

ФГУ НИИ онкологии  
им.проф. Н.Н.Петрова  
Росмедтехнологий<sup>1</sup>,  
Санкт-Петербургский  
Государственный  
медицинский университет  
им. акад. И.П.Павлова,  
Санкт-Петербург<sup>2</sup>

## АДЬЮВАНТНОЕ ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф.Семиглазов<sup>1</sup>, В.В.Семиглазов<sup>2</sup>

*По достижении медианы  
сроков наблюдения  
114 месяцев оказалось,  
что облучение снижало  
частоту местных/  
региональных рецидивов  
с 32 до 9%.  
Выживаемость за 10 лет  
улучшилась с 45 до 54%,  
P<0,001*

Доказано, что лучевая терапия (ЛТ) после мастэктомии снижает риск местных рецидивов примерно на 70% (Overgaard, 1999). Однако до тех пор, пока не получила широкое распространение эффективная химиотерапия, любые потенциальные преимущества в смысле выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ) были скрыты высокой частотой отдаленных метастазов (Rutgers, 2004; 2005). Кроме того, старые методики лучевой терапии после мастэктомии приводили к повышению отсроченной смертности из-за проблем с сердцем, что еще больше скрывало потенциальные преимущества такого подхода (Cuzick, 2003, EBCTCG, 2000).

Особо надо отметить результаты двух больших испытаний, проведенных в Дании, которые показали улучшение выживаемости при применении лучевой терапии после мастэктомии. В испытании 82-B (Overgaard, 1999) больные РМЖ II и III стадий были в соответствии с рандомизацией распределены на получавших химиотерапию по схеме CMF с применением или без применения лучевой терапии после мастэктомии. Облучению подвергали грудную стенку и лимфоузлы (надключичная впадина, вся подмышечная область и парастеральная зона). По достижении медианы сроков наблюдения 114 месяцев оказалось, что облучение снижало частоту местных/региональных рецидивов с 32 до 9%. Выживаемость за 10 лет улучшилась с 45 до 54%, P<0,001. Такие же преимущества радиотерапии отмечены в испытании 82-C (Overgaard, 1999) у постменопаузальных женщин с высоким риском РМЖ, которые в соответствии с рандомизацией получали тамоксифен в течение одного года. Эти работы вызвали критику из-за малого числа исследованных подмышечных лимфоузлов, вследствие чего существовала возможность того, что ЛТ просто компенсировала неудачи хирургического лечения. Кроме того, примененная системная терапия, а именно схема CMF, и только один год лечения тамоксифеном не считаются в настоящее время стандартом. Однако эти испытания показали принципиальную возможность того, что при значительном риске местных/региональных рецидивов в группе больных, подвергнутых мастэктомии и системной химиотерапии, лучевая терапия способна снизить этот риск и, соответственно, увеличить выживаемость. Объединенный анализ (мета-анализ) опубликованных испытаний лучевой терапии, в которых больные были подвергнуты мастэктомии и системной химиотерапии (CMF, FAC, FEC), показал, что лучевая терапия снижает частоту любых рецидивов (соотношение рисков 0,69), местных рецидивов (соотношение рисков 0,25) и смертность (соотношение рисков 0,83) [В.Ф.Семиглазов с соавт., 2007].

Несмотря на это, все еще существуют противоречия в отношении того, какие больные являются кандидатами на лучевую терапию после мастэктомии и какие области подвергать облучению. Обычно лучевая терапия после мастэктомии показана больным, у которых поражены четыре или больше лимфоузла, поскольку риск местных/региональных рецидивов после мастэктомии и адьювантной химиотерапии (CMF, FAC) достигает у них 20%. В многочисленных ретроспективных исследованиях пациентов, леченных с использованием мастэктомии и системной химиотерапии (в отсутствие лучевой терапии), были сделаны попытки определить, какие показатели у больных с числом пораженных лимфоузлов от 0 до 3 надежно предсказывают значительный риск местных/региональных рецидивов (Recht, 1999; Katz, 2005; Wallgren, 2003). Однако согласия по вопросу об этих показателях не достигнуто. В датских исследованиях (Overgaard, 1999) частота местных рецидивов была около 30% в отсутствие лучевой терапии, а проведение лучевой терапии

