

Огляди літератури

УДК: 618.19-006.6-08-036.65-037

ЕВОЛЮЦІЯ ПОГЛЯДІВ НА ОСОБЛИВОСТІ І ЗНАЧЕННЯ МІСЦЕВИХ РЕЦИДИВІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ

Ю.Я. Присташ, Т.Г. Фецич, В.Р. Савран, В.В. Савран

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра онкології і медичної радіотерапії (зав. - проф. Т.Г. Фецич)

Реферат

Мета. Прослідити вплив ранньої діагностики, біологічних особливостей пухлинного процесу і характеру лікування на частоту виникнення локальних рецидивів. Дослідити вплив об'єму операції, вибору ад'ювантної терапії на вияви місцевих рецидивів раку молочної залози.

Матеріал і методи. Використано літературні джерела, які дозволяють прослідкувати історичний розвиток хірургії молочної залози, появу нових підходів щодо лікування раку молочної залози, їх обґрунтування і вибір оптимальної тактики лікування стосовно локо-регіонарного контролю хворих на рак молочної залози.

Результати і обговорення. Тривалість без рецидивного інтервалу залежить від адекватного ад'ювантного лікування хворої, зокрема - отримання відповідних доз променевої терапії, дотримання схем хіміотерапії. Також існує кореляційна залежність появи рецидивів із розміром первинної пухлини, кількістю уражених лімfovузлів, дотримання чистоти резекції країв рани. Оскільки локальний рецидив і віддалені метастази після мастектомії трапляються майже одночасно, малоймовірно, що вони є причиною один одного. Більш правдоподібно, що це вияв більш агресивної природи раку молочної залози.

Висновок. Завдяки післяопераційній променевій терапії абсолютне зменшення кількості рецидивів упродовж перших п'яти років після мастектомії супроводжується зменшенням 15-річної смертності хворих від раку молочної залози. Досягнення у діагностиці преінвазійного і початкових форм раку молочної залози (T1-2N0 M0), технічний прогрес у променевій терапії сприяли широкому зростанню частки органозберігаючих операцій. До мастектомії стали вдаватися лише у випадках місцево-поширеніх форм пухлинного процесу, як це було за часів Голстеда. Сьогодні у розпорядженні онкологів є достатньо ефективна нео- і ад'ювантна системна терапія і набагато безпечніші методи променевого лікування (прискорювачі, брахітерапія, 3D-конформна променева терапія). Це дозволяє поєднати місцевий контроль за пухлиною і покращити загальне і безрецидивне виживанням хворих.

Ключові слова: рак молочної залози, рецидив, мастектомія

Abstract

EVOLUTION OF THE FEATURES
AND SIGNIFICANCE OF LOCAL
RECURRENCE OF BREAST CANCER AFTER
MASTECTOMY

Yu.Ya. PRYSTASH, T.G. FETSYCH, V.R. SAVRAN,

V.V. SAVRAN

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To identify the impact of early diagnosis, tumor biological characteristics, and nature of treatment on the incidence of local recurrence, and to investigate the effect of adjuvant therapy on local recurrence of breast cancer.

Methods. A review of the literature was performed, which facilitated an understanding of the historical development of breast surgery and new approaches for the treatment of breast cancer and their rationale, as well as the choice of the optimal treatment strategy for loco-regional control in patients with breast cancer.

Results. Thanks to postoperative radiotherapy, there has been an absolute decrease in the number of recurrences during the first five years after mastectomy, accompanied by a decrease in 15-year mortality, in patients with breast cancer. Advances in the diagnosis of preinvasive and early forms of breast cancer (T1-2N0 M0), technical progress, and radiation therapy have contributed to the increase of wider organ preservation. Mastectomy is performed only in cases of locally common forms of tumor, as during the times of Halsted.

Conclusions. Today, oncologists have at their disposal quite effective neo-adjuvant systemic therapy and much safer methods of radiation therapy (accelerators, brachytherapy, 3D-conformal radiation therapy). This allows improved local tumor control and overall and disease-free survivals.

Key words: breast cancer, recurrence of breast cancer, mastectomy

Незалежно від локалізації злюкісних пухлин локально-регіонарні рецидиви (Рц) постійно супроводжують хірургічне лікування раку. Можна стверджувати, що саме вони сприяли удосконаленню техніки онкологічних операцій і формуванню принципів радикального хірургічного втручання - абластичне видалення ураженого органу разом із регіонарними лімфатичними вузлами у межах анатомічного фасціального футляря (М.М. Петров). Перед впровадженням у практику радикальної мастектомії ефективність хірургічного лікування хворих була дуже низькою - трирічне виживання становило всього 4,7%. Операцію було запропоновано для лікування місцево-поширеного раку молочної залози (РМ3).

Переважаючу кількість саме таких хворих тоді оперували у клініці Голстеда [31].

У 20-х роках минулого сторіччя найбільшим досвідом хірургічного лікування РМЗ володіла клініка братів Мейо (США) - від 1910 до 1923 рр. у ній провели 2083 радикальні операції (публікація Harrington (1929), цитовано за А.В. Мельниковим [7]. Починаючи від 1915 р. усі етапи радикальної мастектомії було стандартизовано, а віддалені результати операції стали "стационарними", тобто припинився вплив обсягу хірургічного втручання на його ефективність. Встановлено, що серед 1859 аналізованих хворих 39,9% оперованих померли від Рц і віддалених метастаз, а решта (60,1%) - тільки від гематогенних метастаз. Отож, тільки хірургічне лікування хворих, без променевого та медикаментного, на локальні і місцево-поширені форми РМЗ супроводжувалося значним відсотком місцевих Рц.

Низька частота інвазії пухлиною фасції, яка покривала великий грудний м'яз, відсутність у ній лімфатичних судин, переважне ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів I рівня, рідкість так званих "скачучих" (skip metastasis) метастазів у вузлах III рівня лімfovід-плину стали підставою для перегляду і зменшення обсягу класичної мастектомії за ранніх стадій РМЗ (T1-2 N0-1). Збереження великого грудного м'яза (операція за Пейті) не стало причиною по-гіршення безрецидивного і загального виживання хворих [14, 18, 20, 35], оскільки обсяг видалення паренхіми залози і регіонарних лімфатичних вузлів відповідав класичній мастектомії.

Після тотальної пахової лімфодисекції регіонарні Рц виникали рідко [30, 35, 40, 50]. Мастектомія за Мадденом створює загрозу зростання частоти регіонарних Рц, так як обсяг лімфодисекції обмежений I-II рівнями лімfovідплину [12, 13]. Джерела літератури і власний досвід проведення мастектомії за Мадденом (T1-3, N1-2) не підтвердили такої небезпеки [12-15, 21, 32, 50]. Аксиллярні Рц протягом п'яти років після лікування виникали у 1% хворих. Okрім цього, до уваги необхідно брати матеріали протоколу B-04 NSABBP, що не у всіх хворих, яких не піддано лімфодисекції і післяопераційній променевій терапії, наступить регіонарний Рц [24]. Одночасно з'ясовано, що лімфодисекцію, яку відкладено до моменту вияву клінічної семіотики регіонарного

рецидиву, немає негативного впливу на показники виживання хворих.

Новітні дослідження свідчать про недолільність регіонарної лімфодисекції за відсутності метастаз у сторожових лімфатичних вузлах [13, 15, 33] й у пацієнтів похилого віку за умови cN0 [33, 49].

Після skin-sparing mastectomy відсоток місцевих Рц подібний до хворих, у основі лікування яких є мастектомія. Окультні вогнища раку в ареолярно-сосковому комплексі виявляють досить часто - до 58% спостережень [21]. Наявність раку в ареолярному комплексі або у підлеглій тканині молочної залози за даними термінованого морфологічного дослідження є підставою утриматися від збереження ареоли і соска.

Сьогодні ранній РМЗ (Ca *in situ*, мікроінвазійний, pT1-T2 pN0 - N1) підлягає органозберігаючому лікуванню [47], загальна ефективність якого відповідає мастектомії [48]. Тому недоречно є рекомендація вдаватися у таких хворих до skin-sparing mastectomy і негайного протезування [8].

Однією із перших класифікацій Рц після мастектомії належить А.В. Мельникову (1931): імплантайїні, залишенні вогнища раку, нові вогнища у молочній залозі на ослабленому ґрунті [7]. Сучасне визначення Рц після хірургічного лікування РМЗ сформульовано значно пізніше [22, 45, 50]. Локальний Рц - це пухлинний процес, який виникає після радикальної операції у шкірі, тканинах грудної стінки на площі, обмеженій нижнім краєм ключиці, реберною дугою, серединною і задньою пахтовими лініями. Зазвичай, він є утвором, аналогічним за морфологічною будовою первинній пухлині [45].

Терміном "регіонарний рецидив" описують виникнення метастаз у регіонарних лімфатичних вузлах після попереднього лікування (хірургічного або комбінованого) незалежно від обсягу лімфодисекції (тотальна, I-II рівні, після біопсії сторожових лімfovузлів) [22, 45, 50]. Розрізняють наступні регіонарні Рц: аксилярні, підключичні, паастернальні. У окремих працях це поняття поширяють на надключичні лімфатичні вузли [36].

Після радикальної і модифікованих мастектомій локальні Рц виникають у різні терміни - від декількох місяців до десятків років [1, 4, 30, 31, 38, 50]. Для реальної оцінки частоти Рц необхід-

ним є тривале спостереження за хворими. За І-ІІА стадії їх частота упродовж п'яти років становила 5-10%, а через 10 р. вже сягала 25-30% [14]. Близько 3/4 локальних невдач настає під час перших п'яти років після лікування [23]. Час їх появи після хірургічного втручання має значний вплив на подальшу долю хворих. Якщо вони виникають до двох років після мастектомії, то це суттєво погіршує прогноз щодо тривалого виживання пацієнтів [30, 45, 50].

Походження локальних Рц є різним. У значному відсотку їх поява є результатом імплантатії ракових клітин у рані під час операції [4, 6, 7, 31]. Наявність злюкісних клітин у змивах з операційної рани виявлено у 19,6-41,5% спостережень [1, 2]. Забруднення операційних інструментів стрімко зростає під час виконання регіонарної лімфодисекції [2]. За умови відсутності ракових клітин у змивах з хірургічних інструментів Рц виникають значно рідше, ніж за їх наявності - 3% проти 37%. Ретельне дотримання правил абластики під час мастектомії не виключає виникнення місцевих Рц.

Безпосередньо у ділянці операційного рубця Рц спостерігають у 15-50% спостережень, що у два рази частіше за більш віддалені ділянки операційного поля на грудній стінці [26, 36]. Якщо край висічення шкіри під час операції був ближче за 3 см до пухлини - Рц виникають у 18,2-23,4% спостережень, особливо у хворих із низько диференційованим РМЗ (G 3-4) порівняно із високо диференційованим (0-11,1%) [30]. Враховуючи це принципову увагу приділяють максимально можливому видаленню шкіри [7, 19], особливо за макроскопової інфільтраційної форми росту пухлини або її безпосереднього простання (cT4). Пухлина приймається за центр, а розріз шкіри проводять за радіусом не менше як 5-7 см від її периферійного краю, а при деструкції шкіри (T4) ще даліше [7]. Ці ж вимоги залишаються актуальними й сьогодні [11]. Ймовірність виявлення ракових клітин по лінії пересічення шкіри позитивно корелює зі ступенем ураження регіонарних лімfovузлів.

Дослідження причин Рц пов'язано з вивченням особливостей внутрішньоорганного поширення раку в молочній залозі. Показано, що ріст пухлини проходить різними шляхами: за просвітом молочних проток, за лімфатичними

судинами паренхіми залози та вивідними лімфатичними судинами, лімфатичними і кровоносними судинами шкіри і підшкірної клітковини, периваскулярно та периневрально [9]. Найбільш важливим є поширення раку за просвітом молочних проток, т.зв. extensive intraductal component (EIC), вперше описаний S.J. Schnitt et al.(1984) [39]. За суттю це є продовження інвазійної пухлини у нормальній тканині молочної залози у вигляді протокового раку *in situ*. Таку ситуацію спостерігають у 25% й більше первинних інвазійних РМЗ. На препаратах після мастектомії відстань EIC від країв первинної пухлини може досягати від 2 до 6 см. У деяких випадках резидуальну пухлину в навколоишніх залишених тканинах виявлено у 59% спостережень [26]. За наявності EIC частота місцевих Рц у 2,8 рази більша - 16,1% проти 5,8% [26]. Високий ризик місцевих Рц виникає у випадку поєднання EIC із низьким ступенем диференціації первинної пухлини.

Місцеві Рц після мастектомії у 20-30% хворих одночасно супроводжується віддаленими метастазами [50]. За даними колишнього Інституту онкології АМН СРСР це відмічено у 63,3% спостережень [4, 16].

Із метою покращання безпосередніх і віддалених результатів мастектомії, перед операцією почали застосовувати ортовольтну рентгенотерапію. Значна кількість ускладнень з боку рани у післяопераційному періоді й відсутність даних про підвищення виживання хворих стали причиною відмови від застосування цього лікування. До післяопераційного опромінення довший час не вдавалися, оскільки дотримувалися погляду, що після радикальної мастектомії відсутній реальний об'єкт лікування. Введення в практику мегавольтних джерел випромінювання (50-60 роки минулого сторіччя) зумовило суттєве зменшення шкірних реакцій і дозволило застосувати значно більші дози на пухлину.

Мета променевого лікування перед мастектомією - зменшити відсоток локальних Рц (покращується абластичність хірургічного втручання, особливо при T3 або N1-2), а також перевести неоперативну пухлину в операційну. Завдяки променевій терапії перед операцією досягають зниження злюкісності біологічного потенціалу клітин пухлини. Тому їх імплантaciя у рані, проникнення у кровоносні та лімфатичні су-

дини під час операції стають менш небезпечними [5, 10, 30]. Можливим наслідком цього може бути зменшення віддаленого метастазування.

Мета променевої терапії після мастектомії - забезпечити подальший локальний контроль за процесом, що може позитивно вплинути на загальну ефективність лікування. Дослідження у цьому напрямку розпочато у 50-х роках минулого сторіччя [46]. Лише перед 1980 р. стало ясно, що променева терапія істотно зменшує ризик місцевих Рц упродовж перших п'яти років після операції. На противагу цьому ефект променевого лікування на довгострокове виживання хворих тривалий час залишався невизначеним.

У цьому аспекті дуже важливими є висновки, отримані на підставі двох мета-аналізів: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, які було опубліковано у 2005 р. (Оксфорд) [23] і, т.зв. Сіднейського мета-аналізу 2006 р. [28].

Висновки Оксфордського аналізу основани на підставі тривалого спостереження за пацієнтами (10-15 рр.) [23]. Встановлено, що ад'юvantна променева терапія скоротила на 17,1% локальні невдачі серед пацієнтів із метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах. Ця закономірність стосувалася осіб, які перенесли як мастектомії, так й органозберігаючі операції. Отож, основною метою мета-аналізу було встановлення взаємовідношення місцевого контролю за пухлиною і смертністю від РМЗ або інших причин. Показано, що рівень локально-регіонарних Рц упродовж перших п'яти років позитивно впливав на 15-річну смертність від раку молочної залози - вона зменшилася на 5,3%.

Згідно даних Сіднейського мета-аналізу (простежено 5-и 10-и річне виживання) після операційна променева терапія покращує віддалені результати тільки у тому випадку, якщо був дотриманий оптимальний план цього лікування [28]. Сьогодні коректними визначено наступні параметри ад'юvantної променевої терапії: а) за разової дози 2 Грея сумарна вогнищева доза на поле становить 45-60 Грей; б) опроміненню підлягають наступні поля - грудна стінка, ділянка колишніх пахвових регіонарних лімфатичних вузлів, надключична ділянка ± паастернальна.

Австралійські дослідники поділили хворих на три великі групи: а) ті, які після мастектомії отримали променеву терапію в оптимальному

варіанті; б) у яких разові і сумарні вогнищеві дози іонізуючого випромінювання занижені або надмірні; в) жінки, у яких порушено об'єм (поля) опромінення. У всіх зазначених підгрупах контрольні групи хворих не отримували променеву терапію. Встановлено, що у пацієнтів першої ад'юvantної групи спостереження (оптимальні параметри променевої терапії) десятирічне виживання зросло на 6,4% (відношення ризику смерті 0,78, 95% інтервал - 0,70-0,85, $p<0.001$). Для хворих із другої (неадекватні дози опромінення) і третьої лікувальних підгруп (порушення об'єму опромінення) не отримано покращення виживання і редукції смертності [28].

За ранніх форм РМЗ і мастектомії локальні Рц виникають рідко [35]. Тому відпадає необхідність усім цим хворим проводити променеву терапію після операції. Вона виникає за значних розмірів первинної пухлини (T3-4 проти T1-2) і її певних параметрів (G3-4 проти G1, V1 і L1 проти V0 і L0), кількості уражених регіонарних лімфатичних вузлів (pN1-2-3 проти pN0; pN2-3 проти pN1), виходу процесу за межі їх капсули, відсутності в пухлині гормональних рецепторів і гіперекспресії HER 2/neu рецептора [3, 17, 30, 38, 44, 50]. Усі перераховані фактори одночасно негативно впливають і на виживання хворих.

Відсутній консенсус щодо обов'язкового опромінення надключичних і паастернальних лімфатичних вузлів [27, 38]. За pN0 метастази у зазначених ділянках виявляють рідко - менше ніж у 5% спостережень. Клінічно Рц у паастернальних вузлах діагностують у 1-3% хворих [27, 38]. Їх предикторами є великі розміри первинної пухлини (T3) і наявність метастаз у пахвових лімфатичних вузлах, особливо множинних (?4). Вважають, що показанням до опромінення надключично-паастернальної ділянки є наявність аксилярних метастаз у 4 і більше лімфатичних вузлах, виявлення L1 і V1 [23, 38]. За такої ситуації опроміненню підлягає післяопераційний рубець і ділянка пахвових лімфатичних вузлів.

Відомо, що молодий вік хворої (< за 35 або 40 років) негативно впливає на віддалені результати лікування РМЗ [1, 4, 6, 7, 16]. У таких жінок перебіг хвороби агресивніший - майже усі особи віком 20-29 років помирають від наростання пухлинного процесу протягом перших двох років після лікування [16, 21, 50]. У молодих

хворих це стосується й частоти виявлення Рц, і не залежить від обсягу базового хірургічного втручання.

Існують клінічні ситуації, коли пухлина досягає значних розмірів (понад 5 см.), а метастази у регіонарних лімфатичних вузлах відсутні (pN0) [25, 42]. За умови наявності гормональних рецепторів, відсутності ампліфікації HER2/neu рецепторів, L1 і V1 прогноз щодо тривалого виживання більш сприятливий. Так, після мастектомії±адюvantна хіміотерапія за pT3 pN0 M0 та медіани спостереження 15,1 років локальні Рц зафіксовані у 8,6% хворих [42]. Значно частіше першою ознакою наростання хвороби є віддалені метастази - 23,6%. Саме вони - основна причина смерті хворих на РМЗ після хірургічного і променевого лікування [43, 50]. Протилежна ситуація виникає, коли за невеликих розмірів первинної пухлини (менше 1 см) діагностують численні регіонарні метастази (4 і більше), що свідчить про більш агресивний перебіг хвороби. У цьому випадку шанси хворої на тривале безрецидивне і загальне виживання є значно менші ніж при великих розмірах пухлини і поодиноких метастазах [42].

Виникнення Рц також залежить від того, чи у хворих вдавалися до ад'ювантного системного лікування [34, 37, 41, 42, 44, 50]. Частота ізольованих локально-регіонарних Рц упродовж 10-ти років після мастектомії і ад'ювантного лікування на підставі доксорубіцину у хворих з pN⁺ становила 12,2% [41]. Вона залежала від розмірів первинної пухлини й особливо від кількості метастазів у пахвових лімфатичних вузлах: за величини T≤2 см - 14,9% рецидивів, T 2,1 - 5,0 см - 21,3%, T>5 см - 24,6%, за pN 1-3 - 13%, pN 4-9 - 24,4%, pN≥10 лімfovузлах - 31,9%, відповідно. Значна кількість уражених регіонарних лімfovузлів корелює з ймовірністю виявлення ракових клітин по лінії резекції, а також з високим рівнем мітотичного індексу пухлини.

Ад'ювантна системна терапія зменшує кількість локальних невдач: хіміотерапія - до 5,6%, хіміотерапія+тамоксифен - 5,3%, тільки тамоксифен - 4,6% (різниця статистично не істотна - P=0,2). Якщо після операції хворі не отримували променевого і системного лікування, то частота Рц сягає 12,6% [41]. У групі канадських хворих, підданих хіміо-променевому ад'ювантному лікуванню (контроль - аналогічна системна терапія),

отримано покращення 20-річних результатів за такими параметрами як загальне виживання (47% проти 37%), так і виживання без локально-регіонарних Рц (74% проти 90%) [36].

Під впливом первинної (індукційної) терапії попередньо неопераційні пухлини можуть стати резекційними [29, 34]. Показано, що характер наступного лікування хворих (мастектомія проти тільки променевої терапії) суттєво не вплинув на особливості наростання пухлинного процесу і тривалість виживання хворих [43]. Результати рандомізованих досліджень свідчать про відсутність значної різниці у місцевому контролі після мастектомії залежно від часу проведення хіміотерапії - перед або після операції [29, 34]. Так, згідно даних протоколу B-18 NSABBProject, кількість місцевих Рц після первинної хіміотерапії становила 7,9%, після ад'ювантної - 5,8%. В обох ситуаціях (перед- і післяопераційна хіміотерапія) предиктором локальних невдач був молодий вік хворих (молодші за 50 років). У випадку первинної хіміотерапії частота Рц більша серед жінок у яких не отримано 100% регресії пухлини. Особливо це стосується осіб, у яких до початку медикаментного лікування первинні пухлини діагностовано як неопераційні, а після медикаментної індукції часткової регресії хворим проведено лампектомію (14,5% місцевих Рц).

Виникнення Рц асоціюється зі зростанням ризику появи віддалених метастазів [4, 19, 36]. Дослідники з Британської Колумбії (Канада) виникнення місцевого Рц вважають причиною віддалених метастазів [36]. Спеціалісти з відділу радіаційної онкології Варцбургського університету прийшли до висновку, що локально-регіонарний Рц після модифікованої мастектомії не завжди є ознакою системного лікування [49]. Вони виявили підгрупу хворих (солітарний Рц в грудній стінці або в пахвових лімфатичних вузлах у пацієнтів віком >50 років, тривалістю безрецидивного інтервалу >одного року, стадією pT1-2 pN0), у яких комбінації хірургічного видалення Рц з наступним мегавольтним опроміненням та системною терапією дає 100% п'ятирічне виживання і 69% - десятирічне. Оскільки локальний Рц і віддалені метастази після мастектомії трапляються майже одночасно, малоймовірно, що вони є причиною один одного. Більш правдоподібно що це вияв більш агресивної природи РМЗ [30].

Основна причина смерті хворих на місцево-поширений РМЗ (T3 і T4, N2-3) є віддалені метастази і їх поєднання з Рц [43]. На особливості наростання пухлинного процесу впливає характер лікування хворих. Якщо їх піддавати тільки променевому лікуванню, то у структурі невдач домінують локально-регіонарні Рц у поєднані з віддаленими метастазами. Їх загальний відсоток сягає понад 80%. У випадках комбінації променевої терапії і мастектомії відсоток Рц зменшується, але суттєво зростає частота віддалених метастаз, проте їх загальний рівень залишається по-переднім. Найкращий локально-регіонарний контроль за пухлиною упродовж 5-ти років забезпечує комбінація променевої терапії із системним лікуванням й операцією [43]. Частота Рц у хворих з Т3-4 залежить від супровідного регіонарного метастазування: за їх відсутності - 6,5%, за наявності - 26%. Відмічено, що на ефективність локального контролю у таких хворих впливає величина сумарної вогнищевої дози іонізуючого випромінювання. За дози 75-100 Грей місцевий контроль сягає 70-100%, але суттєво зростає частота променевих ускладнень з боку м'яких тканин, ребер, легень.

Опубліковані дані дозволяють прослідкувати вплив ранньої діагностики, біологічних особливостей пухлинного процесу і характеру лікування на частоту виникнення локальних Рц. Завдяки післяопераційній променевій терапії абсолютне зменшення кількості рецидивів упродовж перших п'яти років після мастектомії супроводжується зменшенням 15-річної смертності хворих від РМЗ [24, 29]. Досягнення у діагностиці преінвазійного і початкових форм РМЗ (T1-2N0 M0), технічний прогрес в променевій терапії сприяли широкому зростанню частки органозберігаючих операцій [13, 47, 48]. До мастектомії стали вдаватися лише у випадках місцево-поширеніх форм пухлинного процесу, як це було за часів Голстеда [21, 38, 50]. Сьогодні у розпорядженні онкологів є достатньо ефективна нео- і ад'юvantна системна терапія і набагато безпечніші методи променевого лікування (прискорювачі, брахітерапія, 3D-конформна променева терапія). Це дозволяє поєднати місцевий контроль за пухлиною і покращити загальне і безрецидивне виживанням хворих.

Література

- Bazhenova A.P., Ostrovtsiev L.D., Hahanashvily G. N., Breast cancer. - Moscow: Medicine, 1985. -272 P. Russian: (Баженова А. П., Островцев Л. Д., Хаханашвили Г. Н. Рак молочной железы. - М.: Медицина, 1985. -272 с.)
- Bilinsky B. T., Implant breast cancer recurrence gland's relationship and cancer cells in the wound with mastectomy:. Abstract. Dissertation candidate. Medical Science: Surgery / Lvov, 1963, 19 p. Russian: (Бильинский Б.Т. Имплантационные рецидивы рака молочной железы и их связь с раковыми клетками в ране при мастэктомии:. автореф. дис...канд...мед.наук: хирургия /Львов,1963, 19 с.)
- Bozhok F.F., Semiglazov V. F., Semiglazov V.V., and others. Prognostic factors in breast cancer // Clinical Oncology, 2005. 7 (1). , P.10-14. Russian: (Божок Ф. Ф., Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. и другие. Факторы прогноза при раке молочной железы // Клиническая онкология, 2005. -7(1).-С.10-14.)
- Dymarsky L.Y., Treatment recurrence and metastasis of breast cancer. L.: Medicine, 1965. -152p. Russian: (Дымарский Л. Ю. Лечение рецидивов и метастазов рака молочной железы. Л.: Медицина, 1965. -152 с.)
- Drizhak V. I., Dombrovich M. I. Breast cancer - Ternopil: Ukrmedkniga, 2005. -152p. Ukrainian: (Дрижак В. І., Домбрович М. І. Рак молочної залози. - Тернопіль: Укрмед-книга, 2005. -152 с.)
- Ibragimov E.I., Factors that affect development of breast cancer recurrence // Questions. Oncol., 1960. 6 (9). -P.58-65. Russian: (Ибрагимов Э. И. Факторы, влияющие на развитие рецидивов рака молочной железы // Вопр. онкол., 1960. -6(9). -С.58-65.)
- Melnikov A.V., Malignant tumors of the breast / In.: Clinic cancer: a guide for physicians. Ed. I. M. Lifshitz and A.B. Melnikov. Kharkov: DVOI Med. Publishers, 1931. , Vol.2, issue 2., P.201-208. Russian: (Мельников А.В. Злокачественные опухоли грудных желез / В кн.: Клиника злокачественных опухолей: руководство для врачей. Под ред. М. И Лифшица и А. В. Мельникова. Харьков: ДВОИ Мед. Изд-во, 1931. -т.2, вып.2. -С.201-208.)
- Myasoedov S.D., Oliynichenko G.P., Myasoedov D.V., and others. Effects of the evolution of surgical treatments for breast cancer on the volume of modern surgery // