖ был выявлен у 65 088 женщин, что составляет 21,2% в структуре заболеваемости злокачественной патологией в стране [100]. В 2017 г. на территории Российской Федерации было зарегистрировано 70 293 новых случая РМЖ. При этом в Российской Федерации в последние 10 лет доля I и II стадий заболевания увеличилась на 10%, удельный вес больных с I стадией заболевания составил 24%, относительное количество пациенток со II стадией РМЖ составило 45,0%, с III стадией – 21,9%, IV стадией – 8,1%, стадия не была установлена в 1,0% случаев [50; 81].

В основу гистопатологической классификации заболевания в 4 редакции по классификации ВОЗ 2012 г. положены морфологические характеристики опухолей молочной железы (МЖ), а степень распространения опухоли оценивают по классификации TNM (2018 г.) [65].

Используют также классификацию клинических форм РМЖ в рамках которой выделяют узловую, диффузную и иные формы заболевания. В понятие диффузный рак некоторые авторы включают инфильтративно-отечную (ИО), панцирную, роже- и маститоподобную формы РМЖ, для которых характерно быстрое развитие процесса в самой железе и окружающих ее тканях, высокая злокачественность. Также для этих форм характерно обширное лимфо- и гематогенное метастазирование [50; 228]. Прогноз при таких формах заболевания

крайне неблагоприятный [50].

Выделяют также местнораспространенный (MP) РМЖ, что подразумевает наличие одной из характеристик:

- распространение опухоли на кожу МЖ либо на подлежащую грудную стенку;
- наличие метастазов в ипсилатеральных подключичных и/или надключичных лимфатических узлах (ЛУ);
- наличие ипсилатеральных аксиллярных метастазов, спаянных между собой или фиксированных к другим структурам [65; 221].

Ряд авторов полагают, что подобное определение включает РМЖ следующих стадий по классификации TNM: IIIA, IIIB, IIIC, частично IIIV [50; 114].

Потери лет жизни женщин при РМЖ составляют 17–21 год. Высокий уровень заболеваемости определяет направления борьбы с заболеванием, при этом стратегия должна быть ориентирована на снижение смертности, увеличение длительности безрецидивного периода и повышение качества жизни пациенток [57]. Последние десятилетия характеризуют пересмотром подходов к лечению данной категории больных [4; 11]. Предложены альтернативные методы хирургического лечения – органосохраняющие, а также реконструктивно-пластические операции. Интенсивно изучают эффективность применения комбинаций методов – хирургических вмешательств, лучевой, химио-, таргетной и гормональной терапии [21; 22; 42; 44; 83].

Большинство авторов сходятся в том, что оптимальная тактика лечения РМЖ должна быть дифференцированной, следует учитывать характеристики опухоли [17; 49; 130; 205; 227].

Важнейшим прогностическим фактором, определяющим исход заболевания при РМЖ, является наличие метастазов в регионарных ЛУ. В настоящее время общепризнанной является необходимость оценки истинной степени распространенности опухолевого процесса на этапе клинической диагностики для выработки адекватной тактики лечения. В то же время применение стандартных методов исследования не всегда позволяет достоверно оценить наличие

возможного метастатического поражения лимфатических коллекторов. При тщательном морфологическом исследовании удаленных во время операции ЛУ только у части больных выявляют метастазы, что особенно часто наблюдают при ранних стадиях заболевания [65].

1.2. Особенности лимфогенного метастазирования рака молочной железы

Регионарное лимфогенное метастазирование при РМЖ возможно в подмышечные, подключичные, парастернальные, подлопаточные и надключичные лимфоузлы. Известно, что лимфатическую систему молочной железы образуют внутриорганные лимфатические капилляры, которые представляют собой сосуды, образующие сети и сплетения, также внеорганные отводящие сосуды-коллекторы и регионарные группы ЛУ. При наличии многочисленных путей лимфооттока от МЖ наиболее значимыми являются подмышечный, парастернальный и подключичный лимфатические пути [62; 65; 145].

Ряд авторов придают определенное значение надключичным ЛУ, рассматривая их в качестве регионарных узлов I этапа лимфооттока от некоторых зон МЖ. По данным Привеса М.Г. и др. (2000), сюда подходят отводящие лимфатические сосуды от «заднего отдела» железы, по мнению Пачеса А.И. (2000) – от верхних отделов МЖ. Распространение метастазов в надключичные ЛУ непосредственно из опухоли обнаруживают у 5–12,5% пациенток с надключичными метастазами в отсутствие гистологически доказанного поражения подмышечно-подключичного либо парастернального коллектора [23; 34; 156]. Некоторые исследователи считают, что это связано с невыявлением микрометастазов в ходе выполнения гистологического исследования, а также с тем, что опухолевые элементы могут попадать в надключичные узлы непосредственно из опухоли по подкожным лимфатическим сосудам [22; 27; 53]. На возможность наличия таких сосудов, исходящих из околоареолярного сплетения, проходящих поверх ключицы прямо к надключичным узлам, минуя подмышечные, указано Синельниковым Р.Д. (1992) [93].

По мнению Холдина С.А. (1960; 1975), термин «надключичные лимфатические узлы» является чисто клиническим, так как он включает несколько анатомических образований: поверхностные и глубокие ЛУ, располагающиеся по ходу добавочного нерва, цепочку узлов по ходу поперечной артерии шеи, а также нижнюю группу узлов у края внутренней яремной вены [110].

Rodrigues A. и соавт. (1930) выделили из надключичных ЛУ «сигнальный» либо «сторожевой» узел, анатомически наиболее важный из цепочки, располагающийся по краю внутренней яремной вены, самый медиальный в цепочке узлов по ходу поперечной артерии шеи. Этот крупный лимфатический узел, названный по имени анатома из Франции Troisier E. (1889), располагается, как правило, в области яремного венозного угла, в нижнем отделе предлестничного пространства [88].

Вследствие анатомической удаленности от молочной железы надключичные ЛУ выступают, как правило, в качестве коллектора II этапа [74]. Еще в первой половине XX в. Rouviere H. (1932) показал наличие двух путей лимфооттока из МЖ: сначала в первичное депо, то есть подмышечные и парастернальные ЛУ, оттуда – преимущественно в надключичные ЛУ, особенно в те, которые располагаются в месте слияния подключичной и яремной вен [223].

Нарушения оттока лимфы по главному аксиллярному пути при его блокаде множественными метастазами в ЛУ приводят к закупорке отводящих сосудов опухолевыми комплексами в различных участках железы, а также к развитию окольного лимфообращения [30; 201]. Происходит усиление лимфооттока посредством дополнительных лимфатических путей, при этом опухолевые элементы проникают в надключичные коллекторы, минуя подмышечные ЛУ. Замещенные опухолевой тканью аксиллярные ЛУ выступают в качестве источников «дочерних» метастазов при метастазировании в надключичные узлы [27; 112]. В результате метастазирование в них происходит из подмышечно-подключичного коллектора по межузловым анастомозам. Некоторые авторы подтверждали это положение указанием на пропорциональную частоту инвазии подмышечных, подключичных и надключичных ЛУ [158; 217].

При локализации опухоли в медиальных и центральных квадрантах возрастает роль парастерального пути. Внутренний грудной коллектор является одним из основных путей метастазирования при раке молочной железы. Метастазы в этом бассейне имеют отрицательное воздействие на выживаемость в отдаленные сроки и на длительность безрецидивного периода [2].

Американские авторы считают, что поражение надключичных ЛУ происходит преимущественно из парастеральных узлов при ортоградном распространении опухолевых элементов, поскольку отводящие сосуды заканчиваются слиянием с яремным и подключичным лимфатическими коллекторами [225]. В 5–15% случаях при нахождении первичного очага во внутренних и центральных квадрантах МЖ парастеральные ЛУ выступают в качестве первого и единственного этапа лимфогенного метастазирования [26; 95]. В этом случае надключичные ЛУ, в том числе и узел Труазье, оказывается следующим лимфатическим барьером, что было показано при изучении отводящих лимфатических сосудов парастерального коллектора и в ряде клинических наблюдений [182; 183; 243].

Подтверждением возможности распространения опухоли в надключичные ЛУ через парастеральный коллектор выступает отмеченное некоторыми авторами уменьшение более чем в 2 раза частоты выявления надключичных метастазов у пациенток после выполнения расширенной мастэктомии [24; 61; 140].

Полагают, что микрометастазы в неудаленных при выполнении обычной мастэктомии парастеральных ЛУ, могут выступать в качестве источника поражения надключичных узлов, а также дальнейшего распространения опухолевых клеток [34; 53].

В связи с этим нельзя не упомянуть о значении поражения парастеральных лимфоузлов, расположенных в первом межреберье, для дальнейшего распространения опухоли в надключичный коллектор (в частности, узел Труазье) [57]. Холдиным С.А. еще в 1960 г. было указано на функциональное значение лимфатических узлов первого межреберья [57], при этом отмечено, что эти ЛУ, как и подключичный коллектор, следует рассматривать в качестве возможного второго

этапа парастерального пути либо «верхнего звена парастеральной цепочки». Эти ЛУ принимают лимфу из центральных и медиальных отделов МЖ, а также из нижележащих узлов парастеральной цепочки. ЛУ первого межреберья связаны с надключичными узлами короткими эфферентными сосудами [19; 53]. Ждановым Д.А. в 1945 г. было продемонстрировано, что слева эфферентные лимфатические сосуды парастеральных ЛУ проходят через узел Труазье в 20 % случаев, справа – в 10 % случаев [57].

В качестве еще одного (четвертого) пути метастазирования в надключичный коллектор рассматривают распространение метастазов в надключичные ЛУ из пораженных органов грудной полости. Сначала, как правило, поражаются узлы легких и плевры либо средостения, при этом клинические проявления таких метастазов не выявляют. О генерализации заболевания свидетельствует лишь выявление увеличенных надключичных ЛУ. Следует отметить, что при аксиллярном распространении метастазы чаще выявляют в поверхностных надключичных ЛУ, при парастеральном – в узле Труазье, медиастинальное распространение, как правило, сопровождается метастазированием в глубокие надключичные узлы.

Таким образом, особенности расположения межузловых анастомозов между лимфатическими коллекторами МЖ, надключичными и парастеральными ЛУ способствуют клинической неоднородности их метастатического поражения, что необходимо учитывать при обследовании больных с РМЖ [65].

1.3. Классификационные характеристики и диагностика местнораспространенного рака молочной железы

Проведение анализа статистических данных и оценки эффективности лечения местнораспространенного РМЖ в определенной степени осложняет неоднородность критериев T и N. Следует отметить, что ранее метастазы в надключичные лимфоузлы на стороне поражения относили к IV стадии (M1), но с 2002 г. стали рассматривать в качестве признаков N3 и IIIС стадии РМЖ [50; 142].

Точные статистические данные, характеризующие частоту местнораспространенного РМЖ в нашей стране, отсутствуют, однако, учитывая, что III стадию РМЖ диагностируют в 26% случаях, значение этого показателя в отношении IIIВ и С стадий может составлять до 20% [50].

Частота РМЖ с метастазами в ипсилатеральные надключичные лимфатические узлы без отдаленных метастазов при впервые выявленном заболевании сравнительно невысока (1–4%) [207]. В исследовании Blumgart E.I. и соавт. (2011) на основании данных лимфосцинтиграфии с участием большого количества пациентов РМЖ было показано, что лимфоотток чаще всего происходит в подмышечные лимфоузлы. Вероятность оттока лимфы от молочной железы в подмышечные, внутригрудные, под- и надключичные лимфоузлы составила, по данным авторов, 98,2%, 35,3%, 1,7% и 3,1% соответственно [206]. Несмотря на невысокую частоту, РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы представляет собой отдельную нозологическую единицу в последней (8-й) редакции системы стадирования РМЖ «American Joint Committee on Cancer – Tumor Node Metastasis» (AJCC-TNM).

Согласно пересмотру от 2002 г., рак с метастазами в ипсилатеральные надключичные лимфатические узлы расценивают как локорегионарный и классифицируют как N3c [123]. В рамках классификации TNM РМЖ данная подкатегория соответствует стадии IIIС (любое значение Т, N3, M0).

В последние десятилетия статус РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы неоднократно менялся. Так, в 1987 г. в системе стадирования AJCC-TNM (5-е издание) РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы был вместо N3 присвоен класс M1, чтобы отразить неблагоприятный прогноз у пациентов с данной формой заболевания. Считают, что у пациентов с метастазами в надключичные лимфоузлы прогноз соответствует прогнозу РМЖ IV стадии (при любых Т, N, M1).

Метастазы РМЖ в ипсилатеральные надключичные ЛУ расценивают как крайне неблагоприятный признак: у большинства таких пациентов отдаленные метастазы обнаруживали в течение года наблюдения [143]. Соответственно,

больным данной группы, как правило, назначают паллиативное лечение. Однако, впоследствии для обозначения состояния пациентов РМЖ с метастазами в ипсилатеральные надключичные лимфоузлы без признаков отдаленных метастазов был разработан термин «регионарный рак IV стадии» [177]. В некоторых медицинских учреждениях показания для недавно разработанного более агрессивного комбинированного лечения были расширены в том числе за счет данного варианта – «регионарного РМЖ IV стадии».

В 2001 году Brito R.A. и соавт. опубликовали результаты исследования серии случаев с участием 70 пациентов с изолированными метастазами РМЖ в ипсилатеральные надключичные лимфоузлы. Пациентам было выполнено комплексное лечение (химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое лечение) [177]. Было показано, что у больных с регионарным раком IV стадии наблюдают в целом более благоприятные исходы, чем у пациентов с отдаленными метастазами. Соответственно, по мнению авторов, следует отказаться от паллиативной терапии у таких пациентов в пользу радикального лечения. Кроме того, исследователи предложили осуществить повторный пересмотр классификации с целью вновь отнести РМЖ с изолированными метастазами в ипсилатеральные надключичные лимфоузлы к III стадии по TNM [205].

Консультативный комитет AJCC (сформированный для пересмотра классификационной системы в 2002 г.) на основании данных, опубликованных Brito R.A. и соавт. (2001) пришли к выводу, что классификация изолированных метастазов в надключичные лимфатические узлы как M1, может привести к необоснованному отказу от радикального лечения у некоторых пациентов, соответственно в 6-м издании TNM для РМЖ был введен новый класс – N3c. Однако, данное решение было подвергнуто критике за недостаточную обоснованность, поскольку оно основано исключительно на ретроспективном исследовании вышеуказанных авторов [177].

В 8-м издании TNM для РМЖ (2018) метастазы в надключичные лимфатические узлы не претерпели изменений, также относят к N3c.

Диагностику метастатического поражений лимфоузлов (подмышечные,

подключичные, внутригрудные и надключичные) обычно выполняют с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ является стандартом визуализации в ходе проведения обследования пациенток РМЖ, точность метода не уступает таковой при использовании других методов [15]. Также применяют компьютерную, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию. Еще одним методом изучения лимфоузлов у пациенток РМЖ, который применяют в настоящее время, является сцинтиграфия [79; 129; 251].

В исследовании Neal С.Н. и соавт. выполнена оценка эффективности УЗИ при дифференциальной диагностике РМЖ при поражении N1 и N2/N3 [136]. Выполняли интраоперационную и патогистологическую верификацию отрицательных результатов УЗИ у 208 пациенток. Доказано, что точность УЗИ в отношении выявления стадий N2 и N3 составляет 96%. При этом частота ложноотрицательных результатов при инвазивном дольковом раке N2 и N3 была выше, чем при инвазивном протоковом раке. Также под контролем УЗИ выполняют пункцию надключичных, парастернальных лимфатических узлов для цитологического исследования.

В другом исследовании была выполнена оценка поражения лимфатических узлов с помощью ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) при РМЖ II–III стадии [144]. Метастазы в лимфатические узлы вне подмышечной группы были обнаружены у 17 из 60 пациентов (28%). Цитологическое исследование (с получением образцов под ультразвуковым контролем) подтвердило поражение лимфоузлов вне подмышечной группы у 7 из 17 пациентов и не обнаружило признаков прогрессирования у остальных 10. Авторы пришли к выводу, что ФДГ ПЭТ/КТ можно использовать только в качестве дополнительного инструмента визуализации для оценки состояния лимфоузлов у данной категории пациенток. Однако, лимфатические узлы с признаками поражения на ФДГ ПЭТ/КТ не были отправлены на патогистологическое исследование, поскольку при хирургическом лечении лимфаденэктомия данных групп лимфоузлов не проводилась, что явилось существенным ограничением данного исследования.

Таким образом, тщательное обследование в сочетании с УЗИ играет

решающую роль в точной диагностике стадии заболевания при подготовке к планированию лечения РМЖ.

1.4. Лечение местнораспространенного рака молочной железы

В связи с ростом заболеваемости РМЖ актуальным является поиск наиболее эффективных методов диагностики и лечения. Необходимость проведения местного лечения – хирургического вмешательства и лучевой терапии (ЛТ) – обусловлена тем, что МР РМЖ является не только системной болезнью, но и характеризуется выраженной способностью к местному (локорегинарному) рецидивированию [37; 64; 85; 113].

Большинство больных местнораспространенным РМЖ являются исходно неоперабельными, по современным представлениям, лечение данной категории пациентов следует начинать с системной химиотерапии. Целью лечения в первую очередь является уменьшение размеров опухоли для осуществления хирургического вмешательства и проведения ЛТ [71; 90; 91; 170]. После этого проводят адъювантную системную терапию. При использовании данного подхода результаты лечения МР, 5-летняя безрецидивная выживаемость данной группы больных превышает 50% [113].

Современный комплексный подход к лечению местнораспространенного исходно неоперабельного РМЖ включает последовательное использование неoadъювантной индукционной системной терапии (как правило, комбинированной химиотерапии), локорегинарных воздействий – хирургического лечения, лучевой терапии, послеоперационной системной терапии в зависимости от молекулярно-биологического типа опухоли [16; 64; 68; 94]. При этом большинство авторов сходятся в том, что оптимальная тактика лечения должна быть дифференцированной, при ее выработке необходимо учитывать анатомические и молекулярно-биологические характеристики опухоли [17; 49; 73; 86; 131]. В планировании лечения должны принимать участие хирург, химиотерапевт, радиолог, морфолог. Это позволяет максимально эффективно и

безопасно сочетать применение локальных и системных методов терапии в лечении данной категории больных [39; 75].

Начало хирургическому лечению РМЖ было положено попытками сверхрадикального удаления железы и регионарных ЛУ. Происходило расширение представлений о развитии опухоли, особенностях ее метастазирования. Еще в 1884 г. Холстед предложил концепцию этапного распространения опухоли от первичного очага через лимфатические коллекторы в регионарные ЛУ, что позволило автору этой гипотезы применить для лечения РМЖ метод радикальной мастэктомии с удалением обеих грудных мышц и регионарных узлов. До начала 90-х гг. XX века эта операция являлась основным вариантом хирургического вмешательства при РМЖ.

В настоящее время в лечении больных РМЖ применяют комплексный подход, важнейшим компонентом которого является лучевая терапия. Эффективность адьювантной ЛТ (АЛТ) после радикальной мастэктомии подтверждена результатами многих исследований [204]. В литературе широко представлены исследования, результаты которых подтверждают, что обеспечение максимального локального контроля существенно повышает как безрецидивную, так и общую выживаемость больных РМЖ [77; 91; 149].

В настоящее время адьювантную лучевую терапию после радикальной мастэктомии следует проводить больным РМЖ с исходно большими размерами первичной опухоли (Т3–4) независимо от поражения лимфоузлов, а также с наличием 4 и более метастатических аксиллярных лимфатических узлов [193]. Спорным остается вопрос, касающийся целесообразности назначения АЛТ больным при опухолях меньшего размера и наличии 1–3 пораженных лимфоузлов (N1) [168; 188].

Очевидно, что стандартный подход к проведению ЛТ, основанный только на учете распространенности первичной опухоли, не всегда оправдан. Его использование нередко приводит к избыточной лучевой нагрузке на организм пациентки, способствует развитию острых лучевых реакций кожи, в ряде случаев – проявлениям осложнений со стороны сердечно-сосудистой и других систем

организма [21; 22]. В этой связи особую значимость приобретает дифференцированное назначение ЛТ, а именно в зависимости от стадии РМЖ, возраста, стороны поражения молочной железы, наличия сопутствующих заболеваний в анамнезе [71; 91; 102; 191].

По результатам ряда исследований, клинические и морфологические факторы риска местного рецидива оказывают влияние на течение и прогноз опухолевого процесса и, следовательно, требуют учета при планировании лечения больных РМЖ [202; 224]. В последние годы появляется все большее количество сообщений, в которых приводят данные, свидетельствующие о повышении выживаемости рассматриваемой категории пациентов при проведении комбинированного лечения – химиотерапии и ЛТ [4; 69; 89; 91].

При проведении ЛТ применяют 25 фракций по 2 Гр до СОД 50 Гр. Повышение СОД до 65–75 Гр показано при возрасте больных менее 40 лет, наличии перитуморальных внутрилимфатических эмболов или при разрезе через опухоль, а также в случаях внутрипротокового рака с инфильтративным компонентом [215].

Следует отметить, что лучевую терапию в качестве самостоятельного метода лечения РМЖ используют редко, преимущественно у женщин более старших возрастных групп при наличии противопоказаний к операции или при отказе пациенток от хирургического лечения. Как правило, метод применяют в качестве компонента в рамках комплексного лечения [50; 71; 77; 89; 91].

В соответствии с современными рекомендациями при определении показаний к ЛТ необходимо учитывать такие прогностически неблагоприятные факторы, как возраст пациенток до 35 лет, сохранность менструальной функции, размер первичной опухоли, высокая степень злокачественности (G3), количество пораженных ЛУ, проращение опухолью капсулы ЛУ, наличие лимфоваскулярной инвазии, а также такие характеристики, как РЭ (–), РП (–); HER-2/neu(3+) [71; 89; 91; 235].

Ряд авторов считают, что ЛТ можно использовать в качестве адъювантного компонента у значительной части больных после выполнения органосохраняющих

вмешательств [71; 89; 91; 192]. Сообщают, что использование послеоперационной ЛТ снижает частоту развития местных рецидивов, повышая уровень общей выживаемости больных [87; 192].

Общепризнанно, что направленность ЛТ обеспечивает минимальную токсичность этого вида лечения для здоровых тканей. Суммарная доза облучения, согласно стандартам, должна составлять 45–50 Гр, которую получают фракциями по 1,8–2,0 Гр. Возможно проведение дополнительной прицельной ЛТ на ложе опухоли в СОД до 60 Гр [50; 71; 89; 91; 192].

В связи с высоким риском местного рецидива опухоли и вовлечения в патологический процесс аксиллярных ЛУ ряд авторов рекомендуют облучение области грудной стенки и надключичных ЛУ при проведении ЛТ РМЖ [77]. По данным других авторов, при наличии клинических либо морфологических признаков, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс внутренних грудных ЛУ, эту область также следует включать в план ЛТ [71; 78; 89; 91].

В соответствии с клиническими рекомендациям областями облучения должны быть:

- передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями [192];
- лимфоузлы шейной, надключичной, подключичной областей на стороне поражения. Эти области включают в объем облучения при поражении трех и более аксиллярных или 1–2 аксиллярных ЛУ в сочетании с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза;
- парастернальные ЛУ (наряду с передней грудной стенкой) включают в объем облучения при условии выявления их поражения, при локализации первичной опухоли в центральном отделе железы или внутренних квадрантах [50; 71; 89; 91].

При выявлении опухолевого узла в шейной, подключичной, надключичной или парастернальной областях после окончания проведения ЛТ на переднюю грудную стенку и регионарные зоны проводят локальную ЛТ [50; 77; 192].

По данным ряда авторов, проведение адьювантной ЛТ на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока дает возможность обеспечить

адекватный локорегионарный контроль и повышает уровень безрецидивной выживаемости пациенток по сравнению соответствующей характеристикой больных, получивших курс ЛТ только на зоны регионарного лимфооттока [50; 77].

Долгое время среди специалистов дискутировался вопрос об эффективности применения ускоренного частичного облучения МЖ в лечении инвазивного РМЖ, особенно интраоперационной ЛТ (ИОЛТ) [245]. Предметом спора является и использование метода облучения регионарных узлов при ранних стадиях РМЖ. Результаты исследований подтверждают преимущество лучевого воздействия на все пути регионарного лимфооттока, по сравнению с тактикой, предусматривающей на первом этапе биопсию сторожевого ЛУ с дальнейшим решением о необходимости проведения ЛТ [50; 54; 166; 218].

Метод ускоренного частичного облучения МЖ применяют в основном, чтобы сократить продолжительность лечения, при этом используют различные способы подведения излучения к интересующей области. Было показано, что данный метод возможно применять в послеоперационном периоде для дополнительного облучения ложа удаленной опухоли в дополнении к внешнему облучению всего объема МЖ [50]. Кроме того, в ряде исследований местное облучение используют в качестве единственного метода лечения, при этом используют различные дозы и режимы фракционирования [50; 249].

Необходимо отметить, что роль ЛТ при РМЖ в последние десятилетия значительно изменилась. Первоначально ЛТ использовали в основном для паллиативного лечения неоперабельного заболевания или дополнительно после мастэктомии. Разработка аппаратов Со60 и линейных ускорителей позволила проводить облучение опухоли более высокими дозами и таким образом контролировать опухоль при местнораспространенном РМЖ [50].

Обнадёживающие результаты исследований, направленных на осуществление локального контроля распространенного РМЖ, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для оценки возможностей этого вида терапии у рассматриваемого контингента больных. В настоящее время наиболее широко применяемый режим фракционирования при проведении ЛТ

РМЖ – доза 1,8–2 Гр ежедневными фракциями до достижения СОД 45–50 Гр более чем за 5 нед. Подобный подход был принят за стандарт в начале 1980-х гг. на основании результатов рандомизированного исследования NSABP В-06. В последние годы интерес к использованию различных режимов фракционирования при проведении ЛТ возобновился, считают, что это позволит повысить эффективность и безопасность лечения, снизить его стоимость [241].

ЛТ используют и в качестве одного из методов локального воздействия на пораженный метастазами коллектор. При этом данный вариант лечения проводят при цито- либо гистологически подтвержденном диагнозе. Это особенно важно в отношении зон регионарного метастазирования, поскольку программа лучевого воздействия зависит в значительной мере от степени метастатического поражения ЛУ. При этом эффект ЛТ при облучении надключичных метастазов зависит от радиочувствительности опухоли МЖ [40; 71; 85; 90; 91; 203].

Локорегионарные рецидивы в надключичной области нередко обнаруживают в отдаленные сроки после проведенного хирургического лечения РМЖ, в таком случае повторное облучение следует проводить с учетом предыдущей дозы облучения.

Есть мнение, что невысокая радиочувствительность некоторых опухолей МЖ требует применения высоких доз (80–90 Гр) облучения, уровни которых превышают пределы толерантности нормальных тканей, окружающих опухоль [82]. В определенной мере ЛТ это метод профилактики возникновения локорегионарного рецидива в надключичных ЛУ. В то же время эти методы не лишены недостатков, для их применения характерна высокая частота осложнений и нежелательных явлений. Так, по данным Бацинского С.Е. (2003) и Barton S. (2002), при проведении ЛТ на область надключичной ямки в зону облучения попадает верхушка легкого. К отдаленным побочным эффектам относят также поражение плечевого сплетения, хотя частота развития этого неблагоприятного эффекта не более 1,8% при использовании суммарной дозы облучения менее 50 Гр [57]. Нередко наблюдают фиброз верхушки легкого, хотя клиническая значимость данного неблагоприятного эффекта, как правило, невелика. Крайне редко

облучение надключичных ЛУ вызывает демиелинизацию шейного отдела спинного мозга [57].

Есть мнение, что ЛТ не дает стойкого излечения, прогрессирование местного процесса наступает через короткий срок [57]. Тем не менее, лучевая терапия в современных условиях, как компонент комплексного лечения позволяет получить у части больных наиболее выраженный и стойкий эффект и улучшает отдаленные результаты при местнораспространенных формах рака молочной железы. В «Протоколах диагностики и лечения злокачественных новообразований» предложен алгоритм ведения больных с ПС (надключичные метастазы) стадией [1; 57]. Наряду с лучевой терапией по радикальной программе, с увеличением дозы до 80 Гр, авторами была рекомендована гормонотерапия в течение 5 лет и 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схемам CMF или CAF при рецепторположительной опухоли, или только 6 курсов ПХТ по схемам CMF или CAF — при рецепторотрицательной [57].

По данным Переводчиковой Н.И. (2005), при наличии только локорегионарных метастазов, эффективной является химиотерапия [57; 72].

Однако, показания к проведению лучевой терапии на надключичный коллектор, без учета морфологической верификации в послеоперационном периоде, могут быть как завышены, так и занижены. Кроме того, длительное применение химиотерапии и гормонального лечения, что особо важно при возникающих локорегионарных рецидивах в надключичном коллекторе, могут приводить к возникновению резистентных к данным видам лечения клоном опухолевых клеток. В связи с этим, существующие недостатки указанных методов лечения должны быть веским аргументом в пользу присутствия хирургического метода воздействия на метастазы в надключичной области в процессе комплексного и комбинированного лечения РМЖ [13; 75; 215].

Однако при этом объективное решение вопроса о целесообразности удаления надключичной клетчатки может быть принято индивидуально после тщательного обследования конкретного больного.

Следует отметить, что в целом ЛТ хорошо переносится больными РМЖ.

Проявления острых реакций на облучение, как правило, исчезают в течение 4–6 недель после лечения. Поздние осложнения наблюдают реже, однако, могут существенно влиять на качество жизни и выживаемость больных. Отек, гиперпигментация, телеангиэктазии связаны с возникновением косметических проблем у пациенток, что, очевидно, следует учитывать при выборе суммарной дозы, однородности распределения дозы и режима фракционирования [50; 146].

Во избежание потенциальных осложнений ЛТ при РМЖ вышеизложенное подтверждает необходимость, с одной стороны максимальной оптимизации параметров облучения, с другой – учета факторов, позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность проводимого лучевого лечения данной категории больных.

В настоящее время осуществляют разработку специальных наборов маркеров для прогнозирования ответа на ЛТ при РМЖ, при этом предпринимают попытки сравнения образцов опухоли до и после облучения для визуализации изменений и определения геномных маркеров ответа на облучение. Использование подобного подхода будет способствовать более избирательному и индивидуализированному назначению ЛТ, обнаружению мишеней для комплексного лечения РМЖ, включающего применение ЛТ и новых таргетных препаратов [50; 69].

1.5. Результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности лечения рака молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфоузлы

Как уже было упомянуто ранее, Brito R.A. и соавт. (2001) впервые представили результаты комплексного лечения (хирургическое лечение, химиотерапия и лучевая терапия) 70 пациентов с изолированными метастазами в ипсилатеральные надключичные лимфоузлы у пациентов с регионарным РМЖ. Системное лечение проведено в 3 проспективных исследованиях неоадьювантной химиотерапии [177]. В зависимости от ответа на неоадьювантную химиотерапию пациентам назначают местное лечение (хирургическое лечение и/или лучевая

терапия). Общая частота ответа на индукционную химиотерапию составила 89%. 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 34 и 32% соответственно. В качестве группы сравнения использовали контрольную группу из 239 пациенток РМЖ стадии IIIВ (согласно 5-й редакции AJCC-TNM) [65].

При сравнении общей выживаемости после лечения регионарного РМЖ IV стадии с общей выживаемостью 1531 пациенток с отдаленными метастазами при паллиативном лечении с помощью химиотерапии, в первой группе были получены значительно более благоприятные клинические результаты.

Результаты исследования Brito и соавт. были частично подтверждены в 2007 году Huang и соавт. 71 пациентке было назначено радикальное лечение (неoadьювантная химиотерапия, хирургическое лечение и лучевая терапия) [174]. В исследование были включены только больные, прошедшие полный курс комплексной терапии. Пациентки, у которых метастазы развились во время лечения, были исключены из исследования. Частота полного клинического ответа на неoadьювантную химиотерапию составила 18%, у 57% пациенток был зарегистрирован частичный ответ. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 30 и 47% соответственно. При более интенсивном облучении надключичной области улучшения показателей локального контроля заболевания зарегистрировано не было.

В 2003 году Olivotto I.A. и соавт. опубликовали исследование отдаленных исходов лечения 51 пациентки РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы [178]. Результаты оценки выживаемости авторы сравнили с результатами лечения 336 пациенток РМЖ стадии IIIВ (T4, N0-3, M0) и 233 пациенток РМЖ IV стадии M1 (на момент диагностики). Было установлено, что общая и опухоль-специфичная 5-летняя выживаемость при РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы составили соответственно 33 и 37%. При оценке долгосрочной выживаемости было установлено, что уровень общей двадцатилетней выживаемости пациенток РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы (13%) была сопоставима с выживаемостью при РМЖ IIIВ стадии (9%, $p = 0,27$).

При РМЖ IV стадии двадцатилетняя выживаемость была значительно ниже,

составив 1% ($p=0,001$). Двадцатилетняя РМЖ-специфичная выживаемость при РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы (24%) оказалась ниже, чем у пациенток РМЖ стадии ПИВ – 30% ($p=0,008$), тем не менее значение данного показателя превышало таковое у пациенток РМЖ стадии M1, которое, по оценкам авторов, составило 4% ($p=0,002$).

Ограничением данного исследования явилось отсутствие патогистологической верификации метастазов в ЛУ. У большинства пациентов диагноз был установлен клинически, соответственно существует вероятность того, что часть больных была ошибочно отнесена к данной группе, что могло повлиять на точность оценки выживаемости.

В исследовании Fan Y. и соавт. (2010) проводилось сравнение гистологических и клинических исходов 33 пациенток с ипсилатеральными надключичными метастазами при впервые выявленном РМЖ и у 48 пациенток, у которых метастазы в ипсилатеральные лимфоузлы были диагностированы в процессе последующего наблюдения [118].

Большинству больных первой группы (26 из 33) было назначено комбинированное лечение. 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов и общая 5-летняя выживаемость у пациенток первой группы составили 27 и 46% соответственно. Значимых отличий по исходам в первой и второй группах больных выявлено не было. Результаты мультипараметрического анализа свидетельствуют о том, что размер первичной опухоли и лучевая терапия (которая была проведена 26 из 33 пациентов) являются независимыми прогностическими факторами общей выживаемости у пациенток с наличием метастазов в ипсилатеральные надключичные лимфоузлы.

В 2011 году Ogino T. и соавт. (2011) опубликовали результаты лечения пациентов РМЖ с ипсилатеральными метастазами в надключичные лимфоузлы [133]. В исследуемую группу включены 32 пациентки с гистологически подтвержденным изолированным метастазом в надключичный лимфоузел без признаков отдаленного метастазирования. Полученные результаты сравнили с результатами лечения 152 пациенток местнораспространенным РМЖ и 63

больных РМЖ IV стадии. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости составили соответственно 25 и 34% в исследуемой группе, 39 и 48% в группе сравнения, при этом статистически значимых межгрупповых различий выживаемости зарегистрировано не было. 5-летняя общая выживаемость пациенток РМЖ стадии M1 составила 20% и была значимо ниже, чем в группе больных с изолированными метастазами в ипсилатеральные лимфоузлы ($p < 0,01$).

В работе Park H.J. и соавт. (2011) была выполнена оценка результатов комплексного лечения 55 пациенток РМЖ стадии N3 (cN3) по данным позитронно-эмиссионной томографии [196]. У 29 больных были диагностированы метастазы в надключичные лимфоузлы (cN3c). Всем пациенткам была назначена стандартная лучевая терапия с облучением оставшейся молочной железы или грудной клетки и регионарных лимфатических узлов, в том числе надключичной ямки и верхней части подмышечной впадины. У 15 из 29 больных с ПЭТ-признаками поражения соответствующих ЛУ при облучении надключичной области доза облучения была увеличена на 5–20 Гр. У пациенток cN3c 5-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили соответственно 51 и 78%. У 2 женщин после дополнительного облучения области надключичной ямки в ходе наблюдения был зарегистрирован локальный рецидив. Авторами было сделано заключение, что более высокая доза облучения в надключичной области не способствует увеличению безрецидивной выживаемости ($p = 0,95$). Никаких различий по эффективности локального контроля заболевания и выживаемости у пациенток с различными вариантами стадии опухоли N3 зарегистрировано не было. Следует отметить, что в ходе исследования биопсии под УЗИ-контролем для гистологического подтверждения метастазов в надключичные лимфоузлы, выявленных при ПЭТ, была выполнена только 3 из 29 пациенток, соответственно, часть больных могла быть включена в группу N3c ошибочно.

В исследовании Zhang W. и соавт. (2017) авторы оценили влияние надключичной диссекции лимфоузлов у больных РМЖ, у которых имелись метастазы ипсилатерального надключичного лимфатического узла, без отдаленных метастазов. Были проанализированы данные 90 таких пациенток,

проходивших лечение в 2000–2009 гг. Больные были включены в 2 группы: группу с выполнением диссекции надключичных лимфатических узлов (34 пациентки) и группу без диссекции (56 пациенток). Медиана наблюдения составила 85 месяцев (диапазон от 6 до 11 месяцев) [239].

Результаты исследования показали, что локальные рецидивы были выявлены в 32 случаях, в 47 случаях – отдаленные метастазы, которые у 25 пациентов сопровождалась как локальным рецидивом, так и отдаленными метастазами. 11 больным из группы 32 пациенток с рецидивами выполнена диссекция ЛУ, также это вмешательство было произведено 21 пациентке без рецидивов. 17 из 47 пациенток с отдаленными метастазами была выполнена диссекция лимфоузлов. Всего в период наблюдения умерло 32 больных.

Было установлено, что у пациенток с PR-негативным типом заболевания 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 63,7% в группе с диссекцией надключичных лимфатических узлов и 43,3% – в группе пациенток, которым не выполнялось вмешательство ($p=0,118$).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила в этих группах 52,1 и 52,3% соответственно, статистически значимых различий не было ($p=0,951$).

Для пациенток с PR-негативным типом риск развития рецидива в течение 5 лет составил 59,8% и 46,2% соответственно ($p=0,317$), 5-летняя общая выживаемость составила 50,6% и 43,2% соответственно, при этом не было отмечено значимых межгрупповых различий ($p=0,973$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациенток с позитивным типом заболевания (HER2) при выполнении диссекции и без таковой составила соответственно 61,2% и 48,0% ($p=0,634$), 5-летняя общая выживаемость, напротив, характеризовалась иным соотношением 37,2% и 65,4% ($p=0,032$). Таким образом, проведенное исследование показало, что диссекция надключичных лимфатических узлов является эффективным методом лечения и локально-регионального контроля заболевания у больных с ипсилатеральными надключичными ЛУ, в особенности при PR-отрицательном и ER-отрицательном типах РМЖ, однако результаты применения такого подхода были неблагоприятными у больных с положительным HER2-

статусом.

Краткая характеристика результатов других исследований представлена в Таблице 1.1.

По мнению Grotenhuis В.А. и соавт. (2013), оценка результатов этих исследований показывает, что выделение РМЖ с метастазами в надключичные лимфоузлы в отдельную категорию (N3c, стадия ПС вместо M1) в пересмотре AJCC-TNM для РМЖ от 2002 г. является оправданным.

Следует отметить, что убедительных данных, подтверждающих целесообразность назначения комбинированного лечения рассматриваемой категории больных РМЖ на сегодняшний день не представлено. Результаты проспективных рандомизированных исследований с участием достаточного количества пациентов в доступной литературе отсутствуют. В целом было заявлено, что пациенткам РМЖ III стадии рекомендуют назначать химиотерапию антрациклинами [65; 138].

Неoadьювантную химиотерапию на первом этапе лечения больных с метастазами в надключичные лимфоузлы, в целом, считают стандартом. В то же время, вопрос о порядке назначения и дозировании ЛТ остается открытым. В исследовании Fan и соавт. (2010) было показано, что проведение ЛТ является независимым предиктором общей выживаемости, если метастазы в надключичные лимфоузлы были первично диагностированы при РМЖ [118]. В то же время, по данным Park H.J. и соавт. (2011) более высокая доза облучения (> 55 Гр) надключичной области не повышает эффективность лечения и выживаемость, хотя такой подход до настоящего времени практически не изучен [196].

Таблица 1.1 – Результаты исследований по оценке эффективности комбинированного лечения РМЖ с метастазами в надключичные ЛУ

Авторы	Период исследования	Количество пациенток	Патогистологическое подтверждение наличия метастазов	Комбинированное лечение	Медиана периода наблюдения	5-летняя общая выживаемость	5-летняя БРВ
Brito R.S. et al., 2001	1974–1991	N = 70	Нет данных	<p>I этап, 1974-1985: 3хФДЦ, мастэктомия + ПД и/или ЛТ 50–60 Гр, ФДЦ \leq 450 mg/m², ЦМФ;</p> <p>II этап, 1985-1989: ВПДЦ ± ЛТ, мастэктомия + ПД, ВПДЦ или ВМФФ;</p> <p>III этап, 1989-1991: 4хФДЦ, мастэктомия/ОСЛ + ПД, 4хФДЦ, ЛТ</p>	12 лет	41%	34%
Huang E.H. et al., 2007	1992–2000	N = 71	У 26 из 29	Химиотерапия на основании доксорубицина, мастэктомия/ОСЛ + ПД, ЛТ 50 Гр в 25 этапов + доп. 10 Гр + доп. 50-66 Гр НКл ямки + адьювантная химиотерапия	4 года	47%	30%
Olivot I.A. et al., 2003	1976 – и 1985	N = 51	У 17 из 51	<p>ранний этап: абляция яичников + химиотерапия 1 препаратом;</p> <p>поздний этап: химиотерапия на основе доксорубицина несколькими препаратами, локорегионарная терапия (ЛТ или мастэктомия)</p>	Нет данных	33%	37%*

Продолжение Таблицы 1.1

Авторы	Период исследования	Количество пациенток	Патогистологическое подтверждение наличия метастазов	Комбинированное лечение	Медиана периода наблюдения	5-летняя общая выживаемость	5-летняя БРВ
Fan Y. et al., 2010	2000–2005	N = 33	У всех пациенток 33 из 33	Комбинированная терапия: химиотерапия на основе антрациклина, оперативное лечение, ЛТ грудной клетки 50 Гр, ЛТ НКл ямки 60 Гр	93 месяцев	46%	27%**
Ogino T. et al., 2003	1988–2003	N = 32	У всех пациенток 32 из 32	Нет данных	42 месяца	34 %	25 %
Park H.J. et al., 2011	2000–2007	N = 29	У 3 из 29 пациенток 3/29	Неoadьювантная химиотерапия, мастэктомия/ОСЛ + ПД, ЛТ 50,4 Гр в 28 этапов, доп. 10 Гр при ОСЛ, 45–50,4 Гр верхней части подмышечной области/НКл ямки ± 5-20 Гр дп. НКл ямки	38 месяца	78%	51%

Примечание: БРВ — безрецидивная выживаемость; ВМФФ — химиотерапия винбластином, метотрексатом, фторурацилом и фолиновой кислотой; ВПДЦ — химиотерапия винкристином, преднизолом, доксорубицином и циклофосфамидом; доп. — дополнительно; НКл — надключичный; ОВ — общая выживаемость; ОСЛ — органосохраняющее лечение; ПД — подмышечная диссекция; ПН — период наблюдения; ФДЦ — химиотерапия фторурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом; ЦМФ — химиотерапия циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом; * — оценивалась специфичная для рака молочной железы выживаемость вместо безрецидивной выживаемости; ** — оценивалась выживаемость без отдаленных метастазов вместо безрецидивной выживаемости

Безусловно, при проведении ЛТ необходимо учитывать, что облучение надключичных лимфатических узлов может быть сопряжено с более высоким риском плексопатии плечевого сплетения [179]. Предполагают, что плексопатия после облучения надключичной ямки является следствием повышенной чувствительности нерва к облучению, прямого повреждения нерва и/или фиброза, приводящего к механическому сдавлению нерва [181]. Chatterjee S. и соавт. (2011) показали, что дозирование облучения по 2,5 Гр с общей дозой до 45 Гр способствует снижению риска развития лучевой плексопатии до уровня менее 1% [181].

Роль хирургического лечения при метастазах в надключичные лимфоузлы на сегодняшний день исследована недостаточно. Тем не менее, в исследовании результатов лечения пациентов с рецидивами РМЖ было показано, что лимфаденэктомия надключичной группы является предиктором общей выживаемости [207]. Соответственно, можно предположить, что локальное хирургическое лечение можно назначать при наличии противопоказаний к лучевой терапии с целью повышения эффективности лечения.

Исмагиловым А.Х. и др. (2010) был предложен алгоритм диагностики и лечения больных МР РМЖ с поражением ипсилатеральных лимфоузлов надключичной зоны. Авторами определен объем прескаленной лимфатической диссекции в виде парциальной шейной лимфатической диссекции с обязательной предварительной видеоторакоскопической парастернальной лимфодиссекцией после морфологической верификации метастазов в надключичном коллекторе. Исследователи отметили, что в алгоритм обследования больных, которым планируют выполнение этого вмешательства, должны быть включены компьютерная и магнитно-резонансная томография для исключения поражения средостения.

В другой работе этих авторов был проведен анализ результатов хирургического лечения 69 больных РМЖ, которым выполняют прескаленную лимфодиссекцию. Авторы сообщили, что у 12 пациенток поражение надключичных узлов отсутствовало, хотя клинически и по данным УЗИ было

подозрение на метастатическое поражение данного коллектора. У 59 пациенток было подтверждено наличие метастазов в данной области. Из них в 7 случаях операция проводилась при контралатеральном поражении надключичного коллектора, у 7 больных выявлены отдаленные метастазы. Отдаленная 5-летняя выживаемость для 43 больных с изолированными ипсилатеральными надключичными метастазами РМЖ составили $37,4 \pm 3,6\%$. При этом для узловых форм данный показатель составил $45,4 \pm 4,9\%$. Среди пациентов с инфильтративными формами опухоли 5-летний рубеж никто не пережил. Результаты отдаленной 5-летней выживаемости для 7 больных с контралатеральными надключичными метастазами составили $23,8 \pm 6,9\%$. Данный показатель у 7 пациенток с одновременными надключичными, висцеральными и костными метастазами составил $19,3 \pm 4,5\%$.

Авторы делают заключение, что выполнение прескаленной лимфатической диссекции обосновано только у пациенток с изолированными ипсилатеральными надключичными метастазами с узловыми формами РМЖ и не показано при T4-формах опухоли, контралатеральных метастазах в надключичной области, поскольку выживаемость последних сопоставима с таковой у пациентов, имеющих висцеральные и костные метастазы [2].

Также достоверно выявлено ухудшение выживаемости больных с метастазами в парастеральные лимфоузлы в зависимости от поражения подмышечного коллектора. Так при изолированном поражении парастеральных лимфоузлов 5 летние результаты составили $84,7 \pm 3,4\%$, при одномоментном поражении и подмышечных лимфоузлов N1, 5-летняя выживаемость была $68,2 \pm 3,3\%$, а при N2 – $52,5 \pm 3,6\%$. Анализ числа пораженных парастеральных лимфатических узлов выявил следующее: при поражении 1 лимфоузла 5-летняя выживаемость составила $62,8 \pm 3,8\%$, при 2 – $61,1 \pm 3,7\%$, при 3 – $58,2 \pm 3,8\%$, при поражении 4 и более – $51,9 \pm 3,8\%$. Из этого следует, что метастазы в парастеральные лимфоузлы – это наиболее значимый негативный прогностический фактор, хотя группа полиморфна и выживаемость больных зависит от размера опухоли, поражения подмышечного коллектора и числа

пораженных парастеральных лимфоузлов [2].

Частота обнаружения РМЖ с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы без признаков отдаленного метастазирования при впервые выявленном заболевании невелика. Анализ литературных данных свидетельствует, что данный вопрос в научной литературе освещен недостаточно, а для представленных публикаций характерен ряд ограничений (гетерогенность и систематическая ошибка выборки, небольшой объем исследуемых групп, ретроспективный дизайн, потенциальная гипердиагностика N3 – в случаях, когда при последующем гистологическом исследовании поражение лимфоузлов не подтверждают). Ряд авторов полагают, что с учетом этого РМЖ с метастазами в надключичные и парастеральные лимфатические узлы без признаков отдаленного метастазирования может рассматриваться как регионарный и, следовательно, потенциально излечимый. Соответственно, паллиативное лечение таким пациентам не показано.

Тем не менее, исследователи обращают внимание, что для таких больных характерен высокий риск недиагностированных отдаленных метастазов, даже в отсутствие явных клинических признаков их наличия. Этим пациенткам рекомендуют назначать комплексное лечение (химио-, гормоно-, таргетную терапию, хирургическое лечение и лучевую терапию).

В целом, несмотря на достигнутые в последние годы значительные достижения в лечении РМЖ, вероятность достижения длительных ремиссий местнораспространенного РМЖ остается весьма низкой, что свидетельствует о необходимости применения мультидисциплинарного подхода на базе научных достижений последних лет, позволяющих углубить представления о возможностях оценки прогноза течения заболевания, эффективности и безопасности современных методов лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Проведен анализ историй болезни, результатов обследования и лечения 134 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с 2005 по 2015 гг., из них у 134 пациенток были диагностированы поражения парастернальных, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов.

Пациентки были включены в 2 группы.

Группу 1 составили 83 женщины с поражением надключичных или парастернальных ЛУ, как изолированных, так и в сочетании с поражением любых других групп регионарных ЛУ.

Группу 2 составила 51 пациентка, у которых выявлены изолированные или сочетанные поражения только подключичных или подмышечных ЛУ.

На первом этапе исследования выполняли оценку состояния лимфатических узлов у больных раком молочной железы (изолированное, сочетанное). При этом оценивали частоту поражения различных групп лимфоузлов: парастернальных, надключичных, подключичных, подмышечных.

Сравнивали количество пораженных ЛУ: от 1 до 3, от 4 до 9, 10 и более, производили оценку размеров измененных ЛУ у пациенток: диаметр менее 1 см, от 1 до 2 см, от 2 до 3 см, от 3 до 5 см, более 5 см.

В ходе изучения различных сочетаний поражений ЛУ оценивали наличие одновременного поражения надключичных и подключичных ЛУ, сочетания поражения подключичных и подмышечных ЛУ, надключичных и подмышечных, подключичных и парастернальных, комбинированные поражения 3 групп ЛУ, в том числе:

- надключичных + подмышечных + парастернальных;
- надключичных + подключичных + подмышечных.

Проводили гистологическое исследование материала, взятого с помощью

core-биопсии, выполняли полуколичественную оценку рецепторного статуса пациенток, оценивали гормональный статус опухоли пациенток РМЖ с разделением на ИГХ, с оценкой статуса по HER 2/neu, Ki67.

Оценку результатов лечения больных раком молочной железы выполняли по результатам контрольных УЗИ и маммографии, при этом результаты характеризовали как полная и частичная регрессия заболевания (pCR; pPR), а также прогрессирование заболевания.

Также была оценена 3-х и 5-ти летняя заболеваемость пациенток, включенных в работу.

На заключительном этапе работы был проведен анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастеральных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения.

Пациентки группы 1 с поражением надключичных и парастеральных ЛУ были разделены на 2 подгруппы в зависимости от варианта лечения:

- в группу 1А были включены 27 женщин, которым выполняли хирургическое удаление пораженных лимфоузлов;
- в группу 1Б были включены 56 пациенток, которые получили различные варианты химио- и лучевой терапии без удаления ЛУ.

При этом оценивали частоту регрессии (полной или частичной) после ПХТ и прогрессирование заболевания, сравнили частоту метастазирования опухоли в парастеральные и регионарные ЛУ, а также проанализировали частоту выявления отдаленных метастазов.

В вышеуказанных группах больных РМЖ оценивали 3 и 5-летнюю выживаемость с помощью метода Каплана-Майера.

Обследование больных включало сбор анамнеза, осмотр молочных желез, выполняли пальпацию молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях, пальпацию лимфатических узлов (подмышечных, подключичных и шейно-надключичных) [36; 57].

Инструментальное обследование больных включало: УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование легких или КТ грудной клетки,

остеосцинтиграфию.

Проводили лучевую диагностику новообразований молочных желез с помощью ультразвукового исследования молочных желез, регионарных лимфоузлов, двусторонней маммографии в двух проекциях [36; 57].

Морфологическая диагностика включала:

- цитологическую (пункционную) аспирационную биопсию (тонкоигольную биопсию);
- при необходимости – трепан-биопсию или секторальную резекцию молочной железы с гистологическим исследованием.

При непальпируемых опухолях выполняли трепан-биопсию под контролем УЗИ либо маммографии.

После операции проводили определение экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП), HER2/neu, KI67.

Обследование больных в процессе контрольных осмотров включало:

- визуальное и физикальное обследование;
- УЗИ молочных желез, печени, забрюшинного пространства, малого таза (1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет после операции; 1 раз в 6 мес. до трех лет наблюдения, далее – 1 раз в год);
- маммографию: 1 раз в 6 мес. в течение 2-х лет после операции, далее 1 раз в год;
- рентгенографию грудной клетки: 1 раз в 6 мес. в течение первых 3-х лет и далее 1 раз в год;
- скенирование костей 1 раз в год.

Наблюдение за больными осуществляли не менее 5 лет, при этом регистрировали данные в первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты больных [36; 57].

2.2. Клиническая характеристика больных

Возрастная характеристика пациенток представлена в Таблице 2.1. В возрасте 30–39 лет было 16 женщин ($11,9 \pm 8\%$), 32 пациентки – в возрасте 40–49 лет ($23,9 \pm 7,5\%$), 51 – в возрасте 50–59 лет ($38,1 \pm 6,8\%$), 25 – в возрасте 60–69 лет ($18,7 \pm 10,1\%$). В исследование также было включено 10 пациенток старше 70 лет ($7,4 \pm 8,7\%$). Таким образом, большинство больных РМЖ были в возрасте 50–59 лет.

Таблица 2.1 – Распределение пациенток 1 и 2 группы по возрасту (n=134)

Возрастная группа	Количество	
	Абс.	%
30–39 лет	16	11,9
40–49 лет	32	23,9
50–59 лет	51	38,1
60–69 лет	25	18,7
70 лет и старше	10	7,4
Всего	134	100,0

Сравнение распределения пациенток по возрасту в группах не выявило существенных различий. Как видно из Таблицы 2.2, максимальной в обеих группах была доля женщин в возрасте 50–59 лет – $38,1 \pm 6,8\%$, из них 36 человек в группе 1 и 15 пациенток в группе 2.

Таблица 2.2 – Распределение больных РМЖ по возрастным группам

Возрастная группа	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
30–39 лет	9	10,8	7	13,7	0,254
40–49 лет	21	25,3	11	21,6	0,365
50–59 лет	36	43,4	15	29,4	0,107
60–69 лет	13	15,7	12	23,5	0,257
70 лет и старше	4	4,8	6	11,8	0,138
Всего	83	100,0	51	100,0	-

Статистически значимых межгрупповых различий в зависимости от поражения тех или иных групп лимфоузлов у больных РМЖ выявлено не было ($p>0,05$).

Оценка менструального статуса пациенток показала, что у 83 женщин (61,9%) менструальный цикл был сохранен, в 51 случае (38,1%) была отмечена менопауза (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Менструальный статус пациенток

Менструальный статус	Вся выборка (n=134)	
	Абс.	%
Менструальный цикл сохранен	83	61,9
Менопауза	51	38,1
Всего	134	100,0

Сравнение распределения пациенток по менструальному статусу показало, что в группе 1 у 59 женщин (71,1%) менструальный цикл был сохранен, тогда как во второй группе доля таких пациенток была статистически значимо ниже ($p=0,006$) – 47,1% (24 пациентки) (Таблица 2.4). Менопауза отмечалась в первой группе у 24 женщин (28,9%), в группе 2 – достоверно чаще у 27 пациенток (52,9%).

Таблица 2.4 – Распределение больных РМЖ по менструальному статусу

Менструальный статус	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Менструальный цикл сохранен	59	71,1	24	47,1*	0,006
Менопауза	24	28,9	27	52,9*	0,006
Всего	83	100,0	51	100,0	-

Примечание: * различия статистически значимы (при $p<0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2).

Оценка распределения пациенток по классификации TNM показала, что стадия cT1N3M0 была выявлена у 23 пациенток (17,2%) (Рисунок 2.1). Стадии опухоли cT2N3M0 и cT3N3M0 были диагностированы соответственно у 46 (34,3%) и 9 (6,7%) пациенток. РМЖ стадии cT4vN3M0 был диагностирован в 56 случаях

(41,8%), доля пациенток с этой стадией опухоли была максимальной.

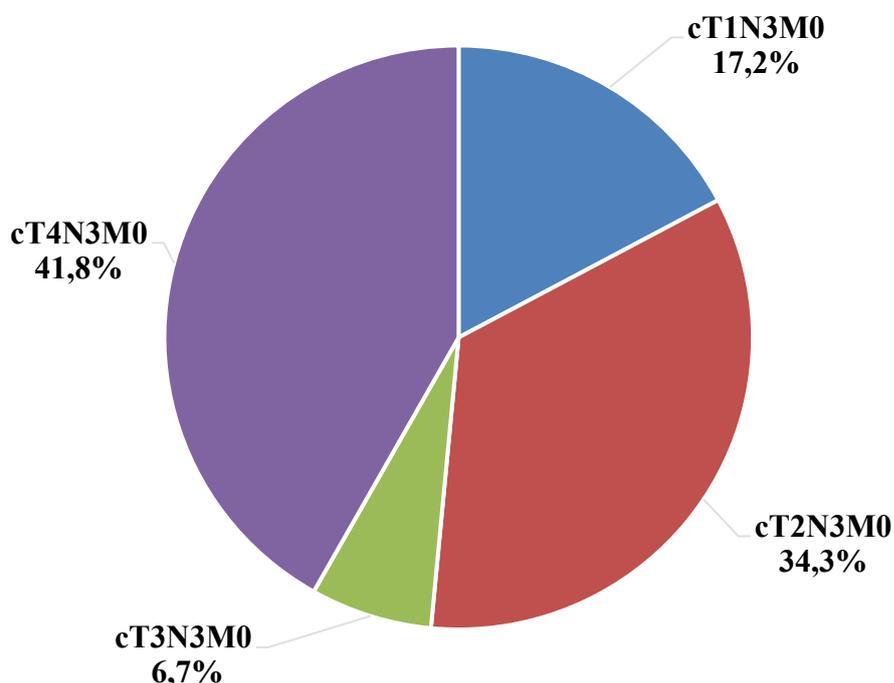


Рисунок 2.1 – Распределение больных РМЖ во всей выборке по классификации TNM

Сравнение распределения пациенток по классификации TNM в группах показало, что стадия cT1N3M0 была диагностирована у 13 (15,7%) пациенток группы 1 и у 10 больных (19,6%) группы 2 (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Распределение больных РМЖ в группах по классификации TNM (7;8-е издание)

Стадия	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
cT1N3M0	13	15,7	10	19,6	0,285
cT2N3M0	27	32,5	19	37,3	0,364
cT3N3M0	4	4,8	5	9,8	0,156
cT4N3M0	39	47,0	17	33,3	0,126
Всего	83	100,0	51	100,0	–

Чаще всего у больных РМЖ, включенных в исследование, выявляли стадию опухоли cT2N3M0 и cT4vN3M0 – соответственно в 27 (32,5%) и 39 (47,0%) случаях в первой группе и в 19 (37,3%) и 17 (33,3%) случаях во второй группе.

Реже всего диагностировали стадию опухоли cT3N3M0 – только у 4 (4,8%) женщин группы 1 и у 5 пациенток (9,8%) группы 2. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте выявления различных стадий опухоли выявлено не было ($p>0,05$).

Степень дифференцировки опухоли в общей выборке пациенток приведена на Рисунке 2.2. Высокодифференцированные опухоли были выявлены у 30 пациенток (22,2%), опухоли средней и низкой степени дифференцировки диагностированы соответственно в 85 (64,4%) и 19 (14,2%) случаях. Таким образом, у большинства больных РМЖ степень дифференцировки опухоли составила G2.

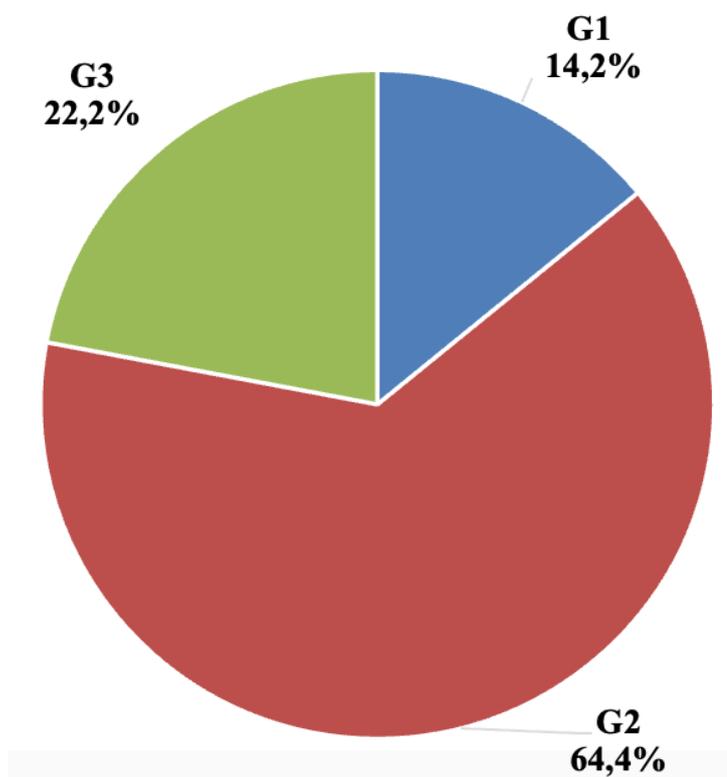


Рисунок 2.2 – Распределение пациенток по степени дифференцировки опухоли (n=134)

Сравнение распределения больных РМЖ по степени дифференцировки опухоли показало, что доли пациенток с низкодифференцированной опухолью

были практически одинаковы – 12 пациенток (14,5%) в группе 1 и 7 женщин (13,7%) в группе 2 (Таблица 2.6).

Количество женщин со степенью G2 в первой группе составило 57 (68,7%), их доля была выше, чем в группе 2 – 54,9% (28 пациенток), однако статистически значимых различий при этом отмечено не было ($p=0,118$).

Опухоль высокой степени дифференцировки была выявлена в 14 случаях (16,8%) в группе 1, тогда как в группе 2 доля таких пациенток была почти в 2 раза выше – 31,4% (16 женщин), при этом выявленные различия не имели статистическую значимость ($p=0,051$).

В целом у большинства пациенток обеих групп степень дифференцировки опухоли составила G2.

Таблица 2.6 – Распределение пациенток 1 и 2 группы по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
G1	12	14,5	7	13,7	0,157
G2	57	68,7	28	54,9	0,118
G3	14	16,8	16	31,4	0,051
Всего	83	100,0	51	100,0	–

Анализ особенностей локализации опухоли показал, что чаще всего РМЖ выявляют в верхне-наружном квадранте – в 56 случаях (41,8%), в остальных областях – значительно реже: у 11 (8,2%) пациенток – в центральном квадранте, в нижне-наружном квадранте – в 9 (6,6%) случаях, в нижне-внутреннем – у 10 (7,5%) пациенток и только у одной – в верхне-внутреннем квадранте (0,8%) (Таблица 2.7). Более чем в одной трети случаев опухоль локализовалась на границе квадрантов – у 47 (35,1%) пациенток.

Таблица 2.7 – Особенности локализации опухоли

Локализация	Вся выборка (n=134)	
	Абс.	%
Верхне-наружный квадрант	56	41,8
Нижне-наружный квадрант	9	6,6
Верхне-внутренний квадрант	1	0,8
Нижне-внутренний квадрант	10	7,5
Центральная область	11	8,2
Границы квадрантов	47	35,1
Всего	134	100,0

Анализ распределения пациенток по локализации опухоли в группах исследования показал, что в верхне-наружном квадранте РМЖ располагался у 28 (33,7%) пациенток группы 1, в группе 2 – у 28 (54,9%) женщин, статистически значимо чаще ($p=0,016$) (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Распределение больных РМЖ по локализации опухоли в группах исследования

Локализация	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Верхне-наружный квадрант	28	33,7	28	54,9*	0,016
Нижне-наружный квадрант	5	6,0	4	7,8	0,324
Верхне-внутренний квадрант	1	1,2	-	-	-
Нижне-внутренний квадрант	8	9,6	2	3,9	0,222
Центральная область	10	12,1	1	2,0*	0,039
Границы квадрантов	31	37,4	16	31,4	0,315
Всего	83	100,0	51	100,0	-

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p<0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2).

В нижне-наружном квадранте опухоль была выявлена у 5 (6,0%) женщин первой группы, а также у 4 (7,8%) пациенток в группе 2, в верхне-внутреннем квадранте – у одной пациентки (1,2%) группы 1, во второй группе таких случаев не было. В нижне-внутреннем квадранте опухоль локализовалась у 8 (9,6%) пациенток первой группы и в 2 случаях (3,9%) во второй группе. Статистически

значимых различий по вышеприведенным показателям отмечено не было. В то же время у пациенток группы 1 статистически значимо чаще ($p=0,039$) была выявлена опухоль в центральной области, чем в группе 2, количество случаев составило 10 (12,1%) и 1 (2,0%), соответственно.

2.3. Методы исследования

Клиническая и лучевая диагностика. Клинический метод исследования состоял из сбора анамнеза, общего осмотра, осмотра молочных желез, пальпации молочных желез в вертикальном и горизонтальном положениях, пальпации подмышечных и шейно-надключичных лимфатических узлов [48]. Все перечисленные исследования, кроме сбора анамнеза, проводили каждой пациентке в начале исследования и в дальнейшем с интервалом в 3 месяца до окончания периода наблюдения.

При сборе анамнеза делали упор на указания о наличии факторов риска рака молочной железы, уточняли перенесенные операции и заболевания, репродуктивный анамнез, семейный онкологический анамнез.

При осмотре молочных желез определяют: симметричность расположения и форму молочных желез; уровень стояния сосков и их вид (втяжение, отклонение в сторону); состояние кожи (гиперемия, отек, морщинистость, втяжения или выпячивания на ней, сужение ареолы и т.д.); патологические выделения из соска (количество, цвет, длительность); наличие отека руки на стороне поражения, как следствие измененных подмышечных лимфатических узлов [57].

При поверхностной и глубокой пальпации молочных желез оценивают наличие уплотнений, их локализацию, размеры, границы, консистенцию и смещаемость уплотненных образований.

Ультразвуковое исследование молочных желез проводили всем пациенткам, исследования выполняют на первичном и повторных визитах с использованием аппарата «Logiq S8» (General Electric Healthcare, Великобритания). При проведении исследования пациентки находились в положении лежа на спине с руками,

поднятыми вверх за голову. В области патологических изменений проводили полипозиционное исследование для выявления особенностей локализации, размеров, формы и структуры очага с применением дополнительных режимов сканирования. Также оценивали состояние сосудов молочных желез с помощью доплеровского сканирования. На заключительном этапе исследовали подмышечные, подключичные, парастернальные и надключичные лимфоузлы с двух сторон [48].

Маммографию выполняли с использованием аналогового маммографа «Diamond» (General Electric Healthcare, Великобритания). Получали маммограммы в прямой и косой проекциях. При выполнении маммографии в прямой проекции верхний край кассетодержателя устанавливали под грудью пациентки, а молочные железы при этом соприкасались нижней поверхностью с кассетодержателем. Для маммографического исследования в косой проекции с учетом конституционных особенностей пациенток С-дугу разворачивали на 40-60°.

Для диагностики метастазов выполняли УЗИ органов брюшной полости и малого таза (аппарат «Logiq S8» (General Electric Healthcare, Великобритания), рентгенографию легких (аппарат «Clinomat» (Italray, Италия)) [48], а также сцинтиграфию костей скелета (томографическая двухдетекторная гамма-камера «E.SAM+» (Siemens, Германия)), МРТ головного мозга, возможно выполнение ПЭТ-КТ.

Перед выполнением остеосцинтиграфии (за 3 ч до исследования) пациенткам в периферическую вену вводили радиофармпрепарат «Пирфотех-99мТс» в дозе 500 Мбк. Исследование выполняют в передней и задней проекциях со скоростью 12 см/мин. Оценивали симметричность накопления радиофармпрепарата в костях визуально и с использованием полуколичественных коэффициентов накопления.

Распределение по классификации TNM и стадиям (I–IV) проводили в соответствии с рекомендациями Международного Противоракового Союза (UICC) от 2018 г.

Биопсия новообразования и патоморфологическое исследование. Для морфологической верификации диагноза и определения варианта РМЖ

пациенткам проводят core-биопсия. Выполнение биопсии производили с помощью полуавтоматических одноразовых биопсийных игл с регулировкой «TRI-CORE» (GTA Medical Products, Италия) под ультразвуковым контролем. В зависимости от объема и локализации образования выбирали калибр и длину иглы, а также длину среза – 10 мм или 20 мм. Полученный биопсийный материал фиксировали не более 24 ч в 10% рН-нейтральном растворе формалина, а затем заливали парафином. Парафиновые блоки затем используют для приготовления серийных срезов толщиной 4–5 мкм [48].

Микропрепараты окрашивали растворами гематоксилина и эозина (Блик Медикл Продакшн, Россия), приготовленными согласно рекомендованным производителем стандартам. Морфологическое исследование выполняли на световом микроскопе «Leica DM 2000» (Leica Microsystems, Германия), по его результатам устанавливали диагноз и классифицировали новообразование молочной железы в соответствии с «Гистологической классификацией опухолей молочной железы» ВОЗ (2017 г) [48].

Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), экспрессии Her2/neu. Экспрессию РЭ, РП, Her2/neu оценивали стрептавидин-биотиновым иммуногистохимическим методом [48]. Использовали реагенты (пероксидазный блок, стрептоavidин-биотиновый комплекс и хромогенный субстрат) в составе набора «LSAB2 System-HRP» (Dako, Дания). На первом этапе проводили депарафинирование и обезвоживание срезов. Для этого стекла со срезами последовательно помещали на 10 мин. в 2 порции ксилола, затем в три порции 99° этанола на 4 мин., после чего промывали 3 раза в дистиллированной воде.

Исследование гормонального статуса по РЭ и РП начинали с демаскировки антигенов нагреванием в микроволновой печи срезов, помещенных в цитратный буфер рН 6,0, в течение 12 мин. при максимальной мощности 750 Вт. После демаскировки емкость со срезами на 20 мин. оставляли остывать при комнатной температуре и промывали по 5 мин. в двух порциях дистиллированной воды. Затем применяют 3% раствор перекиси водорода на 20 мин, 5 мин. промывали в

дистиллированной воде, затем в фосфатном буфере – 5 мин [57]. Наносили моноклональные мышинные антитела (клон 1D5, Lab Vision Corporation, США, готовые к использованию для РЭ и клон 1A6, Lab Vision Corporation, США, разведение 1:200 для РП), осуществляли инкубацию в течение 30 мин. при комнатной температуре.

Исследование экспрессии Her2/neu проводят с использованием моноклональных кроличьих антител (клон SP-3, Lab Vision Corporation, США, готовые к использованию). Демаскировку антигенов проводили помещением срезов в демаскировочный буфер (0,05 М Tris-буфер, pH 10,0) с нагреванием в водяной бане при $t=98^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин.

Оценку экспрессии Ki-67 производили с использованием кроличьих моноклональных антител (клон SP6, Lab Vision Corporation, США). Демаскировку осуществляли путем помещения срезов в демаскировочный буфер (pH 9,0) и нагреванием в водяной бане при температуре 98°C в течение 30 мин. Срезы охлаждали в течение 20 мин. и промывали 2 раза по 5 мин. в дистиллированной воде. Окрашивание проводили в автоматизированном иммуностейнере «Autostainer Plus» (Dako, Дания), срезы инкубировали с антителами в течение 30 мин. После инкубации срезы промывали 2 раза по 5 мин. в Tris-буфере и на 10 мин. наносят стрептовидин-биотиновый комплекс. Далее срезы снова промывали 2 раза по 5 мин в Tris-буфере и инкубировали с 3,3-диаминобензидином в буферном растворе (хромогенный субстрат). Докрашивание препаратов осуществляли гематоксилином Майера, промывали дистиллированной водой в течении 5 мин, проводили дегидратацию в спиртах, просветление в ксилоле. Срезы заключали в бальзам.

Экспрессию биомаркеров оценивают с помощью светового микроскопа «Leica DM 2000» (Leica Microsystems, Германия). Уровень экспрессии Ki-67 оценивали по процентному отношению ядер опухолевых клеток.

2.4. Методы лечения больных раком молочной железы, включенных в исследование

Пациенткам, включенным в исследование, выполняли различные варианты хирургического лечения: радикальная мастэктомия, радикальная резекция молочной железы, с выполнением лимфаденэктомии парастеральных, надключичных ЛУ.

Химиотерапию проводили 134 пациенткам, в том числе адъювантная полихимиотерапия (АПХТ), неоадъювантная (НАПХТ). При этом были использованы схемы CAF, 4АС+4Т, 4АС+4ТН, 4ЕС+4D, АТ.

В случае Her2 позитивных нелюминальных или люминальных В her2 позитивных молекулярно-биологических типов в сочетании с химиотерапией проводили таргетную терапию в течение одного года, а при прогрессировании назначали разные варианты таргетной терапии.

При наличии люминальных молекулярно-биологических типов проводят гормонотерапию от 5 до 10 лет, в зависимости от менструального статуса пациентки: антиэстрогены или ингибиторы ароматазы с или без исключения функции яичников.

99 (73,9 %) пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии, органосохраняющее лечение (радикальная или секторальная резекция молочной железы) было проведено 35 больным (26,1 %). Таким образом, несмотря на стадию заболевания у 26,1 % выполнили органосохранную операцию на молочной железе, что несомненно улучшило качество жизни пациенток.

В качестве лучевого лечения пациенткам проводили дистанционную гамма-терапию на зоны регионарного лимфооттока с РОД – 2–2,5 Гр, СОД-45 Гр, а в случаях органосохраняющего лечения – на оставшуюся часть молочной железы, с добавлением буста СОД-10 Гр у пациенток моложе 60 лет.

После радикальных мастэктомий облучали послеоперационный рубец на передней грудной стенке РОД – 2–2,5 Гр, СОД – 45 Гр, а также зоны регионарного

лимфооттока – РОД – 2–2,5 Гр, СОД – 45 Гр.

В качестве основного метода хирургического лечения была использована модифицированная радикальная мастэктомия по Маддену. Выполняли два кожных разреза, окаймляющих молочную железу. Кожные лоскуты отсепааровывают в стороны медиально до середины грудины, кверху – до ключицы, латерально – до края широчайшей мышцы спины, книзу – до середины эпигастральной области. Молочную железу низводили вниз и латерально с поверхностным листком фасции большой грудной мышцы. Большую грудную мышцу отводили медиально и вверх.

Выделяли межпекторальную клетчатку, малую грудную мышцу смещали латерально для облегчения доступа к апикальной группе лимфоузлов. Далее производили удаление всей клетчатки из пространства Лисфранка. Затем малую и большую грудные мышцы отводили кверху для удаления лимфатических узлов подключичной области. Молочную железу удаляли единым блоком с фасцией большой грудной мышцы и клетчаткой подключичной, подлопаточной и подмышечной областей.

Органосохраняющая операция – радикальная резекция молочной железы. Показаниями к выполнению этой операции служили: размер опухолевого узла не более 2,5 см в наибольшем измерении, медленный рост опухоли, локализация опухолевых очагов в одном квадранте, оптимальное соотношение размера молочной железы к размеру опухолевого узла [36].

В рамках настоящего исследования при выполнении данного варианта вмешательства доступ осуществляли через линейный разрез кожи в проекции опухолей. Обязательному удалению подлежали участки кожи в области биопсии. Для адекватного удаления клетчатки и лимфатических узлов регионарных зон разрез производили отдельно или продляли вверх (в случае радикальной резекции в верхне-наружном квадранте) по краю большой грудной мышцы. Сектор молочной железы удаляли вместе с поверхностным листком фасции большой грудной мышцы на подлежащем участке, отступив от края каждой опухоли по 2,5–3 см в каждую сторону. Лимфаденэктомию производят в том же объеме, что и при радикальной мастэктомии [36].

При проведении химиотерапии использовали схемы CMF и АТ.

CMF:

- циклофосфамид 100 мг/м² внутрь ежедневно с 1 по 14 день;
- метотрексат 40 мг/м² внутривенно струйно на 1, 8 дни;
- фторурацил 600 мг/м² внутривенно струйно на 1, 8 дни.

Курсы лечения повторяли каждые 3 недели [36].

АТ:

- доксорубин (адриамицин) 60 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;
- паклитаксел (таксол, интаксел, абатаксел) 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии во 2 день.

Интервал составлял 3 недели [57].

Схема таргетной терапии – трастузумаб в течении 1 года.

Гормонотерапия – антиэстрогены (тамоксифен): длительность терапии составляла до 10 лет, или ингибиторы ароматазы (анастролозол/летрозол), длительность терапии до 5 лет. В случае необходимости выключают функцию яичников (гормональная терапия или хирургическое вмешательство).

2.5. Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку данных проводили на компьютере с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США) и Excel (Microsoft, США). С целью описания полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения по группам для всех количественных показателей. Для качественных данных определяли частоты в % [18].

Оценку статистической значимости различий между частотными показателями групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса [18].

При сравнении количественных показателей использовали критерий Стьюдента для несвязанных выборок после проведения проверки значений в

каждой из групп пациенток на нормальность распределения по методу Колмогорова-Смирнова. Оценку статистической значимости различий при отсутствии нормального распределения показателей осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни [18].

Оценку выживаемости пациенток РМЖ проводят по методу Каплана-Майера, сравнение показателей выживаемости проводили с помощью F-теста Кокса.

Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 134 больных РМЖ, у которых были диагностированы поражения парастеральных, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов, которые были включены в 2 группы.

Группу 1 составили 83 женщины с поражением надключичных и парастеральных ЛУ, как изолированных, так и в сочетании с поражением любых других групп ЛУ.

Группу 2 составила 51 пациентка, у которых наблюдали изолированные или сочетанные поражения только подключичных или подмышечных ЛУ, т.е. рN3.

Группа 2 была контрольной по отношению к 1 группе, чтобы оценить влияние метастатического поражения надключичных или парастеральных лимфатических узлов на общий прогноз и безрецидивную выживаемость по сравнению с группой больных с метастазами в подмышечные и/или подключичные лимфатические узлы.

3.1. Оценка состояния лимфатических узлов у больных раком молочной железы

У всех женщин, включенных в настоящее исследование, диагностировано опухолевое поражение лимфатических узлов, при этом у 82 пациенток (61,2%) имело место сочетанное поражение лимфоузлов, у 52 женщин – изолированное (38,8%) (Рисунок 3.1).

В группе 1 было 56 пациенток (67,5%) с сочетанным поражением лимфоузлов, тогда как в группе 2 значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p=0,034$) – 26 женщин (51,0%) (Таблица 3.1).

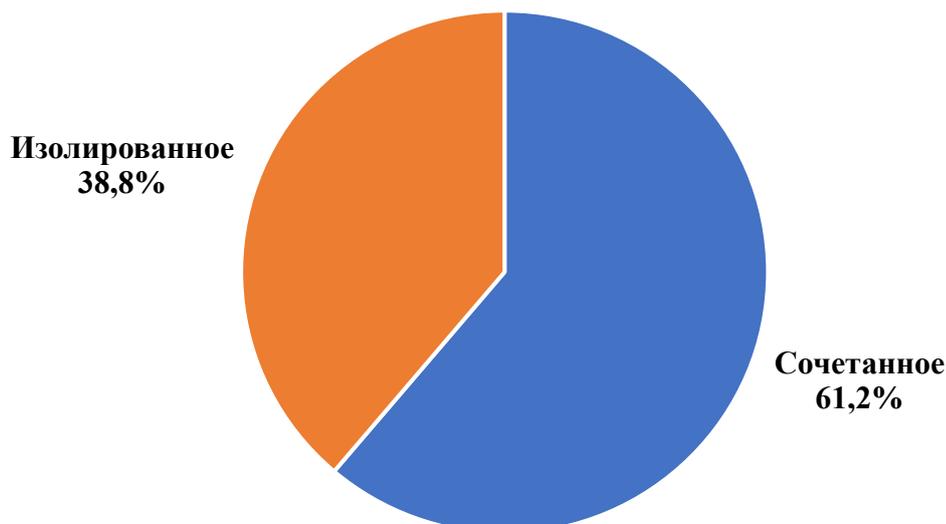


Рисунок 3.1 – Распределение пациенток по характеру поражения лимфоузлов (n=134)

В то же время изолированное поражение лимфоузлов было выявлено в 27 случаях (35,0%) в группе 1 и у 25 больных РМЖ (49,0%) в группе 2, в данном случае выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,058$).

Таблица 3.1 – Распределение обследуемых пациенток по характеру поражения лимфоузлов

Поражение лимфоузлов	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Сочетанное	56	67,5	26	51,0	0,034*
Изолированное	27	32,5	25	49,0	0,058
Всего	83	100,0	51	100,0	–

Примечание: * различия статистически значимы (при $p<0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2)

В Таблице 3.2 приведены данные о частоте выявления поражения различных групп лимфоузлов у обследуемых женщин. Парастернальные лимфоузлы были поражены реже всего – только у 23 женщин. Соответственно надключичные и подключичные лимфоузлы были изменены у 60 и 78 пациенток. Поражение более чем 10 подмышечных лимфоузлов было диагностировано у 58 пациенток.

Таблица 3.2 – Частота выявления поражения различных групп лимфоузлов* (n=134)

Поражение лимфоузлов	Количество
	Абс.
Парастернальные	23
Надключичные	60
Подключичные	78
Подмышечные	58

Примечание: * у одной пациентки могли быть поражены несколько групп лимфоузлов

В группе 1 у 23 женщин (27,7%) были поражены парастернальные лимфоузлы и у всех пациенток этой группы – надключичные лимфоузлы (Таблица 3.3). Частота поражения подключичных лимфоузлов в этой группе составила 53,0% (44 случая), подмышечных – 28,9% (24 случая).

В группе 2 было отмечено по 34 случая (66,7%) поражения подключичных и подмышечных лимфатических узлов.

Таблица 3.3 – Частота поражения различных лимфоузлов в группах пациенток

Поражение лимфоузлов	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Парастернальные	23	27,7	–	–	–
Надключичные	60	72,3	–	–	–
Подключичные	44	53,0	34	66,7	0,120
Более 10 подмышечных	24	28,9	34	66,7*	<0,001*

Примечание: * различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2)

На Рисунке 3.2 приведены особенности изолированного поражения разных групп лимфоузлов. Как видно, парастернальные лимфоузлы были поражены в 9 из 52 (17,3%) случаях, надключичные лимфоузлы – у 18 (34,6%) пациенток. Подключичные и подмышечные узлы были затронуты в 12 (23,1%) и 13 (25,0%) случаях соответственно.

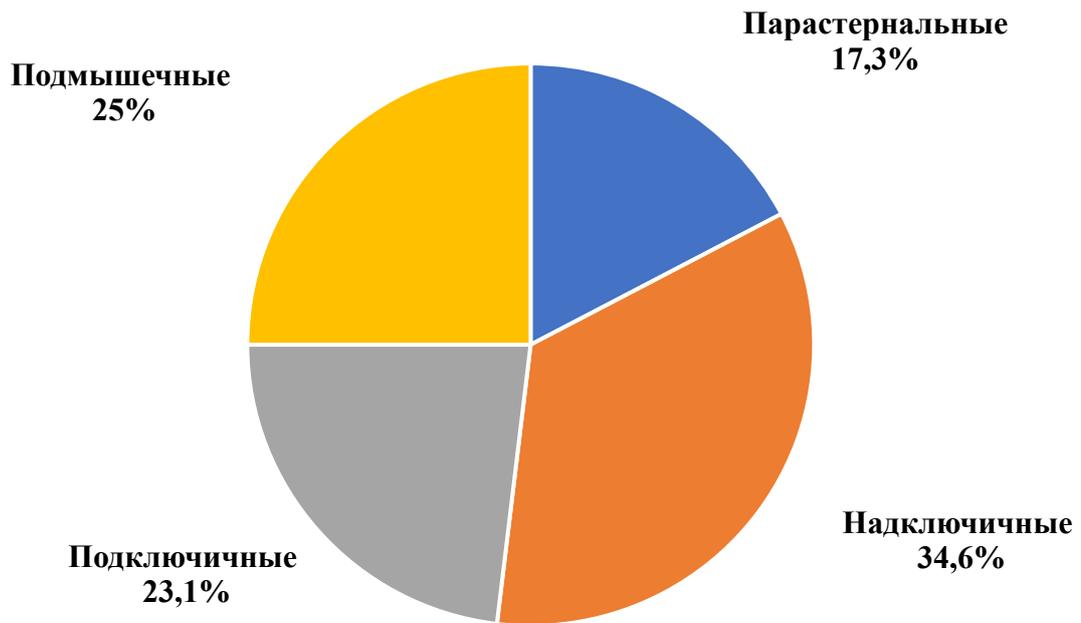


Рисунок 3.2 – Особенности изолированного поражения лимфоузлов у пациенток с РМЖ (n=52)

У абсолютного большинства пациенток (40 человек, 69,0%) было поражено 10 и более подмышечных лимфоузлов (Рисунок 3.3). В 9 случаях в патологический процесс были вовлечены от 1 до 3 лимфоузлов (15,5%), у аналогичного количества было выявлено поражение 4–9 подмышечных лимфоузлов.

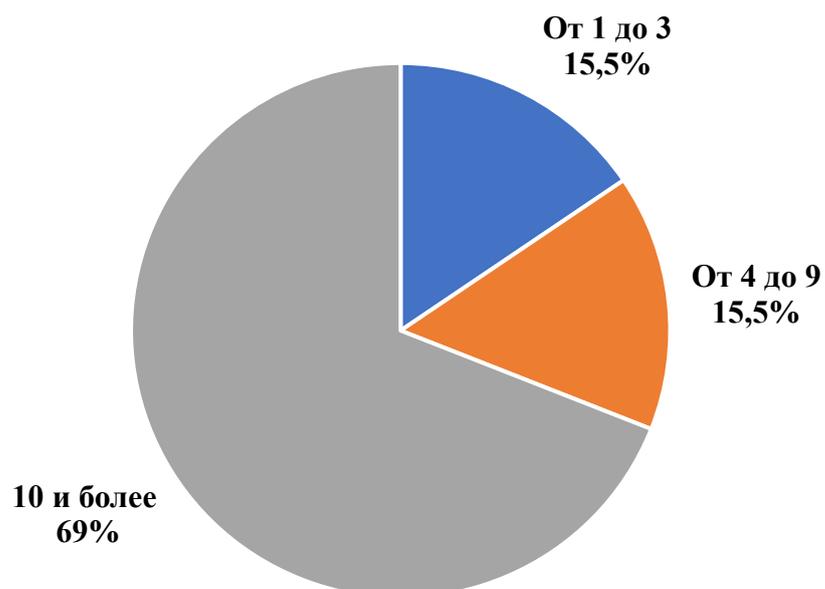


Рисунок 3.3 – Распределение пациенток по количеству пораженных подмышечных лимфоузлов (n=58)

Анализ распределения больных по количеству подмышечных лимфоузлов в группах исследования показал, что в группе 1 было 3 пациентки (12,5%), у которых в патологический процесс были вовлечены от 1 до 3 лимфоузлов, во второй группе было 6 таких больных (17,7%) (Таблица 3.4).

От 4 до 9 лимфоузлов было поражено у 5 женщин (20,8%) группы 1 и у 4 пациенток (11,8%) группы 2. У абсолютного большинства пациенток обеих групп с поражением подмышечных ЛУ было поражено 10 и более узлов – в 16 (66,7%) и 24 случаях (70,5%) соответственно в группах 1 и 2. Статистически значимых межгрупповых различий по данному признаку выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 3.4 – Распределение пациенток по количеству пораженных подмышечных лимфоузлов (n=58)

Количество пораженных ЛУ	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=34)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
От 1 до 3	3	12,5	6	17,7	0,287
От 4 до 9	5	20,8	4	11,8	0,169
10 и более	16	66,7	24	70,5	0,382
Всего	24	100,0	34	100,0	–

Оценка размеров измененных лимфоузлов у пациенток, включенных в исследование, показала, что их диаметр был более 5 см у 14 пациенток (24,1%) (Рисунок 3.4). Диаметр лимфоузлов менее 1 см был установлен у 5 больных (8,6%), в 13 случаях (22,4%) размер пораженных лимфоузлов составлял 1–2 см. Лимфоузлы диаметром 2–3 см и 3–5 см были выявлены у 15 (25,9%) и 11 пациенток (19,0%) соответственно. Таким образом, у большинства женщин диаметр пораженных лимфоузлов составил от 2 до 5 см.

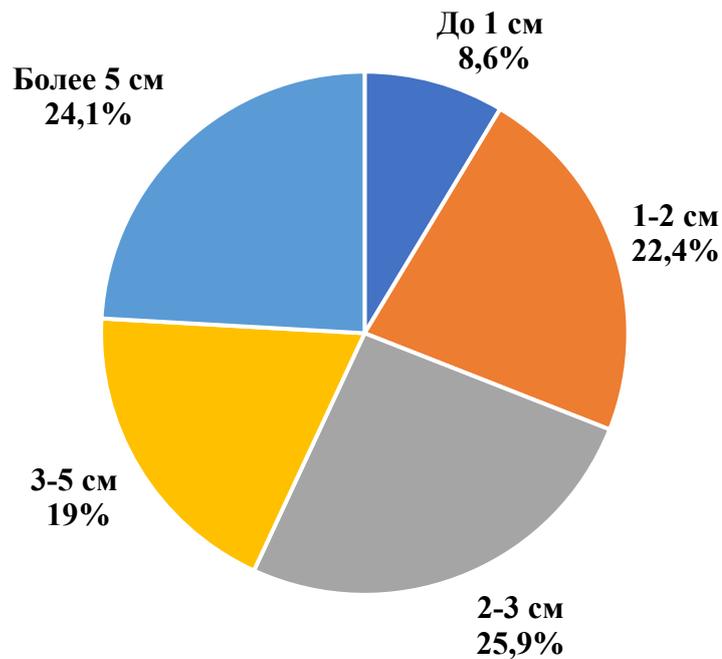


Рисунок 3.4 – Размеры пораженных подмышечных лимфоузлов (n=58)

Сравнение размеров измененных лимфоузлов в группах больных РМЖ показало, что у 3 пациенток (12,5%) размер ЛУ был менее 1 см, в группе 2 было 2 таких больных (5,9%), при этом значимых межгрупповых отличий по данному показателю выявлено не было (Таблица 3.5).

Диаметр лимфоузлов от 1 до 2 см был установлен у 10 больных (41,7%) первой группы, тогда как во второй группе доля таких пациенток была статистически значимо ниже ($p=0,004$) и составила 8,8% (3 женщины).

У 7 женщин (29,2%) размер пораженных лимфоузлов группы 1 составлял 2–3 см, в группе 2 – было 8 таких пациенток (23,5%). Лимфоузлы диаметром 3–5 см были выявлены у 4 (16,6%) и 7 пациенток (20,6%) в первой и второй группах соответственно. Статистически значимых межгрупповых отличий по двум последним показателям выявлено не было. В группе 2 было 14 пациенток (41,2%), у которых размеры подмышечных лимфоузлов составил более 5 см, тогда как в группе 1 ни у кого из больных этот признак отмечен не был.

Таким образом, в группе больных РМЖ с поражением надключичных и парастернальных лимфоузлов с одновременным поражением подмышечных ЛУ величина последних была в целом меньше, чем в группе с поражением только подключичных и подмышечных ЛУ.

Таблица 3.5 – Размеры пораженных подмышечных лимфоузлов

Максимальный диаметр пораженных ЛУ, см	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=34)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Менее 1 см	3	12,5	2	5,9	0,377
От 1 до 2 см	10	41,7	3	8,8	0,004*
От 2 до 3 см	7	29,2	8	23,5	0,259
От 3 до 5 см	4	16,6	7	20,6	0,314
Более 5 см	–	–	14	41,2	–
Всего	24	100,0	34	100,0	–

Примечание: * различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2)

В Таблице 3.6 приведены данные о частоте различных сочетаний поражений лимфоузлов. Одновременное поражение надключичных и подключичных лимфоузлов было выявлено у 23 пациенток (28,1%). Надключичные и парастернальные ЛУ были поражены у 3 пациенток (3,7%).

Таблица 3.6 – Сочетания поражений лимфоузлов (n=82)

Сочетания	Количество	
	Абс.	%
Надключичные + подключичные	23	28,1
Надключичные + парастернальные	3	3,7
Подключичные + подмышечные	26	31,6
Надключичные + подмышечные	6	7,3
Надключичные + подключичные + парастернальные	8	9,8
Надключичные + подключичные + подмышечные	14	17,1
Подключичные + парастернальные	2	2,4
Всего	82	100

Сочетанное поражение подключичных и подмышечных лимфоузлов отмечено в 26 случаях (31,6%), надключичные и подмышечные лимфоузлы были одновременно поражены у 6 пациенток (7,3%), подключичные и парастернальные – у 2 женщин (2,4%). Комбинированные поражения 3 групп лимфоузлов выявлены в 22 случаях (26,9%), в том числе надключичных + подмышечных + парастернальных – у 8 (9,8%) женщин, надключичных + подключичных +

подмышечных – у 14 (17,1%) пациенток.

Таким образом, у обследованных женщин РМЖ наиболее часто наблюдают сочетанное поражение над- и подключичных лимфоузлов, а также подключичных и подмышечных.

Анализ частоты различных сочетаний поражений лимфоузлов в группах больных РМЖ показал, что одновременное поражение надключичных и подключичных лимфоузлов было выявлено у 23 пациенток (41,1%) группе 1, в группе 2 таких сочетаний не было (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Сочетания поражений лимфоузлов в группах пациентов

Сочетания	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%
Надключичные + подключичные	23	41,1	–	–
Подключичные + подмышечные	–	–	26	100,0
Надключичные + подмышечные	6	10,7	–	–
Надключичные + подключичные + парастернальные	8	14,3	–	–
Надключичные + подключичные + подмышечные	14	25,0	–	–
Надключичные + парастернальные	3	5,4	–	–
Подключичные + парастернальные	2	3,6	–	–

Надключичные и парастернальные ЛУ были поражены у 3 пациенток первой группы (5,4%). Сочетанное поражение подключичных и подмышечных лимфоузлов отмечено у всех 26 больных второй группы, в которой больше не отмечено никаких сочетаний поражения ЛУ, тогда как все остальные сочетания были выявлены у пациенток группы 1.

3.2. Гистологическая характеристика и рецепторный статус опухоли

Данные о результатах core-биопсии приведены в Таблице 3.8. Наиболее распространенным гистологическим вариантом РМЖ у обследуемых больных был инфильтративный протоковый рак, который был выявлен в 108 случаях (80,6%). Дольковый рак молочной железы был обнаружен у 11 пациенток (8,2%). Отмечено 9 случаев (6,7%) нейроэндокринного рака и 6 случаев (4,5%) комбинированного рака. Периваскулярная инвазия была выявлена у 29 пациенток (21,6%), раковая эмболия у такого же количества пациенток – в 29 (21,6%) случаях.

Таблица 3.8 – Частота выявления различных гистологических признаков опухоли по результатам core-биопсии (n=134)

Гистологический тип опухоли	Количество	
	Абс.	%
Инфильтративный протоковый	108	80,6
Дольковый	11	8,2
Нейроэндокринный	9	6,7
Комбинированный	6	4,5

Результаты core-биопсии в группах больных РМЖ приведены в Таблице 3.9. Как видно, у абсолютного большинства больных обеих групп был выявлен инфильтративный протоковый рак – в 68 случаях (81,9%) в группе 1 и у 40 пациенток (78,4%) в группе 2.

Дольковый рак был обнаружен у 4 пациенток (4,8%) первой группы, во второй группе чаще – у 7 пациенток (13,7%), однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,069$). Отмечено 7 случаев (8,5%) нейроэндокринного рака в группе 1 и 2 случая (3,9%) в группе 2, комбинированный рак выявлен у 4 больных (4,8%) в первой группе и в 2 случаях (3,9%). По всем вышеперечисленным показателям статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p<0,05$).

В то же время периваскулярная инвазия, а также признаки раковой эмболии была значительно чаще отмечена у женщин первой группы, у 27 (32,5%) и 33

(39,8%) пациенток соответственно, тогда как в группе 2 значения этих показателей составили 2 (3,9%) и 9 (17,7%) случаев (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,008$).

Таблица 3.9 – Распределение пациенток по результатам core-биопсии

Гистологический тип опухоли	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Инфильтративный протоковый	68	81,9	40	78,4	0,269
Дольковый	4	4,8	7	13,7	0,069
Нейроэндокринный	7	8,4	2	3,9	0,322
Комбинированный	4	4,8	2	3,9	0,526
Периваскулярная инвазия	27	32,5	2	3,9	<0,001*
Раковая эмболия	33	39,8	9	17,7	0,008*

Примечание: * различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2)

Результаты полуколичественной оценки рецепторного статуса пациенток приведены в Таблице 3.10. Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов у больных РМЖ в среднем составил $3,24 \pm 1,23$, уровень экспрессии РП – $2,54 \pm 0,35$. Средний уровень экспрессии Her-2/neu составлял $0,63 \pm 0,13$. Уровень экспрессии Ki 67 составил $41,8 \pm 3,5\%$.

Таблица 3.10 – Полуколичественная оценка рецепторного статуса больных РМЖ (n=134)

Тип рецептора	Уровни экспрессии (M±m)
РЭ	$3,24 \pm 1,23$
РП	$2,54 \pm 0,35$
Her-2/neu	$0,63 \pm 0,13$
Ki 67(%)	$41,8 \pm 3,5$

Сравнение показателей рецепторного статуса пациенток не выявило статистически значимых межгрупповых различий уровней экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также Her 2/neu (Рисунок 3.5).

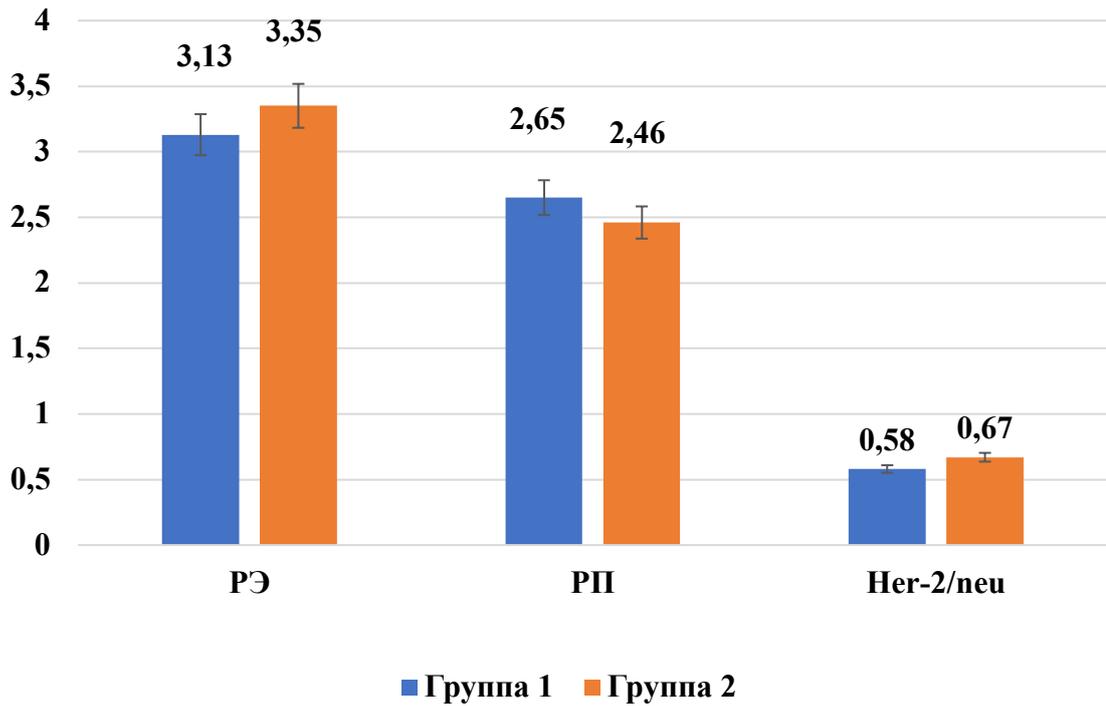


Рисунок 3.5 – Полуколичественная оценка рецепторного статуса в группах больных РМЖ

Также не было обнаружено достоверных различий уровней экспрессии Ki-67 (Рисунок 3.6).

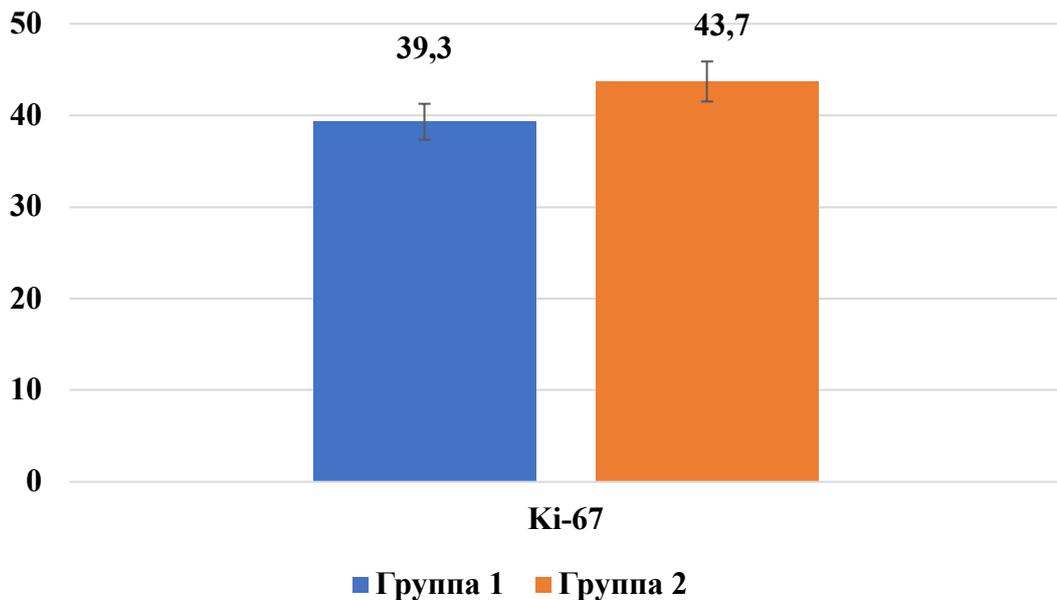


Рисунок 3.6 – Уровни Ki-67 (%) в группах больных РМЖ

Гормональный статус опухоли пациенток РМЖ представлен в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Гормональный статус опухоли больных РМЖ (n=134)

Статус	Количество	
	Абс.	%
Люминальный тип А	18	13,4
В Her 2 +	63	47,0
В Her 2-	26	19,4
Нелюминальный Her 2 +	3	2,2
Тройной негативный	24	18,0
Всего	134	100,0

Люминальный тип А был диагностирован у 18 (13,4%) пациенток. Наиболее распространенным статусом был люминальный тип В Her 2+, который обнаружен в 63 (47,0%) случаях. Статус В Her 2- был выявлен у 26 пациенток (19,4%), нелюминальный Her 2+ – у 3 пациенток (2,2%). Тройной негативный рак был диагностирован в 24 случаях (18,0%).

Сравнение частоты выявления различных вариантов гормонального статуса в группах пациенток показало, что люминальный тип А был диагностирован у 12 (14,5%) пациенток первой группы и у 6 женщин второй группы (11,8%) (Таблица 3.12).

Наиболее часто выявляемый статус люминальный В Her 2+ был обнаружен в 36 случаях (43,3%) в группе 1 и у 27 пациенток (52,9%) группы 2, статус люминальный В Her 2 – был выявлен у 13 пациенток (15,7%) первой группы и у такого же количества – 13 больных (25,5%) второй группы, нелюминальный Her 2+ – у 2 пациенток (2,4%) группы 1 и в одном случае (2,0%) в группе 2. Статистически значимых межгрупповых различий по всем вышеприведенным показателям отмечено не было.

В то же время тройной негативный тип был диагностирован у 20 пациенток (24,1%) группы 1, при этом во второй группе доля таких больных составила 7,8% (4 пациентки) и была статистически значимо ниже ($p=0,018$), чем в первой группе.

Таблица 3.12 – Гормональный статус опухоли больных РМЖ (n=134)

Статус	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Люминальный тип А	12	14,5	6	11,8	0,274
В Her 2 +	36	43,3	27	52,9	0,195
В Her 2 -	13	15,7	13	25,5	0,146
Нелюминальный Her 2 +	2	2,4	1	2,0	0,264
Тройной негативный	20	24,1	4	7,8	0,018*
Всего	83	100,0	51	100,0	–

3.3. Варианты лечения больных раком молочной железы

99 (73,9 %) пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии; органосохраняющее лечение (радикальная или секторальная резекция молочной железы) было проведено 35 больным (26,1 %) (Таблица 3.13).

У 5 женщин выполнена лимфаденэктомия парастернальных ЛУ при выполнении радикальной мастэктомии, 18 пациенткам – надключичная лимфаденэктомия, 4 больным – парастернальная лимфаденэктомия.

Таблица 3.13 – Распределение пациенток по видам хирургического лечения (n=134)

Вид хирургического лечения	Количество	
	Абс.	%
Радикальная резекция	35	26,1
Радикальная мастэктомия	99	73,9

Таким образом, хирургическое лечение измененных метастазами лимфатических узлов в абсолютных числах составило 27, преобладала надключичная лимфаденэктомия – 18. В 9 случаях была выполнена видеоторакоскопическая лимфаденэктомия с удалением парастернальной клетчатки в 1–4 межреберьях.

Лимфаденэктомию различных групп ЛУ выполняли только пациенткам группы 1, женщинам группы 2 такие вмешательства не производили.

Химиотерапия проведена всем 134 пациенткам с учетом стадии РМЖ, в 66 случаях пациентки получили таргетную терапию.

Распределение пациенток по вариантам химиотерапии приведено в Таблицах 3.14, 3.15. Как видно из Таблицы 3.14, адьювантная полихимиотерапия проведена – в 64 случаях (47,8%), неоадьювантная – 70 женщинам (52,2%).

Таблица 3.14 – Распределение пациенток по вариантам химиотерапии (n=134)

Варианты химиотерапии	Количество	
	Абс.	%
АПХТ	64	47,8
НАПХТ	70	52,2

В 52 случаях (38,8%) была использована схема САФ, 38 пациенткам (28,4%) – 4АС+4Т, в 10 случаях (7,5%) – 4АС+4ТН, в 17 случаях (12,7%) 4ЕС+4D, в 16 случаях (11,9%) – АТ (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Распределение пациенток по вариантам схем химиотерапии (n=134)

Схемы химиотерапии	Количество	
	Абс.	%
САФ	52	38,8
4АС+4Т	38	28,4
4АС+4ТН	10	7,5
СМФ	1	0,8
АТ	16	11,9
4ЕС+4D	17	12,7

Из Таблицы 3.16 видно, что АПХТ была выполнена 21 пациентке (41,2%) из группы 2 и 43 женщинам (51,8%) группы 1, НАПХТ – 40 пациенткам (48,2%) первой группы и 30 – второй группы (58,8%). Частота проведения остальных вариантов химиотерапии в группах больных статистически значимо не различалась.

Таблица 3.16 – Варианты химиотерапии в группах больных РМЖ (n=134)

Варианты ПХТ	Группа 1 (n=83)		Группа 2 (n=51)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
АПХТ	43	51,8	21	41,2	0,178
НАПХТ	40	48,2	30	58,8	0,095

Примечание: * различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2)

Лучевая терапия проведена 56 пациенткам группы 1, при этом 41 пациентке было проведено облучение надключичных лимфатических узлов в случае метастазов, в 15 случаях – при метастазах в парастеральных лимфоузлах. Во всех случаях мы использовали дистанционную лучевую терапию в традиционном режиме фракционирования. Дозы лучевой терапии при этом составили: при облучении над-, парастеральных лимфоузлов – РОД – 2,5 Гр до СОД 50 Гр.

Больным с поражением парастеральных лимфатических узлов (n=15) облучали данную зону. Границами парастерального поля при дистанционной гамма-терапии являются: верхняя (нижний край надключичного-подмышечного поля), нижняя (область мечевидного отростка), внутренняя (средняя линия грудины) и наружная (на 4–5 см кнаружи от средней линии грудины).

Успех в лекарственной терапии РМЖ и совершенствование методик лучевой терапии привели к идее отказа от подмышечной лимфаденэктомии в пользу лучевой терапии на зону лимфоотока у больных с любым числом пораженных сигнальных сторожевых лимфатических узлов. Так в 2001–2010 гг проведено многоцентровое рандомизированное исследование EORTC 10981-22023 AMAROS с включением 4823 больных РМЖ из 34 стран Европы. Все пациентки в соответствии с дизайном исследования в случае поражения подмышечных лимфатических узлов рандомизированы 1:1 в группу аксиллярной лимфаденэктомии или группу аксиллярной лучевой терапии.

Необходимо отметить, что в группе лимфаденэктомии у 33 % пациенток выявлены метастазы в доудаленных несигнальных лимфатических узлах (в 25 % – до 3 дополнительных пораженных лимфатических узлов, в 8 % – в 4 лимфоузлах и

более). При медиане наблюдения 6,1 года доля регионарных рецидивов была низка в обеих группах (0,43 % – в группе аксиллярной лимфаденэктомии и 1,19 % – в группе лучевой терапии на подмышечную область), а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 86,9 и 82,7 %; 5-летняя общая выживаемость – 93,3 и 92,5 %; $p=0,34$). Соответственно оба метода – лимфаденэктомия или лучевая терапия имеют право быть, но при этом при лучевой терапии имеются преимущества в отношении функциональных результатов и качества жизни пациенток с диагнозом РМЖ.

Приводим клинический пример №1 пациентки с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы, лечение которых выполнено лучевым методом.

Пациентка С., 1963 г.р., обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2015 году по поводу рака левой молочной железы IIIС стадии cT4bN3M0G2 ucT2N1M0PR, ypT2N1M0. Люминальный тип А выполнено комплексное лечение 2015–2016 гг.

С учетом отечно-инфильтративной формы рака левой молочной железы, а также метастазов в подмышечные, надключичный и парастернальный лимфатические узлы слева на 1 этапе провели НАПХТ.

В 2015–2016 гг. НАПХТ по схеме 4АС+4Т (с 06.10.2015 по 21.03.2016 гг.), хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии слева (22.04.2016), дистанционная лучевая терапия на область передне-боковой поверхности грудной стенки слева РОД – 2 Гр. в СОД – 45 Гр. на зоны регионарного лимфооттока слева (над-, подключичная, подмышечная и парастернальная области) РОД – 2 Гр. в СОД – 45 Гр (с 13.07.2016 по 05.08.2016). Проводилась гормонотерапия (ингибиторы ароматазы) по настоящее время.

Пациентка в январе 2021 г. обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для отсроченной реконструкции левой молочной железы (Рисунок 3.7), с учетом отсутствия местного рецидива и отдаленных метастазов по данным обследования через 4,5 года от лучевого этапа лечения, пациентке решено выполнить отсроченную реконструкцию молочной железы.



Рисунок 3.7 – Вид пациентки после радикальной мастэктомии слева

08.02.2021 – отсроченная реконструкция левой молочной железы DIEP-лоскутом.

Послеоперационных осложнений не выявлено. Косметический результат оценен как хороший (Рисунок 3.8), в дальнейшем планируется редуционная маммопластика правой молочной железы для достижения симметрии молочных желез. Таким образом, пациентка хирургически реабилитирована, несмотря на изначально метастатическое поражение надключичных и парастеральных лимфатических узлов.



Рисунок 3.8 – Вид пациентки после реконструкции левой молочной железы DIEP-лоскутом (10 дней после операции)

Клинический пример №2 пациентки после лучевой терапии на метастазы в парастернальные лимфатические узлы.

Пациентка Т., 1941 г.р., диагноз: первично-множественный метакронный рак: 1) Рак правой молочной железы IIIС рТ2N3сM0G2. Состояние после комплексного лечения 2001 г. (Операция+ЛТ+5CAF+ГТ). 2) Рак левой молочной железы I стадия рТ1N0M0. Состояние после хирургического лечения 2012 г.

Из анамнеза: пациентка Т. в мае 2001 года обнаружила самостоятельно узел в правой молочной железе и обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для обследования.

Клинически в правой молочной железе в верхне-внутреннем квадранте узловое образование 2,5x2 см, плотное при пальпации, кожные симптомы отрицательные. В левой молочной железе – без узловых образований.

По данным обследования: маммография – справа в верхне-внутреннем квадранте ограниченное уплотнение 2,5 см, единичные микрокальцинаты. Заключение: рак правой молочной железы.

Цитологическое исследование – №2279/01: 1) пунктат узла правой молочной железы – рак солидного строения, 2) пункция лимфатического узла правой подмышечной области – метастаз солидного рака.

Сцинтиграфия костей скелета от 02.05.2001 г. – без признаков очаговых накоплений препарата в костях.

Рентген легких – 03.05.2001 г. – легкие, средостение без изменений.

21.05.2001 в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнена радикальная резекция правой молочной железы с одномоментной реконструкцией фрагментом широчайшей мышцы спины.

Гистологическое заключение: Л 6359-89 макро – узел 2x2x2,5 см. Микро – инвазивный протоковый рак 2 степени злокачественности, с наличием опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, а также структур карциномы *in situ*. В одном из фрагментов взятом вдали – очаг внутрипротокового рака с началом инвазивного роста. В 1 из 10 подмышечных лимфатических узлах метастаз рака, без инвазии за капсулу.

Иммуногистохимическое исследование – реакция с рецепторами эстрогенов положительная в 20% клеток опухоли, реакция с рецепторами прогестеронов отрицательная.

При выписке пациентке выполнено контрольное УЗИ регионарных зон, диагностирован увеличенный лимфатический узел в правой парастеральной области размерами 7x4,4 мм, цитологическое заключение №2413/01 (парастеральный лимфатический узел справа) – рак с выраженной дистрофией клеток.

При КТ грудной клетки – парастеральные лимфоузлы не увеличены, дополнительной патологии не выявлено.

При УЗИ регионарных зон от 14.06.2001 г. пунктирован парастеральный лимфоузел около 4x3 мм, цитологическое заключение: № 2721/01 – аденогенный рак с низкой дифференцировкой клеток. Учитывая повторное подтверждение диагноза, трудность визуализации его при УЗИ, КТ, рекомендована лучевая терапия по радикальной программе.

Пациентка обсуждена на консилиуме с участием химиотерапевта, радиолога, хирурга; рекомендовано: ПХТ – 5 курсов CAF, лучевая терапия на сформированную правую молочную железу, регионарные зоны, тамоксифен по 20 мг.

Во 2 этапе выполнена лучевая терапия на правую молочную железу СОД – 54 Гр, на регионарные зоны СОД – 45 Гр, на парастернальную зону СОД – 50 Гр. На 3 этапе – 5 курсов ПХТ по схеме CAF, далее пациентка 4 года получала тамоксифен, 1 год аримидекс.

Пациентка обследовалась в МНИОИ им. П.А. Герцена, при контрольном обследовании в апреле 2012 года диагностирован рак левой молочной железы I стадии. С учетом возраста пациентки (71 год) решено выполнить радикальную мастэктомию слева.

При поступлении: в правой молочной железе в области послеоперационного рубца – без очаговых зон. В левой молочной железе – узел 1,5 см на границе верхних квадрантов. Регионарные лимфатические узлы мягко-эластичной консистенции.

20.04.2012 – проведена радикальная мастэктомия слева.

Гистологическое заключение: Ф 40028-51 узел 1,2 см. Микро – папиллярная карцинома, с очагами инвазии за капсулу узла (инвазивная папиллярная карцинома), 2 степени злокачественности, по периферии – множественные внутрипротоковые папилломы, сосок интактен, в 16 лимфоузлах – без метастазов.

Таким образом, из-за разной гистологической структуры опухолевых узлов при сравнении с 2001 годом, диагностирован первично-множественный метакронный рак молочных желез.

ИГХ : РЭ – 4 балла, РП – 0 баллов, реакция с her2\neu – 2+, Ki-67 + – в 5 % клеток. FISH-реакция – амплификация не обнаружена.

Консилиум от 17.05.2012 с участием химиотерапевта, радиолога, хирурга: рекомендовано наблюдение.

При контрольном обследовании в 12.2020 по данным КТ грудной клетки, УЗИ послеоперационного рубца слева и правой молочной железы, регионарных

лимфатических узлов, маммографии справа, сцинтиграфии костей скелета, УЗИ брюшной полости – данных за прогрессирование не выявлено. На Рисунке 3.9 пациентка при осмотре в декабре 2020, клинически и по данным обследования – данных за прогрессирование и местный рецидив не выявлено.

Таким образом, за 19 лет обследования данной пациентки диагностирован рак левой молочной железы, выполнено хирургическое лечение в 2012 году, данных за прогрессирование в парастернальных лимфоузлах за период наблюдения не отмечено.



Рисунок 3.9 – Вид пациентки: а – прямая проекция, б – правая боковая проекция (декабрь 2020 года)

Данное клиническое наблюдение – пример успешного комплексного лечения рака молочной железы III стадии, с включением лучевой терапии по радикальной программе на правые парастернальные лимфатические узлы. С 2001 года отдаленного прогрессирования заболевания не выявлено.

3.4. Результаты лечения больных раком молочной железы

После проведенной лекарственной терапии (химиотерапии/таргетной терапии) и лучевого лечения в группе 1 и 2 по результатам контрольных УЗИ и маммографии были выявлены признаки регрессии у части пациенток.

При этом у одной пациентки (0,7%) наблюдали полную регрессию заболевания (Таблица 3.17), частичную регрессию отметили в 67 случаях (50,0%), в то время как у 66 больных (49,3%) наблюдали стабилизацию.

Таблица 3.17 – Частота регрессии заболевания после проведенного лечения (n=134)

Регрессия	Количество	
	Абс.	%
Полная	1	0,7
Частичная	67	50,0
Стабилизация	66	49,3
Всего	134	100,0

Сравнение признаков регрессии в группах пациенток показало, что полная регрессия заболевания была отмечена у одной женщины (1,2%) из группы 1, в группе 2 таких случаев не было.

Частичная регрессия диагностирована у 42 пациенток (50,6%) группы 1, в группе 2 было 25 (49,0%) таких случаев. Стабилизация была отмечена у 40 (48,2 %) и 26 (51,0%) больных первой и второй групп.

В целом статистически значимых межгрупповых различий по частоте регрессии опухоли после лечения выявлено не было ($p > 0,05$).

В Таблице 3.18 представлены данные о метастазировании РМЖ при дальнейшем наблюдении. Метастазы в регионарные ЛУ выявлены у 9 из 30 пациенток (30%), парастернальные лимфоузлы были вовлечены в 7 случаях (23,3%). Отдаленные метастазы были диагностированы у 14 пациенток (46,7%).

Сравнение особенностей метастазирования опухоли после проведенного лечения показало, что метастазы в регионарные ЛУ наблюдали в 5 из 22 случаев (22,7%) в группе 1 и у 4 из 8 женщин (50,0%) второй группы (Таблица 3.19).

Таблица 3.18 – Метастазы после проведенного лечения (n=30)

Метастазы	Количество	
	Абс.	%
В парастернальные ЛУ	7	23,3
В регионарные ЛУ	9	30,0
Отдаленные метастазы	14	46,7
Всего	30	100,0

У 7 больных первой группы были диагностированы метастазы в парастернальные ЛУ. Частота отдаленного метастазирования была близкой в группах больных РМЖ, составив 10 случаев (45,5%) в группе 1 и 8 случаев (100,0%) – в группе 2.

Таблица 3.19 – Метастазы после лечения в группах больных РМЖ

Метастазы	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=8)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
В парастернальные ЛУ	7	31,8	–	–	–
В регионарные ЛУ	5	22,7	–	–	–
Отдаленные метастазы	10	45,5	8	100,0	0,150
Всего	22	100,0	8	100,0	–

На Рисунке 3.10 представлены данные о выживаемости пациенток РМЖ. Через 1 год после начала исследования умерло 4 пациентки, выживаемость составила 97,0%. В дальнейшем наблюдалось снижение выживаемости больных, включенных в исследование, при этом двухлетняя выживаемость больных составила 93,03%, трехлетняя – 82,8%, пятилетняя – 52,2%.

Сравнение показало, что через 1 год после начала исследования уровни выживаемости в группах 1 и 2 составили соответственно 96,4 и 98,0% (Рисунок 3.11). В дальнейшем наблюдалось снижение этого показателя в обеих группах, при этом 2-годичная выживаемость составила в первой и второй группах соответственно 91,6 и 96,1%, трехлетняя – соответственно 79,5 и 88,2%. В эти сроки статистически значимых межгрупповых различий по уровням выживаемости больных отмечено не было ($p>0,05$).

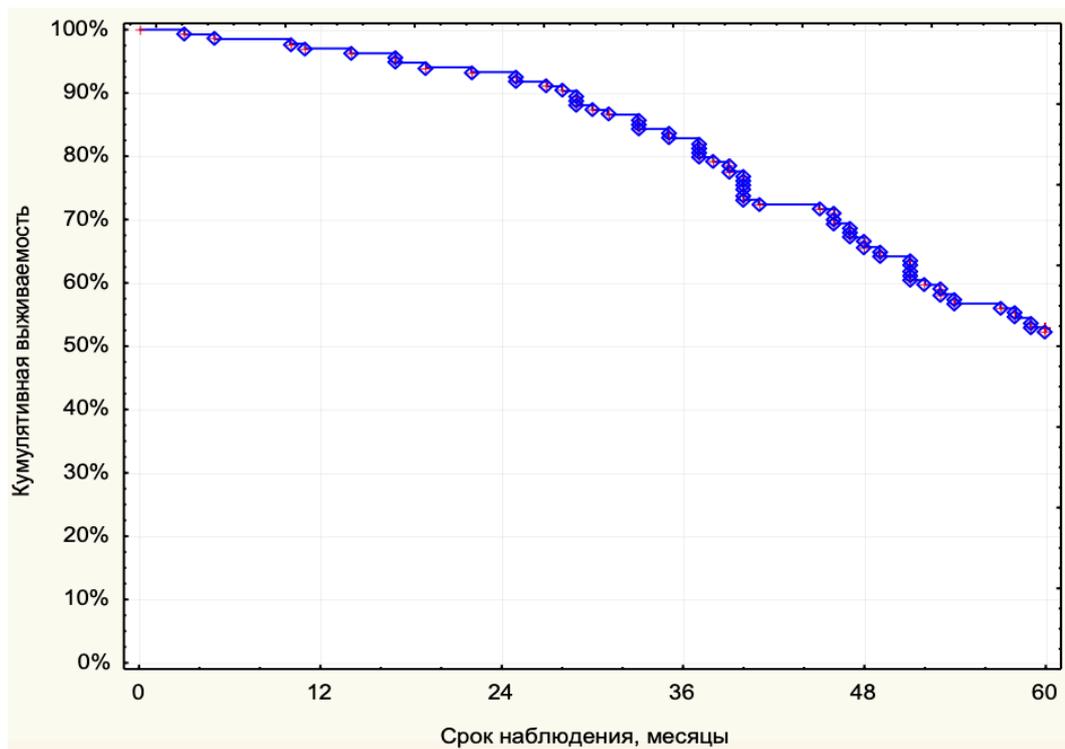


Рисунок 3.10 – Выживаемость в общей выборке больных РМЖ (n=134)

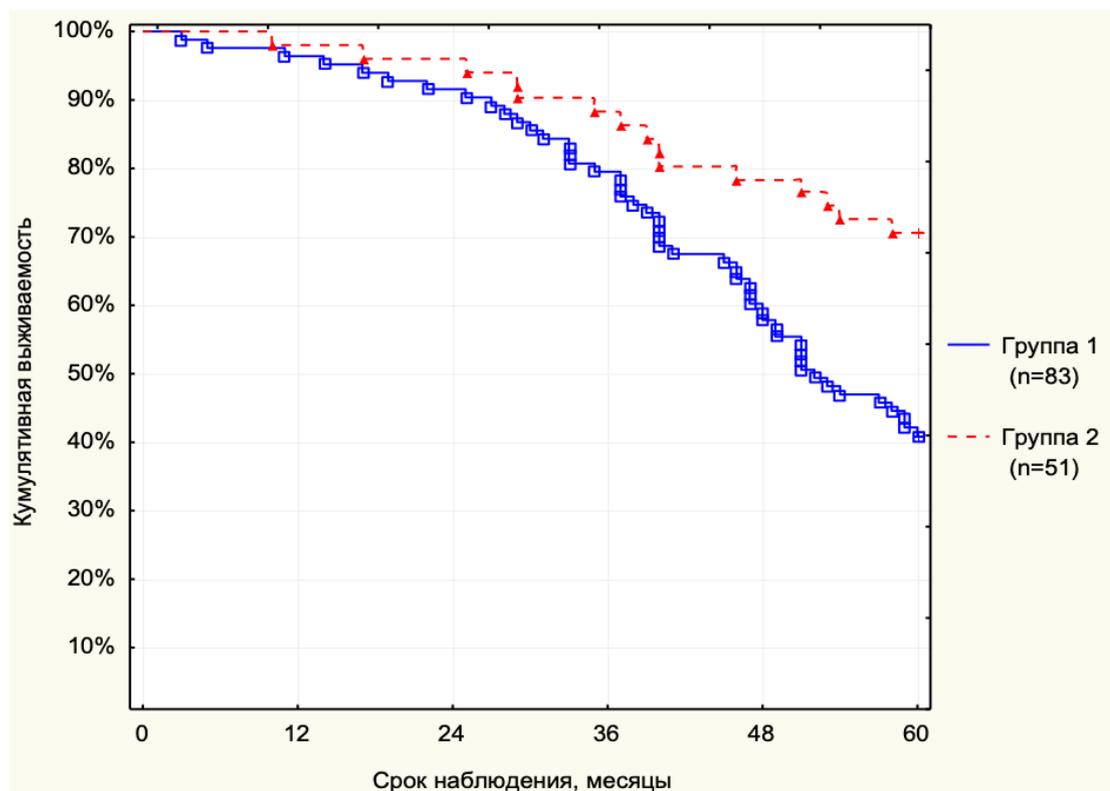


Рисунок 3.11 – Выживаемость больных в группах больных РМЖ

4-летняя выживаемость в группе 1 составила 57,8%, тогда как в группе 2 была статистически значимо выше ($p=0,015$) – 78,4%, еще более выраженными были различия 5-летней выживаемости: в первой группе значение этого показателя

составило 41,0%, во второй группе 70,6% ($p < 0,001$).

Сравнение уровней выживаемости в группах, выполненное с помощью F-критерия Кокса также показало наличие статистически межгрупповых значимых различий ($F=2,455$; $p = 0,0005$).

3.5. Результаты лечения больных с поражением надключичных и парастеральных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения

Нами был проведен анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастеральных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения. Пациентки группы 1 с поражением надключичных и парастеральных ЛУ были разделены на 2 подгруппы в зависимости от варианта лечения:

- в группу 1А были включены 27 женщин, которым выполнялось удаление пораженных лимфоузлов, в том числе в 18 случаях лимфаденэктомия надключичных лимфоузлов, в 9 случаях – лимфаденэктомия парастеральных лимфоузлов;
- в группу 1Б были включены 56 пациенток, которые получили различные варианты химио-, таргетной и лучевой терапии: 41 пациентке было проведено облучение надключичных, 15 пациенткам – парастеральных лимфоузлов. Дозы лучевой терапии при этом составили: при облучении над-, подключичных, парастеральных лимфоузлов справа – РОД 2,5 Гр до СОД 50 Гр. Далее в зависимости от молекулярно-биологического типа опухоли проведена таргетная терапия, гормонотерапия.

Группы 1А и 1Б были сопоставимы по возрасту пациенток, по времени возникновения метастазов в надключичных и парастеральных лимфатических узлах, по молекулярно-биологическому типу опухоли.

Сравнение частоты метастазирования опухоли после лечения показало, что в группе 1А чаще, чем в группе 1Б выявляли метастазы в парастеральные и регионарные ЛУ (Таблица 3.20). Частота отдаленных метастазов в группе 1А также

была выше. При этом статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Таблица 3.20 – Метастазирование опухоли после проведенного лечения

Метастазы	Группа 1А (n=27)		Группа 1Б (n=56)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
В парастернальные ЛУ	4	14,8	3	5,4	0,182
В регионарные ЛУ	3	11,1	2	3,6	0,087
Отдаленные метастазы	5	18,5	5	8,9	0,168

Оценка выживаемости показала, что через 1 год наблюдения значения показателя были практически одинаковыми, составив в группах 1А и 1Б соответственно 96,3 и 96,4% (Таблица 3.21). Через 3 года значение показателя было несколько выше в подгруппе 1Б – 80,4%, тогда как в группе 1А составило 77,8%, 5-летняя выживаемость в группе 1А была на уровне 33,3%, в группе 1Б значение показателя было выше и составило 44,6%. При этом статистически значимых различий во все сроки исследования выявлено не было.

Таблица 3.21– Выживаемость больных РМЖ в группах 1А и 1Б

Срок, годы	Группа 1А (n=27)			Группа 1Б (n=56)			p
	Умерших	Выживших	Выживаемость, %	Умерших	Выживших	Выживаемость, %	
1	1	26	96,3	2	54	96,4	0,562
2	1	25	92,6	3	51	91,1	0,451
3	4	21	77,8	6	45	80,4	0,297
4	6	15	55,6	12	33	58,9	0,323
5	6	9	33,3	8	25	44,6	0,218
Итого	18	9	33,3	31	25	44,5	0,134

За период наблюдения в группах 1А и 1Б не было выявлено местных рецидивов в области передней грудной стенки после радикальной мастэктомии, а также в области оставшейся части молочной железы после радикальной резекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. Метастазы РМЖ в надключичные и парастернальные ЛУ рассматривают в качестве одного из признаков, ухудшающих прогноз заболевания [184]. При достижении полного ответа на лечение опухоли при ее локализации в молочной железе и подмышечных ЛУ, отмечают более высокую выживаемость, у таких пациенток наблюдают более высокую эффективность в отношении лечения агрессивных HR-HER2- и HER2-позитивных типов опухоли [203].

Убедительные данные, подтверждающие целесообразность назначения комбинированного лечения категории больных РМЖ с поражением надключичных и парастернальных ЛУ, на сегодняшний день отсутствуют, роль хирургического лечения при метастазах в надключичные ЛУ дискутируют.

Ряд авторов считают эффективной проведение лучевой терапии надключичной области, полагая, что применение этого метода способствует повышению уровня выживаемости больных [118; 189]. Тем не менее, необходимость выполнения лимфаденэктомии надключичных ЛУ у данной категории пациентов активно дискутируют. С одной стороны, ряд авторов утверждают, что выполнение этого вмешательства позволяет повысить выживаемость пациенток [239; 240], в то время как другие авторы сообщают об отсутствии преимуществ от выполнения хирургического вмешательства [162]. Есть мнение, что при РМЖ расширенную лимфаденэктомию следует исключить, поскольку заболевание является системным, пациенты получают больше преимуществ от адъювантного специального противоопухолевого лечения, чем при выполнении расширенной лимфодиссекции [8].

В то же время отсутствуют данные по прогностической ценности ответа на лечение в области надключичных ЛУ у больных РМЖ, которым проводят НАПХТ.

В рамках настоящей работы проведен анализ современных подходов к диагностике и лечению РМЖ с метастазами в надключичных и парастернальных

лимфатических узлах, проведено клиническое обследование и лечение 134 больных РМЖ, у которых были диагностированы поражения парастеральных, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов. Пациентки были включены в 2 группы.

Первую группу составили 83 женщины с поражением надключичных и парастеральных ЛУ, как изолированных, так и в сочетании с поражением любых других групп ЛУ.

Во вторую группу была включена 51 пациентка, у которых наблюдают изолированные или сочетанные поражения только подключичных или подмышечных ЛУ, т.е. pN3.

У всех женщин, включенных в настоящее исследование, было диагностировано опухолевое поражение лимфатических узлов, при этом у 82 пациенток (61,2%) имело место сочетанное поражение лимфоузлов, у 52 женщин – изолированное (38,8%).

В группе 1 было 56 пациенток (67,5%) с сочетанным поражением лимфоузлов, тогда как в группе 2 значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p=0,034$) – 26 женщин (51,0%).

В то же время изолированное поражение лимфоузлов было выявлено в 27 случаях (35,0%) в группе 1 и у 25 больных РМЖ (49,0%) в группе 2, в данном случае выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,058$).

Анализ частоты выявления поражения различных групп лимфоузлов у обследуемых женщин показал, что парастеральные лимфоузлы были поражены реже всего – только у 23 женщин (17,2%). Соответственно надключичные и подключичные лимфоузлы были затронуты у 83 (61,9%) и 78 (58,2%) пациенток. Поражение более чем 10 подмышечных лимфоузлов было диагностировано у 58 пациенток (43,2%).

В группе 1 у 23 женщин (27,7%) были поражены парастеральные лимфоузлы, у остальных пациенток этой группы также были поражены надключичные ЛУ. Частота поражения подключичных лимфоузлов в этой группе составила 53,0% (44 случая), подмышечных – 28,9% (24 случая). В группе 2 было

отмечено по 34 (66,7%) случая поражения подключичных и подмышечных ЛУ.

Оценка частоты изолированного поражения разных групп лимфоузлов показала, что парастернальные лимфоузлы были поражены в 9 случаях из 52 (17,3%), надключичные лимфоузлы – у 18 пациенток (34,6%). Подключичные и подмышечные узлы были затронуты в 12 (23,1%) и 13 (25,0%) случаях соответственно.

У абсолютного большинства пациенток (40 человек, 69,0%) было поражено 10 и более подмышечных лимфоузлов. В 9 случаях в патологический процесс были вовлечены от 1 до 3 лимфоузлов (15,5%), у аналогичного количества было выявлено поражение 4–9 подмышечных лимфоузлов.

Анализ распределения больных по количеству подмышечных лимфоузлов в группах исследования показал, что в группе 1 было 3 пациентки (12,5%), у которых в патологический процесс были вовлечены от 1 до 3 лимфоузлов, во второй группе было 6 таких больных (17,7%).

От 4 до 9 лимфоузлов было поражено у 5 женщин (20,8%) группы 1 и у 4 пациенток (11,8%) группы 2. У абсолютного большинства пациенток обеих групп с поражением подмышечных ЛУ было поражено 10 и более узлов – в 16 (66,7%) и 24 случаях (70,5%), соответственно в группах 1 и 2. Статистически значимых межгрупповых различий по данному признаку выявлено не было ($p > 0,05$).

Оценка размеров измененных лимфоузлов у пациенток, включенных в исследование, показала, что их диаметр был более 5 см у 14 пациенток (24,1%). Диаметр лимфоузлов менее 1 см был установлен у 5 больных (8,6%), в 13 случаях (22,4%) размер пораженных лимфоузлов составлял 1–2 см. Лимфоузлы диаметром 2–3 см и 3–5 см были выявлены у 15 (25,9%) и 11 пациенток (19,0%). Таким образом, у большинства женщин диаметр пораженных лимфоузлов составлял от 2 до 5 см.

Сравнение размеров измененных лимфоузлов в группах больных РМЖ показало, что у 3 пациенток (12,5%) размер ЛУ был менее 1 см, в группе 2 было 2 таких больных (5,9%), при этом значимых межгрупповых отличий по данному показателю выявлено не было.

Диаметр лимфоузлов от 1 до 2 см был установлен у 10 больных (41,7%) первой группы, тогда как во второй группе доля таких пациенток была статистически значимо ниже ($p=0,004$) и составило – 8,8% (3 женщины).

У 7 женщин (29,2%) размер пораженных лимфоузлов группы 1 составлял 2–3 см, в группе 2 – было 7 таких пациенток (23,5%). Лимфоузлы диаметром 3–5 см были выявлены у 4 (16,6%) и 7 пациенток (20,6%) в первой и второй группах. Статистически значимых межгрупповых отличий по двум последним показателям выявлено не было. В группе 2 было 14 пациенток (41,2%), у которых размеры подмышечных лимфоузлов составили более 5 см, тогда как в группе 1 ни у кого из больных этот признак отмечен не был.

Таким образом, в группе больных РМЖ с поражением надключичных и парастернальных лимфоузлов с одновременным поражением подмышечных ЛУ величина последних была в целом меньше, чем в группе с поражением только подключичных и подмышечных ЛУ.

Анализ данных о частоте различных сочетаний поражений лимфоузлов показал, что одновременное поражение надключичных и подключичных лимфоузлов было выявлено у 23 пациенток (28,1%). Надключичные и парастернальные ЛУ были поражены у 3 пациенток (3,7%).

Сочетанное поражение подключичных и подмышечных лимфоузлов отмечено в 26 случаях (31,6%), надключичные и подмышечные лимфоузлы были одновременно поражены у 6 пациенток (7,3%), подключичные и парастернальные – у 2 женщин (2,4%). Комбинированные поражения 3 групп лимфоузлов выявлены в 22 случаях (26,9%), в том числе надключичных + подмышечных + парастернальных – у 8 (9,8%) женщин, надключичных + подключичных + подмышечных – у 14 (17,1%) пациенток.

Таким образом, у обследованных женщин РМЖ наиболее часто выявлено сочетанное поражение над- и подключичных лимфоузлов, а также подключичных и подмышечных.

Анализ частоты различных сочетаний поражений лимфоузлов в группах больных РМЖ показал, что одновременное поражение надключичных и

подключичных лимфоузлов было выявлено у 23 пациенток (41,1%) группе 1, в группе 2 таких сочетаний не было. Надключичные и парастеральные ЛУ были поражены у 3 пациенток первой группы (5,4%). Сочетанное поражение подключичных и подмышечных лимфоузлов отмечено у всех 26 больных второй группы, в которой больше не отмечено никаких сочетаний поражения ЛУ, тогда как все остальные сочетания были выявлены у пациенток группы 1.

Изучение данных core-биопсии показало, что наиболее распространенным гистологическим вариантом РМЖ у обследуемых больных был инфильтративный протоковый рак, который выявлен в 108 случаях (80,6%). Дольковый рак молочной железы был обнаружен у 11 пациенток (8,2%). Отмечено 9 случаев (6,7%) нейроэндокринного рака и 6 случаев (4,5%) комбинированного рака. Периваскулярная инвазия была выявлена у 29 пациенток (21,6%), раковая эмболия у такого же количества пациенток – в 29 (21,6%) случаях.

У абсолютного большинства больных обеих групп был выявлен инфильтративный протоковый рак – в 68 случаях (81,9%) в группе 1 и у 40 пациенток (78,4%) – в группе 2.

Дольковый рак был обнаружен у 4 пациенток (4,8%) первой группы, во второй группе чаще – у 7 пациенток (13,7%), однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,069$). Отмечено 7 случаев (8,5%) нейроэндокринного рака в группе 1 и 2 случая (3,9%) в группе 2, комбинированный рак наблюдался у 4 больных (4,8%) в первой группе и в 2 случаях (3,9%). По всем вышеперечисленным показателям статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p<0,05$).

В то же время периваскулярная инвазия, а также признаки раковой эмболии было значительно чаще отмечены у женщин первой группы, у 27 (32,5%) и 33 (39,8%) пациенток, тогда как в группе 2 значения этих показателей составили 2 (3,9%) и 9 (17,7%) случаев (соответственно $p<0,001$ и $p=0,008$).

Оценка рецепторного статуса пациенток показала, что уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов у больных РМЖ в среднем составил $3,24\pm 1,23$, уровень экспрессии РП – $2,54\pm 0,35$. Средний уровень экспрессии Her-2/neu составлял

$0,63 \pm 0,13$, Ki 67 – $41,8 \pm 3,5\%$.

Сравнение показателей рецепторного статуса пациенток не выявило статистически значимых межгрупповых различий уровней экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также значений экспрессии Her-2/neu и Ki 67.

Анализ гормонального статуса опухоли пациенток РМЖ показал, что люминальный тип А был диагностирован у 18 пациенток (13,4%). Наиболее распространенным статусом был люминальный тип В Her 2+, который был обнаружен в 63 случаях (47,0%). Люминальный тип В Her 2- был выявлен у 26 пациенток (19,4%), нелюминальный Her 2+ – у 3 пациенток (2,2%). Тройной негативный рак был диагностирован в 24 случаях (18,0%).

Сравнение частоты выявления различных вариантов гормонального статуса в группах пациенток показало, что люминальный тип А был диагностирован у 12 пациенток (14,5%) первой группы и у 6 женщин второй группы (11,8%).

Наиболее часто выявляемый статус В Her 2+ был обнаружен в 36 случаях (43,3%) в группе 1 и у 27 пациенток (52,9%) группы 2, статус В Her 2 – был выявлен у 13 пациенток (15,7%) первой группы и у такого же количества – 13 больных (25,5%) второй группы, нелюминальный Her 2+ – у 2 пациенток (2,4%) группы 1 и в одном случае (2,0%) в группе 2. Статистически значимых межгрупповых различий по всем вышеприведенным показателям отмечено не было. Тройной негативный рак был диагностирован у 20 пациенток (24,1%) группы 1, при этом во второй группе доля таких больных составила 7,8% (4 пациентки) и была статистически значимо ниже ($p=0,018$), чем в первой группе.

Радикальная мастэктомия была выполнена в 109 случаях, то есть большинству больных был проведен именно этот вид хирургического лечения. Радикальная резекция молочной железы была выполнена 35 пациенткам.

Радикальная мастэктомия была выполнена в 59 случаях (71,2%) в первой группе, тогда как во второй группе относительное количество таких пациенток было статистически значимо больше – 78,4% (40 случаев; ($p=0,011$)).

Лимфаденэктомию различных групп ЛУ выполняли только пациенткам

группы 1, у женщин группы 2 таких вмешательств не было, а именно выполняли классическую операцию с удалением подмышечно-подключичных лимфоузлов.

Химиотерапия проведена всем 134 пациенткам, пациенткам с поражением подключичных, подмышечных, сочетанным с парастернальными и надключичными лимфоузлами – 53. В том числе 30 – в группе 1 и 51 пациенткам в группе 2.

В 52 случаях (38,8 %) была использована схема CAF, 38 пациенткам (28,4%) – 4АС+4Т, в 10 случаях (7,5%) – 4АС+4ТН, в 17 случаях (12,7%) 4ЕС+4D, в 16 случаях (11,9%) – АТ.

АПХТ была выполнена 21 пациентке (41,2%) из группы 2 и 43 женщинам (51,8%) группы 1, НАПХТ – всем 134 пациенткам, частота проведения остальных вариантов химиотерапии в группах больных статистически значимо не различалась.

Оценка результатов лечения больных раком молочной железы показала, что у части пациенток была отмечена регрессия опухоли: у одной пациентки (0,7%) наблюдалась полная регрессия заболевания, частичная регрессия отмечена в 67 случаях (50,0%), в то время как у 66 больных (49,3%) выявили стабилизацию. Сравнение признаков регрессии в группах пациенток показало, что полная регрессия заболевания была отмечена у одной женщины (1,2%) из группы 1, в группе 2 таких случаев не было.

Частичная регрессия наблюдалась у 42 пациенток (50,6%) группы 1, в группе 2 было 25 (49,0%) таких случаев. Стабилизация отмечена у 40 (48,2%) и 26 (51,0%) больных первой и второй групп. В целом статистически значимых межгрупповых различий по частоте регрессии опухоли после лечения выявлено не было ($p > 0,05$).

Изучение данных о метастазировании опухоли после проведенного лечения свидетельствовало о том, что метастазы в регионарные ЛУ наблюдали у 9 из 30 пациенток (30%), парастернальные лимфоузлы были вовлечены в 7 случаях (23,3%). Отдаленные метастазы были диагностированы у 14 пациенток (46,7%).

Сравнение особенностей метастазирования опухоли после проведенного лечения выявило, что метастазы в регионарные ЛУ наблюдают в 5 из 22 случаев

(22,7%) в группе 1.

У 7 больных первой группы были диагностированы метастазы в парастернальные ЛУ. Частота отдаленного метастазирования была близкой в группах больных РМЖ, составив 10 случаев (45,5%) в группе 1 и 8 случаев (100,0%) – в группе 2.

Анализ выживаемости пациенток РМЖ показал, что через 1 год после начала исследования умерло 4 пациентки, выживаемость составила 97,0%. В дальнейшем наблюдали снижение выживаемости больных, включенных в исследование, при этом двухлетняя выживаемость больных составила 93,0%, трехлетняя – 82,8%, пятилетняя – 52,2%.

Сравнение показало, что через 1 год после начала исследования уровни выживаемости в группах 1 и 2 составили 96,4% и 98,0% соответственно. В дальнейшем наблюдали снижение этого показателя в обеих группах, при этом 2-годовая выживаемость составила в первой и второй группах 91,6% и 96,1%, трехлетняя – 79,5% и 88,2%. В эти сроки статистически значимых межгрупповых различий по уровням выживаемости больных отмечено не было ($p > 0,05$).

4-летняя выживаемость в группе 1 составила 57,8%, тогда как в группе 2 была статистически значимо выше ($p = 0,015$) – 78,4%. Еще более выраженными были различия 5-летней выживаемости: 5-летняя выживаемость в группе 1А была на уровне 33,3%, в группе 1Б значение показателя было выше и составило 44,6%.

Сравнение уровней выживаемости в группах, выполненное с помощью F-критерия Кокса также показало наличие статистически межгрупповых значимых различий ($F = 2,455$; $p = 0,0005$).

На заключительном этапе работы был проведен анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастернальных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения. Пациентки группы 1 с поражением надключичных и парастернальных ЛУ были разделены на 2 подгруппы в зависимости от варианта лечения:

– в группу 1А были включены 27 женщин, которым выполнено удаление пораженных лимфоузлов;

– в группу 1Б были включены 56 пациенток, которым не выполняли лимфаденэктомию. Этим больным проводили различные варианты химио- и лучевой терапии.

Установлено, что в группе 1А частота частичной регрессии составила 6 случаев (22,2%), тогда как в группе 1Б значение этого показателя составило 64,3% (36 случаев), и было статистически значимо выше, чем в группе 1А ($p=0,015$). Соответственно в группе 1А было значимо больше, чем в группе 1Б ($p=0,025$) случаев прогрессирования заболевания.

Сравнение частоты метастазирования опухоли после лечения показало, что в группе 1А чаще, чем в группе 1Б выявлялись метастазы в парастернальные и регионарные ЛУ. Частота отдаленных метастазов в группе 1А также была выше. При этом статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Оценка выживаемости показала, что через год значения показателей были практически одинаковыми, составив в группах 1А и 1Б соответственно 96,3% и 96,4%. Через 3 года значение показателя было несколько выше в подгруппе 1Б – 80,4%, тогда как в группе 1А составило 77,8%. 5-летняя выживаемость в группе 1А была на уровне 33,3%, в группе 1Б значение показателя было выше и составила 44,6%. При этом статистически значимых различий во все сроки исследования выявлено не было.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований ряда авторов. Так, Li L. и соавт. (2020) ретроспективно проанализировали данные 114 пациенток РМЖ, которым было выполнено хирургическое лечение без проведения адъювантной ЛТ, у которых развился местный и/или регионарный рецидив или были выявлены метастазы в ЛУ. Пациентки с метастазами в легких или плевральной полости были исключены из исследования. Авторы проанализировали частоту рецидивов в области грудной клетки, частоту метастазирования в переднее средостение, а также в ипсилатеральные подмышечные и надключичные лимфатические узлы. Было установлено, что частота метастазирования в ЛУ переднего средостения, в ипсилатеральные подмышечные и надключичные ЛУ составила соответственно 37,7%, 12,3% и

22,8 % соответственно. Было сделано заключение о том, что высокая частота метастазирования РМЖ во внутренние ЛУ требует проведения ЛТ с облучением внутренних лимфатических путей МЖ. При этом верхняя граница внутренней лимфатической цепи молочной железы, подвергающейся облучению у пациенток РМЖ с высоким риском рецидива должна доходить до подключичной вены, превышая ее на 5 мм, таким образом, захватывая надключичную целевую область.

Целью работы Zhu J. и соавт. (2019) явилось изучение прогностической значимости гистологически подтвержденного полного ответа при метастазировании в ипсилатеральные надключичные ЛУ после проведения неoadьювантной химиотерапии. В исследование были включены 214 пациенток РМЖ (возраст 26–74 года), у которых был выявлен первичный метастаз в надключичные ЛУ, получавшие НАПХТ с последующим выполнением лимфаденэктомии. Ретроспективно проведен одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ, а также изучен прогноз с использованием метода Каплана-Мейера. Установлено, что частота в надключичном лимфатическом узле полного гистологически подтвержденного ответа (pCR) составила 53,7%.

Многофакторный анализ показал, что экспрессия маркера Ki67, а также полный ответ на лечение опухоли, локализуемой в МЖ и в подмышечных ЛУ, явились независимыми предикторами полного ответа в пораженных надключичных ЛУ ($p < 0,05$). В дальнейшем в течение 16 месяцев наблюдения риск рецидива и метастазирования у пациенток с полным ответом в надключичных ЛУ снизился наполовину по сравнению с таковым в группе пациентов, у которых не был отмечен такой ответ (OR=0,51; 95% ДИ, 0,32–0,80, $p < 0,01$). Эта закономерность проявлялась в основном при нелюминальном HER2- и HER2-положительной опухоли.

Авторами было сделано заключение, что удаление надключичных ЛУ позволяет оценить полный ответ при поражении этой группы ЛУ, что имеет большое значение для прогноза у данной категории больных.

В 2003 г. метастазы РМЖ в ипсилатеральные надключичные ЛУ были

квалифицированы как ПС стадия по классификации метастазирования опухолевого узла [221]. Однако в настоящее время ряд авторов считают, что этот контингент пациентов должен быть переклассифицирован: таких больных следует рассматривать не как далеко зашедшую, практически некурабельную стадию болезни, а в качестве стадии заболевания с возможностью излечения [177]. Рекомендации по лечению этих пациенток были изменены – предложено проводить комплексную схему химиотерапии и хирургическое вмешательство с последующим проведением ЛТ и гормональной терапии [169]. Показано, что метастазы в ипсилатеральные надключичные ЛУ обнаруживают у пациенток более молодых возрастов, при большей стадии Т, у HER2-негативных и HER2-позитивных опухолях [195].

В заключение следует отметить, что хирургический метод, который является основным в лечении РМЖ, на протяжении своей истории претерпел множество модификаций. В настоящее время специалисты отдают предпочтение методам, предусматривающим максимально возможное сохранение объема органа (секторальная резекция, лампэктомия). Сокращение объемов хирургического вмешательства касается не только удаляемой ткани молочной железы, но и уменьшения объема лимфодиссекции. Последнее, вероятно, имеет даже более принципиальное значение в отношении клинически значимых осложнений. Отек верхней конечности, парестезии, хронический болевой синдром, ограничение движений выявляют, по данным различных источников, у 5–50% пациенток, которым выполняли аксиллярную лимфаденэктомию [135; 148].

Мы считаем, что результаты проведенного нами исследования в полной мере согласуются с современной тенденцией в лечении РМЖ, которую можно определить фразой «чем меньше хирургии, тем лучше». Данное утверждение правильно и в отношении метастазов в надключичные и парастеральные лимфатические узлы, так компонент локального хирургического воздействия – это опция в комплексном плане лечения, данных метастазов, а именно в зависимости от молекулярно-биологического типа опухоли варианта лекарственной терапии. По нашим данным хирургическое удаление метастатически измененных

лимфатических узлов надключичных и парастернальных уступает лучевой терапии в 1Б группе при сравнении 5-летней общей выживаемости, а соответственно исключение хирургического этапа лечения не ухудшает результаты лечения в данной группе.

ВЫВОДЫ

1. У больных с изолированным или сочетанным поражением надключичных и парастернальных лимфатических узлов по сравнению с пациентками с поражением других групп регионарных лимфатических узлов достоверно чаще встречается:
 - периваскулярная и периневральная инвазия ($p < 0,0001$);
 - раковая эмболия ($p = 0,008$).Реже выявляется тройной негативный тип ($p = 0,008$).
2. Статистически чаще парастернальные лимфатические узлы поражаются при локализации первичного узла в центральном и медиальных квадрантах при размере ≥ 5 см. ($p = 0,039$).
3. ДЛТ в традиционном режиме фракционирования на зону парастернальных и надключичных лимфатических узлов является оптимальным методом комплексного и комбинированного лечения больных РМЖ и улучшает результаты общей и безрецидивной выживаемости.
4. Изолированное хирургическое удаление парастернальных и надключичных лимфатических узлов при их поражении не улучшило результатов общей и безрецидивной выживаемости.
5. Общая 5-ти летняя выживаемость больных раком молочной железы, которым выполнялась надключичная и парастернальная лимфаденэктомия (группа 1А), по сравнению с группой больных, которым выполнялась лучевая терапия (группа 1Б) составила 33,3 против 44,6% ($p = 0,134$), была лучше в группе в ЛТ.
6. НАПХТ по схемам САФ, 4АС+4Т, 4АС+4ТН с частичным и полным ответом дает возможность снизить объем хирургического вмешательства на зонах регионарного лимфооттока.
7. АПХ и Г/Т с Т/Т при HER2/neu + типах при люминальных типах являются неотъемлемой частью комплексного лечения больных с поражением парастернальных и надключичных лимфатических узлов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рак молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы без признаков отдаленного метастазирования целесообразно рассматривать как регионарный и, следовательно, потенциально излечимый.
2. В процессе предварительного обследования больных раком молочной железы с признаками метастазирования в лимфатические узлы следует тщательно оценивать реальную распространенность опухолевого процесса для оптимизации планирования адъювантного лечения с учетом результатов диагностики и объективной оценки эффективности проводимого лечения.
3. Рекомендуем проводить комбинированное/комплексное лечение больных раком молочной железы с поражением парастернальных и надключичных лимфатических узлов. При этом решение о выполнении лимфатической диссекции у больных с метастазами рака молочной железы в надключичных или парастернальных лимфатических узлах должно приниматься индивидуально на основании оценки клинических характеристик пациента.
4. Облучение парастернальных лимфатических узлов больным раком молочной железы показано при подтверждении наличия в них метастазов после выполнения биопсии, при больших размерах первичной опухоли (более 5 см).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПХТ – адъювантная полихимиотерапия

БРВ – безрецидивная выживаемость

ИО – инфилтративно-отечная (форма)

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

МЖ – молочная железа

МРМЖ – местнораспространенный РМЖ

НАПХТ – неоадъювантная полихимиотерапия

НКл – надключичный

ОВ – общая выживаемость

ОСЛ – органосохраняющее лечение

ПД – подмышечная диссекция

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

РМЖ – рак молочной железы

РМЭ – радикальная мастэктомия

РП – рецепторы к прогестерону

РЭ – рецепторы к эстрогенам

СОД – суммарная общая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ХТ – химиотерапия

СМФ – химиотерапия циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкин, Ю.И. Протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Ю.И. Аверкин, Н.Н. Антоненкова, Н.А. Артемова; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2004. – 72 с. – Текст: непосредственный.
2. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы, перенесших видеоторакоскопическую парастернальную лимфаденэктомию / А.Х. Исмагилов, Е.И. Сигал, Р.Ш. Хасанов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 56–57.
3. Анатомия человека : [учебник] : для российских и иностранных студентов медицинских вузов и факультетов / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. - Изд. 12-е, перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Изд. дом СПбМАПО, 2006. – 720 с. – ISBN 5-98037-028-5. – Текст: непосредственный.
4. Анохина, И.В. Результаты неоадьювантного химиолучевого лечения местнораспространенного рака молочной железы в Республике Таджикистан / И.В. Анохина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 1. – С. 82–87.
5. Аспекты диагностики, лечения и прогноза при метастатическом раке молочной железы / Л.Т. Алимходжаева, Н.Б. Юсупова, А.В. Ходжаев [и др.] // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020. – № 1. – С. 55–60.
6. Атлас онкологических операций / Б.Е. Петерсон, А.И. Пачес [и др.]; Под ред. Б.Е. Петерсона. – Москва: Медицина, 1987. – 533 с. – Текст: непосредственный.
7. Афонин, Г.В. Адьювантная лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования дозы у больных раком молочной железы I–IIIА стадии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия; 14.01.12 – Онкология / Афонин Григорий Владиславович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Обнинск, 2020. – 114 с.
8. Ахмед, Н.Н. Определение сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы / Н.Н. Ахмед // Онкологический журнал. – 2019. – Т. 13. – № 4 (52). – С. 72–78.

9. Багдасарова, Д.В. Реконструктивно-пластические операции с использованием эндопротеза в сочетании с лучевой терапией у больных первично-операбельным раком молочной железы (сT1–2No–1Mo) : дис. ... канд. мед. наук: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия / Багдасарова Дарья Валерьевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 121 с.
10. Бекузарова, Н.В. Современные подходы к диагностике и лечению рака молочной железы IIb стадии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 – Онкология; 14.00.19 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Бекузарова Наталья Владимировна; Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. – Москва, 2009. – 138 с.
11. Белохвостова, А.С. Таргетная терапия в лечении HER2-позитивного рака молочной железы / А.С. Белохвостова, И.А. Смирнова, А.А. Енилеева // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2 (56). – С. 84–88.
12. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы / П.В. Криворотько, Т.Т. Табагуа, Г.А. Дашян [и др.] // Природа. – 2018. – № 6 (1234). – С. 29–31.
13. Биопсия сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы: собственный опыт / В.В. Родионов, В.В. Кометова, А.Н. Сенча [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 111–116.
14. Босиева, А.Р. Органосохраняющие операции после неoadьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия / Босиева Алана Руслановна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 136 с.
15. Видеоторакоскопическая парастернальная лимфодиссекция (ВТПЛ) в диагностике и лечении рака молочной железы наружной локализации / Д.Б. Маслянкин, М.И. Нечушкин, В.Ю. Сельчук [и др.] // РМЖ. Приложение. Онкология. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 36–40.
16. Возможность выполнения органосохраняющих операций у больных раком

молочной железы после неoadъювантной полихимиотерапии / В.К. Токаев, А.Д. Зикирходжаев, Е.А. Трошенков, Е.А. Рассказова, Е.С. Глотов, Ю.А. Ким, П.И. Куприянов, Е.А. Никитина, Д.С. Малик // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 11. – С. 193–198.

17. Генс, Г.П. Некоторые тканевые маркеры и мультигенные сигнатуры рака молочной железы: прогноз заболевания и определение чувствительности к лекарственному лечению / Г.П. Генс // Молекулярная медицина. – 2015. – № 2. – С. 27–30.

18. Горчаков, С.В. Оценка комплексного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология; 14.01.17 – Хирургия / Горчаков Сергей Васильевич; ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2017. – 141 с.

19. Гусейнов, Т.С. Анатомия париетальных лимфатических сосудов и узлов грудной клетки у человека / Т.С. Гусейнов, С.Т. Гусейнова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4. – № 4. – С. 67–69.

20. Деньгина, Н.В. 2016 год: новое в лучевой терапии злокачественных опухолей / Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, А.О. Лихачёва // Практическая онкология. – 2017. – Т.18. – № 1. – С. 125–138.

21. Деньгина, Н.В. Особые показания к адъювантной лучевой терапии при раке молочной железы T2N1M0 после радикальной мастэктомии / Н.В. Деньгина // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 6. – С. 12–15.

22. Деньгина, Н.В. Спорные вопросы адъювантной лучевой терапии операбельного рака молочной железы / Н.В. Деньгина, В.В. Родионов // Поволжский онкологический вестник. – 2013. – № 1. – С. 50–53.

23. Дымарский, Л.Ю. Клинико-анатомическая характеристика основных путей лимфогенного метастазирования рака молочной железы / Л.Ю. Дымарский // Труды института онкологии АМН СССР. – 1958. – Т. 2. – С. 233–245.

24. Дымарский, Л.Ю. О частоте метастазов рака молочной железы в

надключичных лимфатических узлах / Л.Ю. Дымарский, И.К. Селезнев // Вопросы онкологии. – 1971. – Т. 17. – № 2. – С. 18–24.

25. Жданов, Д.А. Хирургическая анатомия грудного протока и главных лимфатических коллекторов и узлов туловища / Д.А. Жданов. – Горький: [б. и.], 1945. – 300 с. – Текст: непосредственный.

26. Зайцева, А.А. Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в парастернальные лимфоузлы после органосохранных операций: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология / Зайцева Анна Александровна; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2014. – 130 с.

27. Звонарев, Е.Г. Особенности строения и лимфооттока молочной железы / Е.Г. Звонарев, А.Г. Манихас // Морфология. – 2009. – Т. 136. – № 4. – С. 62а.

28. Зеленина, А.В. Рак молочной железы: современные методы лечения / А.В. Зеленина, Н.М. Федоров // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5. – № 1 (16). – С. 75–77.

29. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с. – ISBN 978-5-85502-251-3. – Текст: непосредственный.

30. Ибрагимов, Э.И. Факторы, влияющие на развитие рецидивов рака молочной железы / Э.И. Ибрагимов // Вопросы онкологии. – 1960. – Т. 6. – № 9. – С. 58–65.

31. Изучение эффективности мультифокальной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, Н.Н. Рожкова, А.А. Феденко, А.А. Коломейцева, К.В. Максимов, Д.В. Багдасаров, М.Л. Мазо, В.С. Суркова, Ф.Н. Усов, М.В. Старкова, П.И. Куприянов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11. – № 6. – С. 5–11.

32. Исмагилов, А.Х. Алгоритм диагностики и лечения больных

местнораспространенным раком молочной железы с поражением ипсилатеральных лимфоузлов надключичной зоны / А.Х. Исмагилов, Р.Ш. Хасанов, М.Ф. Мухамадеев // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 1. – С. 31–33.

33. Калантаев, Д.Б. Значение совмещенной позитронной-эмиссионной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии в выявлении регионарного метастатического поражения при раке молочной железы / Д.Б. Калантаев, Н.Г. Афанасьева, О.С. Терешин // Синергия Наук. – 2018. – № 28. – С. 565–576.

34. Канаев, С.В. Роль радионуклидной визуализации путей лимфооттока при определении показаний к облучению парастернальных лимфоузлов у больных раком молочной железы / С.В. Канаев, С.Н. Новиков // Вопросы онкологии. – 2015. – № 5. – С. 737–744.

35. Карабанова, Ю.А. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы риска метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология / Карабанова Юлия Анатольевна; ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Ульяновск, 2020. – 128 с.

36. Кириллова, Е.Л. Мультицентрический рак молочной железы: оптимизация диагностики и хирургического лечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 – Хирургия; 14.01.12 – Онкология / Кириллова Елена Леонидовна; ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины Федерального медико-биологического агентства». – Москва, 2014. – 147 с.

37. Клеппер, Л.Я. Обоснование метода гипофракционирования при лучевой терапии ранних стадий рака молочной железы на основе математического моделирования / Л.Я. Клеппер // Медицинская физика. – 2015. – № 3 (67). – С. 8–14.

38. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы / Ю.А. Дергунова, В.В. Родионов, В.К. Боженко [и др.] // Успехи

молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 8–16.

39. Клинико-морфологические особенности течения мультицентрического рака молочной железы / Ж.А.У. Юлдашев, М.Н. Каримова, М.М. Абдухалилов, А.Ф. Асатулаев // Достижения науки и образования. – 2020. – № 2 (56). – С. 93–95.

40. Клиническая радиобиология / С.П. Ярмоненко, А.Г. Конопляников, А.А. Вайнсон; Рос. акад. мед. наук. – М.: Медицина, 1992. – 316 с. – ISBN 5-225-02131-X. – Текст: непосредственный.

41. Клинический случай комплексного лечения первично-неоперабельного местно-распространённого рака молочной железы с применением конформной лучевой терапии / Э.К. Сарибекян, С.В. Медведев, М.Ю. Власова, Н.В. Аблицова, Л.Ю. Мительман, П.И. Куприянов // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2020. – Т. 29. – № 3. – С. 79–87.

42. Клинический пример 17-летнего наблюдения за больной раком молочной железы III стадии с метастазами в парастеральных лимфатических узлах / Е.А. Рассказова, Э.К. Сарибекян, А.К. Смирнов, Л.В. Болотина, П.И. Куприянов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 208–211.

43. Коваленко, В.Л. Опыт видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции при раке молочной железы / В.Л. Коваленко, М.Ф. Мусафиров, Р.В. Бурлаченко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 28–30.

44. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком молочной железы с проведением нейтронной терапии на послеоперационный рубец / В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 1 (55). – С. 71–74.

45. Копп, М.В. Эффективность и переносимость пероральной химиотерапии при раке молочной железы / М.В. Копп, И.А. Королева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2015. – Т. 17. – № 2–3. – С. 554–561.

46. Крживицкий, П.И. Клиническая роль ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса у больных злокачественными

новообразованиями различных локализаций: дис. ... док. мед. наук: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.25. Лучевая диагностика / Крживицкий Павел Иванович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2022. – 234 с.

47. Лечение больной раком молочной железы с метастазами в контралатеральные подмышечные лимфатические узлы. Клинический случай и обзор литературы / В.А. Амосова, А.В. Петровский, М.В. Черных [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 31–38.

48. Мазаева, Б.А. Реконструктивные операции на молочной железе с использованием цифрового моделирования: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 – Хирургия / Мазаева Богдана Александровна; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2018. – 149 с.

49. Маркеры эффективности предоперационной таксансодержащей химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы / Т.Ю. Семиглазова, В.В. Клименко, Л.В. Филатова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 363–368.

50. Маслюкова, Е.А. Оптимизация комбинаций лучевого и лекарственного лечения у больных местнораспространенным раком молочной железы: дис. ... док. мед. наук: 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Маслюкова Елизавета Александровна; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2018. – 313 с.

51. Мерабишвили, В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 5. – С. 609–615.

52. Мехтиева, Н.И. Первично-операбельный рак молочной железы диагностика, клиника, лечение, прогноз: дис. ... док. мед. наук: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия / Мехтиева Нигяр Исмаил гызы; ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 289 с.

53. Метастазы рака молочной железы в парастернальные лимфоузлы: нужна ли морфологическая верификация? / А.В. Триголосов, В.А. Уйманов, М.В. Черных [и др.] // Современная онкология. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 22–27.

54. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы / П.В. Криворотько, С.В. Канаев, В.Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 3. – С. 418–423.

55. Может ли послеоперационная лучевая терапия заменить подмышечную лимфодиссекцию у больных ранним раком молочной железы? / В.В. Родионов, Н.В. Деньгина, В.С. Морозов [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 52–57.

56. Молекулярно-генетические факторы прогноза метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы / Ю.А. Дергунова, В.К. Боженко, В.В. Родионов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 141–147.

57. Мухамадеев, М.Ф. Оптимизация лечения больных с надключичными метастазами рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 – Онкология / Мухамадеев Марат Фанисович; ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Уфа, 2009. – 104 с .

58. Неинвазивные методы предоперационной диагностики состояния регионарных лимфоколлекторов при раке молочной железы / Н.Д. Хакуринова, В.М. Сниткин, В.Н. Шолохов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 64–70.

59. Огнерубов, Н.А. Клиническое значение биологических вариантов рака молочной железы / Н.А. Огнерубов // Молекулярная медицина. – 2015. – № 2. – С. 31–35.

60. Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы / Д.Ф. Омарова, А.Д. Зикиряходжаев, Ф.Н. Усов, Ф.С. Хугаева,

И.С. Дуадзе, А.Р. Босиева, П.И. Куприянов, И.В. Решетов, А.Д. Каприн // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 6. – С. 752–757.

61. Оптимизация показаний для проведения лучевой терапии на парастермальную зону у больных раком молочной железы / А.А. Зайцева, А.В. Петровский, В.А. Уйманов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 1. – С. 49–57.

62. Опухоли головы и шеи : клиническое руководство / А.И. Пачес [и др.]. – 5-е изд., доп. и перераб. – Москва: Практическая медицина, 2013. – 478 с. – ISBN 978-5-98811-213-6. – Текст: непосредственный.

63. Органосохраняющая хирургия рака молочной железы / А.И. Штанько, Е.В. Караяни, Н.Ф. Тимофеев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3 (10). – С. 103–109.

64. Органосохраняющее лечение после неоадьювантной терапии рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, О.Л. Петренко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 3. – С. 381–386.

65. Особенности комбинированного лечения рака молочной железы с изолированным метастатическим поражением надключичных или парастермальных лимфатических узлов / А.Д. Зикирходжаев, Е.А. Рассказова, М.В. Ермощенко, П.И. Куприянов, В.К. Токаев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8. – № 5. – С. 394–401.

66. Особенности прогрессирования заболевания у пациенток с раком молочной железы при наличии признаков метастатического поражения парастермального лимфоколлектора, подтвержденного ультразвуковым исследованием / О.С. Терешин, К.И. Кулаев, И.В. Удовиченко [и др.] // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2. – № 1 (20). – С. 96–97.

67. Особенности ультразвуковой анатомии парастермальной области у больных раком молочной железы / В.М. Сниткин, В.Н. Шолохов, Г.Т. Синюкова [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – Т. 2. – № 3. – С. 40–46.

68. Особенности хирургического этапа лечения рака молочной железы после

неoadьювантной химиотерапии / О.Л. Петренко, И.А. Лалак, В.В. Семиглазов, А.В. Комяхов // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 5. – С. 842–846.

69. Оценка токсичности неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы / Ю.М. Фоменко, В.Б. Сирота, Г.Х. Тулеуова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 52–63.

70. Патент на изобретение RU 2177349 C1, Российская Федерация, МПК А61N 5/00; А61К 31/573; А61N 5/10. Способ лечения инфильтративно-отечного рака молочной железы: N 2001104521/14, заявл. 20.02.2001, опубл. 27.12.2001 / Корытова Л.И., Гранов А.М., Хазова Т.В., Таразов П.Г., Суворова Ю.В., Арзуманов А.С. Патентообладатель Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации.

71. Патент на изобретение RU 2540168 C1, Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ прогнозирования возникновения местных рецидивов у больных раком молочной железы в послеоперационном периоде: N 2014105803/14, заявл. 17.02.2014, опубл. 10.02.2015, Бюл. № 4 / Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М., Мусабаева Л.И., Дорошенко А.В. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

72. Переводчикова, Н.И. Адьювантная терапия рака молочной железы / Н.И. Переводчикова // Маммология. – 2005. – № 1. – С. 53–56.

73. Перспективы применения молекулярно-биологических маркеров при местнораспространенном раке грудной железы / А.Н. Белый, В.А. Винников, Н.В. Красносельский, Н.А. Митряева // Український радіологічний журнал. – 2016. – Т. 24. – № 1. – С. 34–43.

74. Петерсон, Б.Е. Онкология / Б.Е. Петерсон. – Москва: Медицина, 1980. – 447 с. – Текст: непосредственный.

75. Планирование и выбор способа адьювантного лечения неметастатического рака молочной железы / Д.Л. Сперанский, Т.Ф. Девятченко, А.Г. Чухнин, Л.Д.

- Сперанский // Лекарственный вестник. – 2014. – Т. 8. – № 4 (56). – С. 35–41.
76. Попова, Т.Н. Качество жизни больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе комплексного лечения / Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 62. – № 1.4. – С. 466–474.
77. Послеоперационная лучевая терапия как метод профилактики местных рецидивов рака молочной железы / Ж.А. Старцева, В.В. Великая, К.А. Симонов, Л.И. Мусабаева // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2013. – Т. 22. – № 3. – С.72–79.
78. Предварительные результаты ускоренного частичного облучения молочной железы в комплексном органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы / О.П. Трофимова, И.В. Колядина, С.Ф. Аврамиди [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1–2. – С. 28–34.
79. Преимущества гибридной сцинтиграфии в определении сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы / В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, О.С. Ходорович [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 2. – С. 238–242.
80. Рак молочной железы (С50) // Онкологический журнал. – 2013. – Т. 7. – № 1 (25). – С. 222–251.
81. Рассказова, Е. Современные принципы лечения рака молочной железы / Е. Рассказова // Врач. – 2017. – № 5. – С. 5–8.
82. Роль лучевой терапии в программе комплексного лечения больных раком молочной железы / И.А. Гладилина, Г.Д. Монзуль, М.И. Нечушкин, А.А. Курносков // Маммология. – 2005. – № 1. – С. 31–35.
83. Роль химиомодификаторов в лучевом лечении больных местнораспространенными формами рака молочной железы / В.С. Иванкова, И.И. Смоланка, О.М. Иванкова [и др.] // Український радіологічний журнал. – 2011. – Т. 197. – № 2. – С. 180–183.
84. Сазонов, С.В. Обеспечение качества молекулярно-генетической диагностики рака молочной железы / С.В. Сазонов // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 2 (185). – С. 62–66.

85. Салим, Н. Развитие лучевой терапии рака молочной железы / Н. Салим, Д.Х. Шонус, А.В. Столбовой // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т. 6. – № 4. – С. 59–65.
86. Связь гематогенной диссеминации с лимфогенным метастазированием при различных молекулярно-генетических вариантах рака молочной железы / Н.С. Телегина, О.Д. Брагина, К.Ю. Христенко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 62–66.
87. Секундова, М.А. Результаты комплексного лечения трижды негативного рака молочной железы / М.А. Секундова, В.И. Борисов, А.М. Сдвижков // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 1. – С. 58–65.
88. Сергиенко, В.И. Топографическая анатомия и оперативная хирургия / В.И. Сергиенко, Э.И. Арутюнович, И.В. Фраучи; под ред. Ю.М. Лопухина. – 3-е изд., испр. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т. 1. – 831 с. – ISBN 978-5-9704-1756-0. – Текст: непосредственный.
89. Симонов, К.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии / К.А. Симонов, Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 30–35.
90. Симонов, К.А. Лучевая терапия рака молочной железы с учетом факторов прогноза / К.А. Симонов, Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 76–83.
91. Симонов, К.А. Выбор объема адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология; 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Симонов Кирилл Александрович; ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения РАМН. – Томск, 2014. – 114 с.
92. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека / Р.Д. Синельников. – М.: Медицина, 1974. – Т. 3. – 399 с. – Текст: непосредственный.
93. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека: учебное пособие в 4-х т. / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – 232 с. – Текст:

непосредственный.

94. Синяков, А.Г. Видеоторакоскопическая парастернальная лимфодиссекция в лечении рака молочной железы / А.Г. Синяков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 10–3. – С. 137–140.
95. Синяков, А.Г. Проблема определения прогностических факторов возникновения рецидивов у больных РМЖ в современной литературе / А.Г. Синяков, Н.А. Шаназаров // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12. – № 3–2 (67). – С. 129–134.
96. Современные клинические методы визуализации лимфатической системы при раке молочной железы / В.Ф. Байтингер, О.С. Курочкина, А.Ш. Буреев, Е.Ю. Дикман // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – Т. 21. – № 3 (66). – С. 30–41.
97. Современные подходы к онкохирургии молочных желез / Д.К. Назлиев, Д.В. Судаков, Е.В. Белов [и др.] // Центральный научный вестник. – 2018. – Т. 3. – № 12 (53). – С. 14–17.
98. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. – Москва: [б. и.], 2019. – 236 с. – Текст: непосредственный.
99. Сотников, А.А. Новая анатомия молочной железы. клиническая анатомия молочной железы и сосково-ареолярного комплекса / А.А. Сотников, О.Л. Осипова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2014. – № 5 (22). – С. 13–20.
100. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы I-IIА стадий в зависимости от основных прогностических факторов / Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладилина, М.А. Шабанов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 6–9.
101. Старкова, М.В. Диагностика сторожевого лимфатического узла с использованием радиоизотопного коллоида. Ошибки и возможности / М.В. Старкова, А.Д. Зикирходжаев, Т.И. Грушина // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2. – № 1 (20). – С. 92–93.
102. Старцева, Ж.А. Дифференцированный подход к назначению адъювантной

лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы / Ж.А. Старцева, К.А. Симонов, Е.М. Слонимская // Радиация и риск. – 2014. – Т. 23. – № 2. – С. 102–111.

103. Сулейменова, Д.М. Цифровой томосинтез в диагностике рака молочной железы (обзор литературы) / Д.М. Сулейменова, А.С. Айнакулова, Ж.Ж. Жолдыбай // Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – № 1 (55). – С. 47–50.

104. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ сторожевых лимфатических узлов в планировании оперативного вмешательства при раке молочной железы / А.Д. Рыжков, М.Е. Билик, А.С. Крылов [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 50–57.

105. Терешин, О.С. Отдаленные результаты лечения пациенток с гистологически подтвержденными метастазами рака молочной железы в парастернальные лимфатические узлы / О.С. Терешин, К.И. Кулаев, И.И. Важенина // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № S2. – С. 219.

106. Тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем в оценке состояния парастернальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы / В.М. Сниткин, Н.Д. Хакуринова, В.Н. Шолохов [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2019. – Т. 13. – № 3. – С. 19–25.

107. Труфанова, Е.С. Роль ОФЭКТ-КТ в планировании и проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы после проведения неoadъювантной химиотерапии : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология; 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Труфанова Екатерина Сергеевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2018. – 104 с.

108. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния парастернальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы / В.М. Сниткин, Н.Д. Хакуринова, В.Н. Шолохов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 148–152.

109. Харитонова, А.А. Современные подходы в лечении трижды негативного рака

молочной железы / А.А. Харитонов, И.А. Смирнова, М.В. Киселева // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7. – № 1. – С. 55–65.

110. Холдин, С.А. Расширенная подмышечно-грудинная мастэктомия при раке молочной железы: сб. науч. тр. / С.А. Холдин // Проблемы онкологии: тр. ин-та онкологии АМН СССР. – 1960. – Т. 3. – С. 14.

111. Холдин, С.А. Об оценке прогностических факторов при раке молочной железы / С.А. Холдин, З.И. Дыкман // Вопросы онкологии. – 1965. – Т. 2. – № 3. – С. 3–7.

112. Холдин, С.А. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы / С.А. Холдин, Л.Ю. Дымарский. – Москва: Медицина, 1975. – 232 с. – Текст: непосредственный.

113. Шарабура, Т.М. Послеоперационная лучевая терапия зон регионарного метастазирования: за и против / Т.М. Шарабура // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15. – № 2. – С. 84–92.

114. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы / М.Ю. Шкурников, И.Н. Нечаев, Н.А. Хаустова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 5. – С. 619–625.

115. A 3-Dimensional Mapping Analysis of Regional Nodal Recurrences in Breast Cancer / C. DeSelm, T.J. Yang, O. Cahlon [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2019. – № 103 (3). – P. 583–591.

116. A comparison of Ki 67 proliferative index in primary tumor and axillary metastatic lymph nodes with length of survival in patients with breast cancer / S.E. Paksoy, I. Tasdelen, A.S. Balaban [et al.] // Bratisl Lek Listy. – 2013. – № 114 (11). – P. 645–649.

117. A retrospective analysis on metastatic rate of the internal mammary lymph node and its clinical significance in adjuvant radiotherapy of breast cancer patients / L. Li, H. Zhang, L. Wang [et al.] // BMC Cancer. – 2020. – № 20 (1). – P. 153.

118. A retrospective study of metachronous and synchronous ipsilateral supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients / Y. Fan, B. Xu, Y. Liao [et al.] // Breast. – 2010. – № 19 (5). – P. 365–369.

119. Abdel-Rahman, O. Impact of Regional Nodal Irradiation on the Outcomes of N1

Breast Cancer Patients Referred for Adjuvant Treatment: A Patient-Level Pooled Analysis of 2 Clinical Trials / O. Abdel-Rahman // *Clin Breast Cancer*. – 2018. – № 18 (6). – P. 504–510.

120. Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined / R.V. Iyer, A. Hanlon, B. Fowble [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2000. – № 47 (5). – P. 1177–1183.

121. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial / J. Wang, M. Shi, R. Ling [et al.] // *Radiother. Oncol* – 2011. – № 100 (2). – P. 200–204.

122. Aggressive Surgical Excision of Supraclavicular Lymph Node Did Not Improve the Outcomes of Breast Cancer With Supraclavicular Lymph Node Involvement (KROG 16-14) / K. Kim, S.S. Kim, K.H. Shin [et al.] // *Clin Breast Cancer*. – 2020. – № 20 (1). – P. 51–60.

123. *AJCC Cancer Staging Manual* / American Joint Committee on Cancer; F.L. Greene, I.D. Fleming, A.G. Fritz [et al.]. – 6th ed. – New York: Springer-Verlag, 2002. – 421 p. – ISBN 978-1-4757-3656-4.

124. Alderton, G.K. Breast cancer classification / G.K. Alderton // *Nat Rev Cancer*. – 2014. – № 14 (3). – P. 155.

125. [Analysis of predictive factors affecting sentinel lymph node status in early breast cancer patients] / D. Jiao, J. Qiao, Z. Lu [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2014. – № 36 (3). – P. 198–201.

126. Application of a Three-Dimensional Reconstruction System in Breast Cancer with Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Metastasis: A Case Series / P. Zhao, Q. Zou, L. Yuan [et al.] // *Breast Care (Basel)*. – 2019. – № 14 (3). – P. 176–179.

127. Association between access to accelerated partial breast irradiation and use of adjuvant radiotherapy / E.H. Wang, H.S. Park, C.E. Rutter [et al.] // *Cancer*. – 2017. – № 123 (3). – P. 502–511.

128. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial / A.E. Giuliano, K.K. Hunt, K.V. Ballman [et al.] // *JAMA*. – 2011. – № 305 (6). – P. 569–575.

129. Axillary nodal irradiation practice in the sentinel lymph node biopsy era: Comparison of the contemporary available 3D and IMRT techniques / Y. Belkacemi, G. Loganadane, S. Ghith [et al.] // *Br J Radiol.* – 2020. – № 93 (1110). – P. 20190351.
130. Bao, P. [Long-term survival analysis of different breast cancer molecular subtypes: Shanghai Breast Cancer Survival Study] / P. Bao, P. Peng, K. Gu [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2015. – № 53 (12). – P. 928–934.
131. Blok, E.J. 70-Gene Signature in Early-Stage Breast Cancer / E.J. Blok, C.J. van de Velde, V.T. Smit // *N Engl J Med.* – 2016. – № 375 (22). – P. 2199.
132. BRCAness and Prognosis in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy / H. Tanino, Y. Kosaka, H. Nishimiya [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – № 11 (12). – P. e0165721.
133. Breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases / T. Ogino, Y. Komoike, M. Ishitobi [et al.] // *Breast J.* – 2011. – № 17 (5). – P. 555–557.
134. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial / I.H. Kunkler, L.J. Williams, W.J. Jack [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – № 16 (3). – P. 266–273.
135. Breast Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy: State of the Art: 2015 / M. Reintgen, L. Kerivan, E. Reintgen [et al.] // *Clinical Breast Cancer.* – 2016. – № 16 (3). – P. 155–165.
136. Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? / C.H. Neal, C.P. Daly, A.V. Nees, M.A. Helvie // *Radiology.* – 2010. – № 257 (2). – P. 335–341.
137. Characteristics of metastatic brachial plexopathy in patients with breast cancer / J. Kim, J.Y. Jeon, Y.J. Choi [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2020. – № 28 (4). – P. 1913–1918.
138. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer / T. Shenkier, L. Weir, M. Levine [et al.] // *CMAJ.* – 2004. – № 170 (6). – P. 983–994.
139. Comparison of Photon-electron and Photon Radiotherapy for Supraclavicular Lymph Nodes of Mastectomy Patients with Left-sided Breast Cancer / M. Mohseni, F.

- Mohaghegh, N. Robatmili [et al.] // *J Cancer Prev.* – 2020. – № 25 (1). – P. 48–54.
140. Dahl-Iversen, E.E. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma / E.E. Dahl-Iversen, T. Tobiassen // *Ann Surg.* – 1963. – № 157. – P. 170–173.
141. Dahl-Iversen, E.E. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma / E.E. Dahl-Iversen, T. Tobiassen // *Ann Surg.* – 1969. – № 170 (6). – P. 889–891.
142. Dai Kubicky, C. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in women with T1-2N1 breast cancer treated with mastectomy: should patients with 1, 2, and 3 positive lymph nodes be grouped together? / C. Dai Kubicky, S. Mongoue-Tchokote // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – № 85 (5). – P. 1200–1205.
143. Debois, J.M. The significance of a supraclavicular node metastasis in patients with breast cancer. A literature review / J.M. Debois // *Strahlenther Onkol.* – 1997. – № 173 (1). – P. 1–12.
144. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDGPET/CT in patients with stage II-III breast cancer / T.S. Aukema, M.E. Straver, M.J. Peeters [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2010. – № 46. – P. 3205–3210.
145. Detection of parasternal metastatic lymph nodes by sentinel lymph node methods in a patient with recurrence in the conserved breast / T. Yamashita, T. Fujita, H. Hayashi [et al.] // *Breast Cancer.* – 2014. – № 21 (2). – P. 246–248.
146. Determining the Organ at Risk for Lymphedema After Regional Nodal Irradiation in Breast Cancer / J.P. Gross, C.M. Lynch, A.M. Flores [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2019. – № 105 (3). – P. 649–658.
147. Different radiation techniques to deliver therapeutic dose to the axilla in patients with sentinel lymph node-positive breast cancer: Doses, techniques challenges and clinical considerations / S. Wang, Y.M. Kirova, S.C. Shan [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2018. – № 22 (8). – P. 767–772.
148. Doepker, M.P. Sentinel lymph node mapping in melanoma in the twenty-first century / M.P. Doepker, J.S. Zager // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2015. – № 24 (2). – P. 249–260.

149. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials / M. Clarke, R. Collins, S. Darby [et al.] // *Lancet*. – 2005. – № 366 (9503). – P. 2087–2106.
150. Elucidating the role of chest wall irradiation in ‘intermediate-risk’ breast cancer: The MRC/EORTC SUPREMO trial / I.H. Kunkler, P. Canney, G. van Tienhoven [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2008. – № 20 (1). – P. 31–34.
151. Evaluation of changes in biologic markers ER, PR, HER 2 and Ki-67 index in breast cancer with administration of neoadjuvant dose dense doxorubicin, cyclophosphamide followed by paclitaxel chemotherapy / D.S. Dede, B. Gumuskaya, G. Guler [et al.] // *J BUON*. – 2013. – № 18 (2). – P. 366–371.
152. Evaluation of invasive breast cancer samples using a 12-chemokine gene expression score: correlation with clinical outcomes / S. Prabhakaran, V.T. Rizk, Z. Ma [et al.] // *Breast Cancer Res*. – 2017. – № 19 (1). – P. 71.
153. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study / P. Gillon, N. Touati, C. Breton-Callu [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2017. – № 79. – P. 226–234.
154. First results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial / F. van der Leij, S.C. Bosma, M.J. van de Vijver [et al.] // *Radiother Oncol*. – 2015. – № 114 (3). – P. 322–327.
155. Garg, P.K. Current definition of locally advanced breast cancer / P.K. Garg, G. Prakash // *Curr Oncol*. – 2015. – № 22 (5). – P. e409–410.
156. Garland, L.H. The rationale and results of simple mastectomy plus radiotherapy in primary cancer of the breast / L.H. Garland // *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. – 1954. – № 72 (6). – P. 922–941.
157. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer: a pooled analysis / C.A. Drukker, S.G. Elias, M.V. Nijenhuis [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – № 148 (3). – P. 599–613.
158. Gilchrist, R.K. Surgical management of advanced cancer of the breast / R.K.

Gilchrist // Arch Surg. – 1950. – № 61 (5). – P. 913–930.

159. Hara, K. [A Case of the Locally Advanced Breast Cancer with Serious Comorbidities Obtained a Good Local Control] / K. Hara, S. Yoshitomi, H. Tsuji // Gan To Kagaku Ryoho. – 2018. – № 45 (2). – P. 365–367.

160. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: New therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy / O. Lauche, Y.M. Kirova, P. Fenoglietto [et al.] // World J. Radiol. – 2016. – № 8 (8). – P. 735–742.

161. Identification of cell proliferation, immune response and cell migration as critical pathways in a prognostic signature for HER2+:ER α -breast cancer / J.C. Liu, M. Zacksenhouse, A. Eisen [et al.] // PLoS One. – 2017. – № 12 (6). – P. e0179223.

162. Impact of radical surgery on outcome in locally advanced breast cancer patients without metastasis at the time of diagnosis / M. Nikpayam, C. Uzan, S. Rivera [et al.] // Anticancer Res. – 2015. – № 35 (3). – P. 1729–1734.

163. Impact of Regional Nodal Irradiation for Breast Cancer Patients with Supraclavicular and/or Internal Mammary Lymph Node Involvement: A Multicenter, Retrospective Study (KROG 16-14) / K. Kim, Y. Jeong, K.H. Shin [et al.] // Cancer Res Treat. – 2019. – № 51 (4). – P. 1500–1508.

164. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer / L.C. Moody, X. Wen, T. McKnight [et al.] // Surgery. – 2012. – № 152 (3). – P. 389–396.

165. Intensity-modulated radiation therapy using TomoDirect for postoperative radiation of left-sided breast cancer including lymph node area: comparison with TomoHelical and three-dimensional conformal radiation therapy / S. Takano, M. Omura, R. Suzuki [et al.] // J Radiat Res. – 2019. – № 60 (5). – P. 694–704.

166. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer / P.M. Poortmans, S. Collette, C. Kirkove [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – № 373 (4). – P. 317–327.

167. Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer – Dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design / K.J. Borm, M. Oechsner, M. Dusberg [et al.] // Radiother Oncol. – 2020. – № 142. – P. 195–

201.

168. Kubicky, C. Prognostic Significance of the Number of Positive Lymph Nodes in Women With T1-2N1 Breast Cancer Treated With Mastectomy: Should Patients With 1, 2, and 3 Positive Lymph Nodes Be Grouped Together? / C. Kubicky, S. Mongoue-Tchokote // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – № 85 (5). – P. 1200–1205.

169. Liu, X.H. A meta-analysis of the prognosis in patients with breast cancer with ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis versus patients with stage IIIb/c or IV breast cancer / X.H. Liu, L. Zhang, B. Chen // *Chronic Dis Transl Med.* – 2015. – № 1 (4). – P. 236–242.

170. Locally advanced breast cancer in elderly patients / J. Hornova, Z. Bortlicek, P. Majkova [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2017. – № 161 (2). – P. 217–222.

171. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial / A.E. Giuliano, L. McCall, P. Beitsch [et al.] // *Ann Surg.* – 2010. – № 252 (3). – P. 426–432.

172. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial / A.E. Giuliano, K. Ballman, L. McCall [et al.] // *Ann. Surg.* – 2016. – № 264 (3). – P. 413–420.

173. [Locoregional recurrence of HER2-positive breast cancer — treatment after complete remission and long-term clinical benefits] / S. Yoshioka, S. Hojo, Y. Toyoda [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2014. – № 41 (12). – P. 1924–1926.

174. Locoregional treatment outcomes for breast cancer patients with ipsilateral Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved supraclavicular metastases at diagnosis / E.H. Huang, E.A. Strom, V. Valero [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2007. – № 67 (2). – P. 490–496.

175. Loibl, S. HER2-positive breast cancer / S. Loibl, L. Gianni // *Lancet.* – 2017. – № 389 (10087). – P. 2415–2429.

176. Long-term age dependent failure pattern after breast-conserving therapy or mastectomy among Danish lymph-node-negative breast cancer patients / T. Laurberg, C.D. Lyngholm, P. Christiansen [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2016. – № 120 (1). – P. 98–106.
177. Long-term results of combined modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience / R.A. Brito, V. Valero, A.U. Buzdar [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2001. – № 19 (3). – P. 628–633.
178. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer / I.A. Olivotto, B. Chua, S.J. Allan [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2003. – № 21 (5). – P. 851–854.
179. Long-term symptoms after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients / D. Lundstedt, M. Gustafsson, G. Steineck [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2012. – № 103 (2). – P. 155–160.
180. Main complications and results of treatment with intra-arterial infusion chemotherapy through the subclavian and thoracic arteries for locally advanced breast cancer / X. Wang, C. Gan, H. Li [et al.] // *Mol Clin Oncol.* – 2013. – № 1 (4). – P. 745–748.
181. Managing supraclavicular disease from breast cancer with brachial plexus-sparing techniques using helical tomotherapy / S. Chatterjee, D. Lee, N. Kent [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2011. – № 23 (2). – P. 101–107.
182. McDonald, J.J. Resection of the axillary vein in radical mastectomy; its relation to the mechanism of lymphedema / J.J. McDonald // *Cancer.* – 1948. – № 1. – P. 618–624.
183. McDonald, J.J. Stout Metastases from mammary carcinoma to the supraclavicular and internal mammary lymph nodes / J.J. McDonald, C.D. McDonald, A.P. Haagensen // *Surgery.* – 1953. – № 14 (3). – P. 521–542.
184. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real world scenario / M. Bonotto, L. Gerratana, E. Poletto [et al.] // *Oncologist.* – 2014. – № 19 (16). – P. 608–615.
185. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate

- Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients / A.V. Barrio, S. Downs-Canner, M. Edelweiss [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2020. – № 27 (5). – P. 1617–1624.
186. [Modalities of breast cancer irradiation in 2016: Aims and indications of intensity modulated radiation therapy] / C. Bourgier, P. Fenoglio, C. Lemanski [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2016. – № 20 (6–7). – P. 572–575.
187. Molecular markers for breast cancer diagnosis, prognosis and targeted therapy / J.E. Lang, J.S. Wechsler, M.F. Press, D. Tripathy // *J Surg Oncol.* – 2015. – № 111. – P. 81–90.
188. Munshi, A. Post mastectomy radiotherapy in one to three lymph node positive breast cancer / A. Munshi, A. Prabhu, I. Kunkler // *Acta Oncol.* – 2012. – № 51 (4). – P. 547–550.
189. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3.2018 [Электронный ресурс] // NCCN. – URL: www.nccn.org 2018.
190. Neoadjuvant Chemotherapy Creates Surgery Opportunities For Inoperable Locally Advanced Breast Cancer / M. Wang, L. Hou, M. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – № 7. – P. 44673.
191. Novel therapy for locally advanced triple-negative breast cancer / A. Yamada, S. Osada, T. Tanahashi [et al.] // *Int J Oncol.* – 2015. – № 47 (4). – P. 1266–1272.
192. Once-daily radiation therapy for inflammatory breast cancer / L. Brown, W. Harmsen, M. Blanchard [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – № 89 (5). – P. 997–1003.
193. One Decade Later: Trends and Disparities in the Application of Post-Mastectomy Radiotherapy Since the Release of the American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines / A.E. Dragun, B. Huang, S. Gupta [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* – 2012. – № 83 (5). – P. e591–e596.
194. Outcome of breast-conserving treatment for axillary lymph node metastasis from occult breast cancer with negative breast MRI / H. Kim, W. Park, S.S. Kim [et al.] // *Breast.* – 2020. – № 49. – P. 63–69.
195. Outcomes of patients with breast cancer who present with ipsilateral supraclavicular or internal mammary lymph node metastases / S. Dellapasqua, V. Bagnardi, A. Balduzzi

- [et al.] // *Clin Breast Cancer*. – 2014. – № 14 (1). – P. 53–60.
196. Outcomes of positron emission tomography-staged clinical N3 breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, surgery, and radiotherapy / H.J. Park, K.H. Shin, K.H. Cho [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2011. – № 81 (5). – P. e689–695.
197. Pahl, R. [Adjuvant radiotherapy significantly also reduces local recurrence rate for prognostically favorable DCIS] / R. Pahl, J. Dunst // *Strahlenther Onkol*. – 2015. – № 191 (12). – P. 997–1000.
198. Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: First results of local recurrence data for IMPORT LOW (CRUK/06/003) / C. Coles, R. Agrawal, M.L. Ah-See, H. Algurafi [et. al.] // *Eur J Cancer*. – 2016. – № 57. – S4.
199. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies / A. Berruti, V. Amoroso, F. Gallo [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2014. – № 32 (34). – P. 3883–3891.
200. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index / N. Ribelles, L. Perez-Villa, J.M. Jerez [et al.] // *Breast Cancer Res*. – 2013. – № 15 (5). – P. R98.
201. Pawlias, K.T. Late local recurrent carcinoma of the breast / K.T. Pawlias, M.D. Docicerty, F. Ellis // *Ann Surg*. – 1958. – № 48 (2). – P. 192–198.
202. Post-mastectomy radiotherapy for one to three axillary node positive early breast cancer: To radiate or not to radiate? / S. Paul, K. Srivastava, T. Chaudhuri [et al.] // *Clin Cancer Investig J*. – 2013. – № 2. – P. 14–19.
203. Postmastectomy radiation for N2/N3 breast cancer: factors associated with low compliance rate / Q.D. Chu, G. Caldito, J.K. Miller, B. Townsend // *J Am Coll Surg*. – 2015. – № 220 (4). – P. 659–669.
204. Postmastectomy radiotherapy in breast cancer adjuvant treatment / L. Livi, I. Meattini, V. Di Cataldo [et al.] // *Minerva Chir*. – 2010. – № 65 (5). – P. 527–536.
205. Precision medicine in breast cancer: reality or utopia? / A. Bettaieb, C. Paul, S. Plenchette [et al.] // *J Transl Med*. – 2017. – № 15 (1). – P. 139.
206. Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with

- breast cancer / E.I. Blumgart, R.F. Uren, P.M. Nielsen [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – № 130 (2). – P. 699–705.
207. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma / S.C. Chen, M.F. Chen, T.L. Hwang [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2002. – № 52 (3). – P. 614–619.
208. Predictive factors and prognostic value of pathologic complete response of ipsilateral supraclavicular lymph nodes in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy / J. Zhu, D. Jiao, X. Guo [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2019. – № 7 (22). – P. 666.
209. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 / E.P. Mamounas, S.J. Anderson, J.J. Dignam [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – № 30 (32). – P. 3960–3966.
210. Pre-operative assessment of residual disease in locally advanced breast cancer patients: A sequential study by quantitative diffusion weighted MRI as a function of therapy / K. Agarwal, U. Sharma, R.G. Sah [et al.] // *Magn Reson Imaging.* – 2017. – № 42. – P.88–94.
211. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: not a distant metastasis / S.C. Chen, H.K. Chang, Y.C. Lin [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2006. – № 13 (11). – P. 1457–1465.
212. Prognostic significance of clinicopathological factors in early breast cancer: 20 years of follow-up in a single-center analysis / V. Coccione, K. Cannita, M. Calandrella [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – № 8 (42). – P. 72031–72043.
213. Proton beam radiotherapy as part of comprehensive regional nodal irradiation for locally advanced breast cancer / V. Verma, Z. Iftekaruddin, N. Badar [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2017. – № 123 (2). – P. 294–298.
214. Radiographic predictors of IMRT for treating regional lymph nodes in breast cancer / M.K. Dean, W. Amestoy, C. Takita, S.E. Samuels // *Med Dosim.* – 2019. – № 44 (3). – P. 274–278.
215. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-

- inferiority trial / M. Donker, G. van Tienhoven, M. Straver [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – № 15 (12). – P. 1303–1310.
216. Receptor conversion in metastatic breast cancer: a prognosticator of survival / X. Meng, S. Song, Z. Jiang [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – № 7 (44). – P. 71887–71903.
217. Redon, H. [Constatatiobs fournies par le curage mammaire interne dans cancer du sein] / H. Redon, J. Lacour // *Mem Acad Chir.* – 1954. – № 80. – P. 568–573.
218. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer / T.J. Whelan, I.A. Olivotto, W.R. Parulekar [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – № 373 (4). – P. 307–316.
219. Regional Recurrence Rates With or Without Complete Axillary Dissection for Breast Cancer Patients with Node-Positive Disease on Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy / D.C. Ling, N.A. Iarrobino, C.E. Champ [et al.] // *Adv Radiat Oncol.* – 2019. – № 5 (2). – P. 163–170.
220. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? / E.T. Warner, G.A. Colditz, J.R. Palmer [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – № 142 (1). – P. 165–175.
221. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer / S.E. Singletary, C. Allred, P. Ashley [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2002. – № 20 (17). – P. 3628–3636.
222. Risk factors for locoregional recurrence after mastectomy in stage T1 N0 breast cancer / J. Hastings, S. Iganej, C. Huang [et al.] // *Am J Clin Oncol.* – 2014. – № 37 (5). – P. 486–491.
223. Rouviere, H. Anatomie des lymphatique de L'homme / H. Rouviere. – Paris, 1932. – 111 p.
224. Selection Criteria for Postmastectomy Radiotherapy in T1–T2 Tumors with 1 to 3 Positive Lymph Nodes / T.A. Moo, R. McMillan, M. Lee [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – № 20 (10). – P. 3169–3196.
225. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update / G.H. Lyman, S. Temin, S.B. Edge [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. – № 32 (13). – P. 1365–1383.
226. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-

- up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment / V. Galimberti, S.K. Ribeiro Fontana, P. Maisonneuve [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2016. – № 42 (3). – P. 361–368.
227. Serum atrial natriuretic peptide: a suspected biomarker of breast cancer / M.E. Houssen, H.F. Ghazy, K. Farag [et al.] // *Contemp Oncol (Pozn).* – 2017. – № 21 (1). – P. 54–59.
228. Sio, T.T. Multidisciplinary approach to uncommon, widely metastatic breast cancer / T.T. Sio, G.R. Joliat, N. Jrebi // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2014. – № 18 (6). – P. 846–850.
229. Subsequent risk of ipsilateral and contralateral invasive breast cancer after treatment for ductal carcinoma in situ: incidence and the effect of radiotherapy in a population-based cohort of 10,090 women / L.E. Elshof, M. Schaapveld, M.K. Schmidt [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016. – № 159 (3). – P. 553–563.
230. Sur les gross trons lymphatiques de la base du cou / A. Rodrigues, S. Pereira // *Ann. d'anat. path, et d'anat. norm, med.chir.* – 1930. – № 7. – P. 1019–1026.
231. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of breast conservation therapy followed by radiotherapy in four breast cancer subtypes / X.B. Pan, R.J. Chen, S.T. Huang [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – № 8 (34). – P. 57414–57420.
232. Tangential vs. defined radiotherapy in early breast cancer treatment without axillary lymph node dissection: a comparative study / M. Nitsche, N. Temme, M. Förster [et al.] // *Strahlenther Onkol.* – 2014. – № 190 (8). – P. 715–721.
233. Temporal trends in postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction associated with changes in National Comprehensive Cancer Network Guidelines / L.L. Frasier, S. Holden, T. Holden [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2016. – № 2 (1). – P. 95–101.
234. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy / C. Hennequin, N. Bossard, S. Servagi-Vernat [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – № 86 (5). – P. 860–866.
235. The clinical value of adjuvant radiotherapy in patients with early stage breast cancer with 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy / S.G. Wu, Z.Y. He, F.Y. Li [et al.] // *Chin J Cancer.* – 2010. – № 29 (7). – P. 668–676.

236. [The influence factors of pathologic complete response of the ipsilateral supraclavicular lymph node of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy] / D.C. Jiao, J.J. Zhu, J.H. Qiao [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2019. – № 99 (38). – P. 2989–2993.
237. The molecular mechanisms underlying the ER α -36-mediated signaling in breast cancer / S. Omarjee, J. Jacquemetton, C. Poulard [et al.] // *Oncogene.* – 2017. – № 36 (18). – P. 2503–2514.
238. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer / R. Alvarado, M. Yi, H. Le-Petross [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – № 19 (10). – P. 3177–3184.
239. [The Role of Supraclavicular lymph node dissection in Breast Cancer Patients with Synchronous Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Metastasis] / W. Zhang, X.M. Qi, A.X. Chen [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2017. – № 39 (5). – P. 374–379.
240. Treatment Outcome of Breast Cancer with Pathologically Proven Synchronous Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Metastases / J. Jung, S.S. Kim, S.D. Ahn [et al.] // *J Breast Cancer.* – 2015. – № 18 (2). – P. 167–172.
241. Trends in use and outcome of postoperative radiotherapy following mastectomy: A population-based study / S. Corradini, I. Bauerfeind, C. Belka [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2017. – № 122 (1). – P. 2–10.
242. Troisier, E. L'adenopathie sus-claviculaire dans les cancers de L' abdomen / E. Troisier // *Archive genet. Medicale.* – 1889. – № 1. – P. 129–138.
243. Urban, J.A. Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast / J.A. Urban // *Cancer.* – 1967. – № 20 (11). – P. 1867–1870.
244. Urban, J.A. What in the rationale for an extended radical procedure in early cases? / J.A. Urban // *JAMA.* – 1967. – № 199 (10). – P. 742–743.
245. Vaidya, J.S. An international randomised controlled trial to compare TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial) / J.S. Vaidya, F. Wenz, M. Bulsara [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2016. – № 20 (73). – P. 1–188.

246. [Value of supraclavicular region radiotherapy on patients with pT1-2N1M0 breast cancer after mastectomy] / R. Shan, T. Zhu, M. Zhang [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2019. – № 44 (6). – P. 664–671.
247. Vessel based delineation guidelines for the elective lymph node regions in breast cancer radiation therapy — PROCAB guidelines / K. Verhoeven, C. Weltens, V. Remouchamps [et al.] // Radiother Oncol. – 2015. – № 114 (1). – P. 11–16.
248. Vrieling, C. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial / C. Vrieling, E. van Werkhoven, P. Maingon // JAMA Oncol. – 2016. – № 3 (1). – P. 42–48.
249. Wenz, F. Personalized radiotherapy for invasive breast cancer in 2017: National S3 guidelines and DEGRO and AGO recommendations / F. Wenz, W. Budach // Strahlenther Onkol. – 2017. – № 193 (8). – P. 601–603.
250. Which target volume should be considered when irradiating the regional nodes in breast cancer? Results of a network-meta-analysis / J. Hausmann, W. Budach, B. Tamaskovics [et al.] // Radiat Oncol. – 2019. – № 14 (1). – P. 102.
251. Yang, W.T. Staging of breast cancer with ultrasound / W.T. Yang // Semin Ultrasound CT MR. – 2011. – № 32 (4). – P. 331–341.
252. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression / C.K. Anders, D.S. Hsu, G. Broadwater [et al.] // J Clin Oncol. – 2008. – № 26 (20). – P. 3324–3330.