приводила к улучшению общей выживаемости на 9%. Если улучшение выживаемости пропорционально вероятности рецидивов, как это следует из результатов большинства вариантов лечения больных РМЖ, а действие лучевой терапии состоит в снижении этой вероятности, то при частоте местных рецидивов 10% выживаемость должна улучшиться на 3%. К сожалению, из-за сложности организовать достаточно большое рандомизированное испытание эффективности лучевой терапии у больных после мастэктомии, имеющих от одного до трех пораженных лимфоузлов и подвергнутых лечению с использованием системной адъювантной химиотерапии (ожидаемая частота местных рецидивов в ней составляет 10%), оставляет эту экстраполяцию предположительной.

Возможно, что повышение эффективности системной терапии снизит или отменит необходимость в лучевой терапии после мастэктомии. Многочисленные испытания продемонстрировали снижение частоты местных/региональных рецидивов (MPP) после системной терапии (Fisher, 2002; Castiglione–Gertsch, 2003). В недавнем ретроспективном исследовании, проведенном GALGB (Sartor, 2005), была сделана оценка частоты MPP у больных в рандомизированном исследовании, тестирующем результаты добавления паклитаксела к доксорубину и циклофосфамиду. 253 больных подвергались мастэктомии и химиотерапии по схеме AC без лучевой терапии и у 245 больных выполнена мастэктомия и химиотерапия по схеме AC →Т также без лучевой терапии. Частота местных/региональных рецидивов за 5 лет в варианте AC была 10,8%, а в варианте AC →Т—8,8% при отсутствии статистической достоверности этого различия. Эти частоты MPP сопоставимы с теми, которые были определены в других больших объединенных исследованиях (Recht, 1999). Следовательно, добавление паклитаксела к AC не привело к достоверному снижению частоты MPP.

Существует согласие в том, что облучение после мастэктомии должно захватывать грудную стенку. Обычно после диссекции подмышечной области на уровне I/II облучению подвергают надключичную область и верхушку подмышечной области, а не всю ее. Несмотря на то, что испытания, свидетельствующие в пользу применения лучевой терапии после мастэктомии, обычно включали в себя облучение парастернальных лимфоузлов (Overgaard, 1999; Ragaz, 1997), вопрос о том, нужно ли облучать эту зону, остается спорным (Fisher, 2001; Recht, 1999). Критически важным аспектом лечения, особенно при левосторонней опухоли, является моделирование на основе компьютерной томографии с целью удостовериться в том, что облучаемые области не захватывают сердце.

### Лучевая терапия после органосохраняющих операций

В ряде испытаний (Holli K et al., 2001) было проведено сравнение органосохраняющего лечения без системной терапии при использовании или без использования лучевой терапии. Эти испытания продемонстрировали значительное снижение частоты местных рецидивов при

использовании радиотерапии (опять же, около 70%). Не были идентифицированы какие-либо прогностические подгруппы опухолей с низкой частотой местных рецидивов без лучевой терапии. В проспективное исследование при одном варианте лечения (Ving–Hung et al., 2004) были включены больные с опухолями pT1N0, без обширного внутрипротокового компонента (EIC), без инвазии лимфатических сосудов, с инвазивными протоковыми карциномами, резецированные с получением чистых краев шириной минимум 1 см. По достижении медианы сроков наблюдения 86 месяцев общая частота рецидивов равнялась 23%. Ving–Hung, в 2004 г. провел мета-анализ опубликованных данных 15 рандомизированных испытаний, охватывающих 9422 больных, подвергавшихся одному органосохраняющему лечению или в комбинации с лучевой терапией. Было показано, что у больных, не получавших послеоперационную лучевую терапию, при сравнении с облученными больными относительный риск рецидивов в молочной железе равняется 3 (т. е. повышается в 3 раза), и с этим связано повышение смертности на 8,6%.

В последующих испытаниях исследовался вопрос, может ли системная терапия заменить радиотерапию после операции с сохранением молочной железы. В испытании NSABP B–21 (Fisher, 2004) 1009 женщины с опухолями размером менее 1 см были рандомизированы после органосохраняющих операций на три группы: лечение тамоксифеном, получавшие облучение или комбинацию тамоксифена с облучением. Кумулятивная частота местных рецидивов за 8 лет достигала 16,5% при лечении только тамоксифеном, 9,3% при использовании только лучевой терапии и всего 2,8% при использовании комбинации тамоксифена с лучевой терапией. Таким образом, тамоксифен не мог заменить лучевую терапию, а комбинация тамоксифена с радиотерапией приводила к очень низкой частоте местных рецидивов. Эти результаты были такими же при учете только больных с положительными рецепторами эстрогенов (ER+).

Недавно были опубликованы результаты еще двух испытаний, в которых тот же вопрос исследовался у более пожилых больных РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов. Считается, что РМЖ у пожилых больных не связан с высоким риском местных рецидивов (Fisher, 2001), но такие больные обычно находятся под более высоким риском смерти от других причин. В испытание, проведенное CALGB (Hughes, 2004), были включены больные в возрасте 70 лет и старше с РМЖ I–й клинической стадии, положительными рецепторами эстрогенов. Все больные в течение 5 лет ежедневно получали по 20 мг тамоксифена в день и были в соответствии с рандомизацией распределены на подвергающихся облучению молочной железы (45 Гр на молочную железу и затем 14 Гр на “ложе” опухоли) или без лучевого лечения. По достижении медианы сроков наблюдения 5 лет местные или региональные рецидивы имелись у 4% больных, получавших один тамоксифен и у 1% больных, подвергавшихся также лучевой терапии (P<0,001). Между группами не было

разницы показателей общей выживаемости, причем из 107 больных, умерших за время наблюдения, только 6 умерли от РМЖ. В испытании, проведенном в Канаде (Fyles, 2004), 769 больных в возрасте старше 50 лет с опухолями T1 или T2 после органосохраняющих операций были распределены в соответствии с рандомизацией на получавших тамоксифен в комбинации с лучевой терапией или только тамоксифен. Для больных старше 65 лет требовалось отсутствие поражения подмышечных лимфоузлов по клиническим признакам (N0), тогда как у более молодых больных для этого требовалось еще и патоморфологическое подтверждение (pN0). Частота местных рецидивов за 5 лет равнялась 7,7% при лечении тамоксифеном и 0,6% при комбинированном лечении (тамоксифен + лучевая терапия [ $P < 0,001$ ]). При сравнении результатов в исходно незапланированной подгруппе более низкого риска (опухоль размером менее 1 см, положительными рецепторами эстрогенов,  $n = 263$ ) эта разница была менее заметной: 2,6% в группе с одним тамоксифеном против 0% с комбинацией тамоксифена и лучевой терапии. В обоих испытаниях требовалось получение “чистых” хирургических краев (отсутствие опухоли в помеченном крае), но ни в одном из них не проводилось сравнение результатов в зависимости от состояния краев. Хотя число больных под наблюдением до 8 лет было невелико (86), частота местных рецидивов в Канадском испытании за 8 лет без лучевой терапии была значительно выше (17,6%), чем с лучевой терапией (3,5%), из чего следует, что тамоксифен всего лишь замедлял развитие местных рецидивов. Для более полной оценки этих испытаний требуется более длительное наблюдение. Однако у более пожилых больных (70 лет и старше) применение одной гормональной терапии представляется обоснованным. Это особенно важно при наличии серьезных сопутствующих заболеваний и менее применимо к более здоровым женщинам, когда можно предполагать более длительный срок наблюдения.

Вместо полного отказа от лучевой терапии можно снизить длительность облучения или уменьшить область облучения. В большом испытании, проведенном в Канаде (Fyles, 2004), 1234 больных с инвазивным РМЖ без поражения лимфоузлов были рандомизированы на получавших ЛТ суммарной дозой 42,4 Гр за шестнадцать фракций в течение 22 дней (“короткое” лечение) и 50 Гр, двадцатью пятью фракциями в течение 35 дней (“длительное” лечение). По достижении медианы сроков наблюдения, равной 69 месяцам, частоты местных рецидивов в обеих группах были очень низкими и схожими между собой: 2,8% при “коротком” лечении и 3,2% при длительном. Через 5 лет отличные или хорошие косметические результаты были у 76,8% женщин, получивших “короткое” лечение, и у 77,4%, получивших длительное лечение. “Короткая” схема фракционирования дозы не была широко принята в США из-за опасений поздних осложнений облучения и неудовлетворительных косметических результатов, поскольку оба показателя считаются особенно сильно зависящими от величины фракционной дозы.

При использовании лучевой терапии после органосохраняющих операций общепринято проводить облучение всей молочной железы, обычно с последующим подкрепляющим (boost) облучением “ложа”. Не ясно, надо ли облучать еще и зоны регионарных лимфатических узлов. Схожий подход принят при лучевой терапии после мастэктомии. У больных с 4 и более пораженными лимфоузлами обычно облучают лимфоузлы в надключичной области и верхушку подмышечной области, тогда как необходимость облучения парастеральных лимфоузлов является предметом разногласий.

В двух больших испытаниях исследуется вопрос о том, есть ли смысл проводить дополнительное облучение “ложа” опухоли, где с наибольшей вероятностью могут возникнуть рецидивы после обычного фракционного облучения всей молочной железы. В испытании EORTC (Bartelink, 2001) 5318 больных с РМЖ I или II стадии в соответствии с рандомизацией распределяли на получавших облучение всей молочной железы в суммарной дозе 50 Гр с использованием или без использования последующего подкрепляющего (boost) облучения “ложа” опухоли электронным пучком в дозе 16 Гр. Причем “чистые” края резекции должны быть подтверждены микроскопическим исследованием. Частота местных рецидивов за 5 лет (при медиане сроков наблюдения 5,1 года) равнялась 7,3% без подкрепляющего (boost) облучения “ложа” и 4,3% с подкрепляющим облучением. Когда этот результат проанализировали в зависимости от возраста, оказалось, что наибольшая польза от дополнительного облучения была у наиболее молодых больных, у которых частота рецидивов за 5 лет составила 19,5% без дополнительного облучения и 10,2% с дополнительным облучением ( $P = 0,002$ ). У больных в возрасте 65 лет и старше частота местных рецидивов была ниже, чем у молодых, и абсолютная выгода от дополнительного облучения была гораздо меньше: 4% с “подкреплением” против 2,5% без “подкрепления” ( $P = 0,14$ ).

Поскольку рецидивы по большей части возникают в месте локализации исходной опухоли, несколько исследователей недавно попытались выяснить, можно ли ограничить лучевую терапию в еще большей степени, т. е., только зоной сегментарной резекции. Уменьшение облучаемого объема молочной железы позволяет увеличить дозу одного сеанса облучения и тем самым сократить общее время лечения. Имеется множество теоретических оснований в пользу такого подхода, обозначенного как ускоренное частичное облучение молочной железы (УЧО). Ожидается, что УЧО будет способствовать увеличению частоты сохраненных операций на молочной железе (Athas, 2000; Hevert-Croteau, 1999; Du et al., 2002). Кроме того, проведением УЧО во время хирургической операции можно избежать потенциально губительной задержки лучевой терапии (Recht, 1999). Наконец, лечение меньшего объема должно снизить уровень облучения близко расположенных органов, таких как сердце и легкие, что может уменьшить частоту радиационных осложнений в них.

Тремя самыми распространенными методиками УЧО в США являются направленное внутритканевое, внутриполостное и внешнее облучение. За пределами США проделана значительная работа по облучению локального объема одной дозой во время операции. В университетском колледже (Лондон) тестируется вариант лучевой терапии с одной дозой низкоэнергетического рентгеновского облучения во время операции (Ving-Hung, 2004), а в Европейском институте онкологии проверяется методика ЭЛИОТ (интраоперационная электронная терапия) (Veronesi; 2003). При этом лучевая терапия во время операции позволяет точно нацелить излучение на нужный объем, но делает невозможным предварительное подробное патоморфологическое исследование (края, лимфоузлы и т. д.). Наибольшая длительность наблюдения в нескольких институтах достигнута для внутритканевой лучевой терапии в режиме УЧО, и при этом получены отличные 5-летние результаты (King, 2000; Arthur, 2003; Vicini, 2003; Wazer, 2002). Однако с другими вариантами УЧО столь длительного наблюдения пока еще нет. В Северной Америке спланировано большое рандомизированное испытание при поддержке NSABP и Группы онкологической радиотерапии (RT Oncology Group), в котором больных после органосохраняющих операций по рандомизации распределяют на обычное облучение всей молочной железы и на УЧО.

На 10-й конференции по стандартам лечения РМЖ (Сан-Галлен, 2007) были обсуждены некоторые вопросы лучевой терапии. Решено, что указания ASCO и EUSOMA могут быть использованы в качестве практических рекомендаций планирования послеоперационной лучевой терапии (Recht, 2001; Kurtz, 2002). Современные стандарты лучевой терапии предполагают использование СТ-сканирующего симулятора планирования лучевой терапии (особенно на левую половину грудной клетки) и применения техники «минимального лучевого воздействия» на сердце (Korreman, 2006). Наблюдалось полное согласие экспертов в отказе от лучевой терапии после мастэктомии у больных РМЖ без регионарных метастазов (pNO) с опухолями категории T1-T2. В то же время чуть более половины экспертов считают целесообразным проведение лучевого лечения при наличии 4-х и более пораженных лимфоузлов. Данные Оксфордской группы EBCTCG (Lancet, 2005) свидетельствуют о целесообразности лучевого лечения после мастэктомии и у женщин с 1-3 пораженными лимфоузлами. У больных с вовлеченными лимфатическими узлами рекомендуется включать в объем облучения грудную стенку и надключичную область. Эксперты согласились, что облучение подмышечной области следует избегать, если проведена полная подмышечная диссекция. Большинство экспертов предпочитают избегать проведения лучевой терапии (даже после органосохраняющих операций) у пожилых пациентов, которым планируется эндокринотерапия. Лишь несколько членов Панели экспертов полагают, что и пожилые больные должны следовать стандартам лучевой терапии, если она показана.

Многие другие “новации” лучевой терапии не были поддержаны экспертами: одновременная (сочетанная) химиолучевая терапия, “парциальная” лучевая терапия только ложа опухоли, укорочение продолжительности лучевой терапии с гипофракционированием. Не поддержано предложение отсрочки эндокринотерапии до окончания лучевой терапии (Goldhirsch et al., 2007).

Пожалуй, наиболее трудным вопросом при планировании современной адьювантной терапии является отбор пациентов с опухолями высоко или недостаточно эндокринночувствительными, которым кроме эндокринотерапии должна быть назначена и дополнительная химиотерапия. К признакам, свидетельствующим о сомнительной адекватности одной эндокринотерапии, относятся относительно низкая экспрессия стероидных гормонов, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, высокая степень злокачественности или высокий уровень “пролиферативных” маркеров, крупные размеры опухоли и обширная перитуморальная сосудистая инвазия. Предлагаемые молекулярно-генетические технологии (Oncotype DX™, MammaPrint™) для облегчения выбора терапии не были поддержаны экспертами из-за того, что пока нет убедительных сведений их вклада в планирование терапевтических подходов.

Считается приемлемым широкий спектр химиотерапевтических режимов, но с малым согласием по конкретному “фавориту”. Большинство экспертов поддерживает применение антрациклинов у всех пациентов, в том числе и при HER-положительных опухолях.

Панель экспертов считает целесообразным включать ДНК-повреждающие препараты у больных с “трижды негативными” опухолями (ЭР-, ПР-, HER2-) (James, 2007). Комбинации циклофосфида, 5-фторурацила и антрациклинов (CAF, CEF, FEC, FAC) пользуются широкой поддержкой Панели, так же как и комбинация антрациклинов и циклофосфида с последующим применением паклитаксела или доцетаксела. Лишь немногие члены Панели поддержали химиотерапию повышенной плотности (dose – dense), а высокодозную химиотерапию, требующую поддерживающего применения стволовых клеток периферической крови, категорически отвергли.

В целом Панель допускает применение “менее интенсивной” химиотерапии (4 курса по схеме AC или 6 курсов по схеме CMF) у больных с высоко эндокринночувствительными опухолями, но с высоким риском рецидива или у больных с недостаточно эндокринночувствительными опухолями и HER 2-негативным заболеванием. Другие такие режимы считаются подходящими для этой группы пациентов, включая схему CAF и комбинацию доцетаксела с AC (схема TAC).

Большинство членов Панели считает более короткую продолжительность химиотерапии (12 – 16 недель), подходящей для пожилых больных, а раннее начало такой терапии особенно важно для больных с рецептор-негативными опухолями (ЭР-/ПР-). При этом пожилым больным с достаточной ожидаемой продолжительностью жизни следует предлагать стандартную химиотерапию. Хотя

члены Панели высоко оценивают значение гематопоэтических факторов у больных с фебрильной нейтропенией, лишь немногие из них поддерживают их рутинное применение. Сообщается о повышенном риске острого лейкоза у пожилых пациентов, получавших гематопоэтические факторы (Hershman, 2007). Однако эти сведения получены не из рандомизированных испытаний, а в проспективных исследованиях таких осложнений не отмечено.

В 2007 г. онкологи имели две терапевтические мишени для целенаправленной (таргетной) терапии: рецепторы стероидных гормонов (ЭР/ПР) и HER 2. В планировании лечения риск рецидива заболевания играет второстепенную роль, хотя и величина риска должна учитываться у больных с эндокринночувствительными опухолями при определении показаний к дополнительной химиотерапии (до эндокринотерапии).

### Предоперационная системная терапия

Исходя из уже рутинного применения такого лечения при крупных опухолях, большинство членов Панели поддержали использование предоперационной системной терапии (включая химиотерапию и/или эндокринотерапию при ЭР+ опухолях) для улучшения хирургического лечения, в том числе органосохраняющего лечения РМЖ (Kaufmann, 2006; Semiglazov, 2007). Оценка величины ответа на неоадьювантное лечение может служить (по мнению некоторых членов Панели) основанием для назначения такого же лечения и в адьювантных режимах. Большинство членов Панели поддержали также включение трастузумаба в программы предоперационного лечения больных с HER 2–положительным РМЖ.

После неоадьювантной химиотерапии у 30–60% больных достигается полная клиническая ремиссия, разная по величине в зависимости от стадии РМЖ, схемы химиотерапии и используемых агентов. Поэтому в последние годы ставится вопрос о том, всегда ли необходимо хирургическое вмешательство перед проведением лучевой терапии.

В ряде нерандомизированных исследований больные с полной клинической ремиссией после неоадьювантной химиотерапии получали только лучевую терапию, не подвергаясь хирургическому вмешательству (Ring, 2003; Mauriac, 1999; Touboul, 1992; Ellis, 1998). Мета-анализ этих исследований показал схожую общую выживаемость у больных, получавших одну лучевую терапию, в сравнении с пациентами, подвергавшимися хирургическому лече-

нию. Однако часть этих исследований (Ring, 2003) пришлось приостановить из-за высокой частоты развития местных рецидивов (20–30%), в два раза превышающей частоту местнорецидивов после хирургического вмешательства (мастэктомия или органосохраняющая операция).

Достижение полного клинического ответа (сCR) не означает столь же полной морфологической эрадикации первичной опухоли и регионарных метастазов (pCR). Лишь в 25–35% случаев среди больных с полной клинической ремиссией наблюдается полный патоморфологический ответ, являющийся суррогатным индикатором благоприятного долгосрочного прогноза. К тому же не все больные с полным морфологическим регрессом после неоадьювантной химиотерапии не имеют впоследствии рецидива заболевания. Поэтому в настоящее время даже в случаях достижения полной клинической ремиссии нельзя ограничиться проведением одной лучевой терапии (без хирургического вмешательства). В то же время с появлением более чувствительных методов оценки степени регресса опухоли и более эффективных схем неоадьювантной системной терапии, включая таргетную терапию (трастузумаб, бевацизумаб) будет продолжен поиск тех групп пациентов, у которых хирургическое вмешательство может быть опущено в пользу одной лучевой терапии.

### Выводы

Послеоперационная лучевая терапия показана после выполнения мастэктомии больным высокого риска рецидива: наличие регионарных метастазов в 4–х и более лимфатических узлах, при опухолях T 2–3 и наличии метастазов в 1–3 лимфатических узлах.

Послеоперационная лучевая терапия показана всем больным РМЖ, подвергшимся органосохраняющим операциям, за исключением группы больных с особенно благоприятным прогнозом (pT 1c, pN 0, ЭР+/ПР+, EIC (–), HER2(–)).

Одновременное проведение лучевой терапии и химиотерапии не рекомендуется. Следует рекомендовать последовательное применение этих методов, причем, как правило, проведение химиотерапии должно предшествовать проведению лучевой терапии.

У больных РМЖ с полной клинической ремиссией после неоадьювантной системной терапии проведение одной лучевой терапии без хирургического вмешательства (как правило сегментарной резекции) не рекомендуется.

### Литература

1. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Нургазиев К.Ш. Обоснование стандартов лечения рака молочной железы // Алматы. – 2007. – 364 с.
2. Arthur D., Vicini F., Kuske R.R. et al. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society // Brachytherapy. 2003. – Vol. 2. – P.124-130.
3. Athas W.F., Adams–Cameron M., Hunt W.C. et al. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breastconserving surgery // J. Natl. Cancer. Inst. 2000. – Vol. 92. – P.269-271.
4. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P. et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation // N. Engl. J. Med. 2001. – Vol. 345. – P.1378-1387.

5. *Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price K.N. et al.* Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol.95. – P.1833-1846.
6. *Cuzick J, Powles T, Veronesi U. et al.* Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P.296-300.
7. *Du XL, Osborne C, Goodwin J.S.* Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P.4636-4642.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials // *Lancet* 2000. – Vol.335. – P.1757-1770.
9. *Ellis P, Smith I, Ashley S. et al.* Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer // *JCO.* – 1998. – Vol.16. – P.107-114.
10. *Fisher B, Anderson S, Bryant J. et al.* Twenty-year followup of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol.347. – P.1233.
11. *Fisher E, Anderson S, Tan-Chiu E. et al.* Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001. – Vol.91 (8 Suppl.). – P.1679-1687.
12. *Fisher B, Jeong J.H., Dignam J. et al.* Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P.971-977.
13. *Fyles A, McCready D, Manchul L. et al.* Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.351. – P.963-970.
14. *Goldhirsch A, Wood W, Gelber R.D., Coates A.S. et al.* Progress and promise: highlights on the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007 // *Ann. Jncol.* – 2007. – Vol.18. – P.1133-1134.
15. *Hershman D., Neugut A.I., Jacobson J.S. et al.* Acute myeloid leukemia of myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99(3). – P.196-205.
16. *Hevert-Croteau N, Brisson J, Latreille J. et al.* Compliance with consensus recommendation for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85. – P.1104-1113.
17. *Holli K, Saaristo R, Isola J. et al.* Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol.84. – P.164-169.
18. *Hughes K, Schnaper L, Berry D. et al.* Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.351. – P.971-977.
19. *James C.R., Quinn J.E., Mullan P.B. et al.* BRCA1, a Potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer // *Oncologist.* – 2007. – Vol.2. – P.142-150.
20. *Katz S.J., Lantz P.M., Janz N.K. et al.* Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.5526-5533.
21. *Kaufmann M, Hortobigyi G.N., Goldhirsch A. et al.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P.1940-1949.
22. *King T.A., Bolton J.S., Kuske R.R. et al.* Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer // *Am. J. Surg.* – 2000. – Vol.180. – P.299-304.
23. *Korreman S.S., Pedersen A.N., Aarup L.R. et al.* Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing-adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 65. – P.1375-1380.
24. *Kurtz J.* EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer // *Europ. J. Cancer.* – 2002. – Vol.38. – P.1961-1974.
25. *Mauriac L., MacGrogan G, Avril A. et al.* Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm : A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up // *Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS) // Ann.Oncol.* – 1999. – Vol.10. – P.47-52.
26. *Overgaard M., Jensen M., Overgaard J. et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish breast cancer cooperative DBCG 82c randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol.353. – P.1641-1648.
27. *Ragaz J., Jackson S.M., Le N. et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol.337. – P.956-962.
28. *Recht A., Gray R., Davidson N. et al.* Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the eastern cooperative oncology group // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.1689-1700.
29. *Recht A., Edge S.B., Splin L.J., Robinson P.S. et al.* Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology // *J. Clin. Oncology.* – 2001 – Vol.19. – P.1539-1569.
30. *Ring A., Webb A., Ashley S. et al.* Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? // *JCO.* – 2003. – Vol.21. – № 24. – P.4540-4545.

31. *Rutgers E.* Guidelines to assure quality in breast cancer // *EJSO*. – 2005. – Vol.31. – P.568-576.
32. *Rutgers EJ, Meijnen P, Bonnefoi H.* Clinical trials update of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group // *Breast. Cancer. Res.* – 2004. – Vol.6. – P.165-169.
33. *Sartor C, Peterson B, Woolf S. et al.* Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344 // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.30-40.
34. *Ving-Hung V, Verschraegen C.* Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2004. – Vol.96. – P.115-121.
35. *Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al.* Phase 2 Randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer*. – 2007. – Vol.110. – P.244-254.
36. *Touboul E, Lefranc J, Blondon J. et al.* Multidisciplinary treatment approach to locally advanced non-inflammatory breast cancer using chemotherapy and radiotherapy with or without surgery // *Radiother. Oncol.* – 1992. – Vol.25. – P.167-175.
37. *Veronesi U, Gatti G, Luini A. et al.* Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes // *Breast. J.* 2003. – Vol.9. – P.106-112.
38. *Vicini FA, Kestin L, Chen P. et al.* Limited-field radiation therapy in the management of early stage breast cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2003. – Vol.95. – P.1205-1210.
39. *Wallgren A, Bonetti M, Gelber R. et al.* International breast cancer study group trials I through VII. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from international breast cancer study group trials I through VII // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.1205-1213.
40. *Wazer D.E., Berle L, Grabam R. et al.* Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol.53. – P.889-897.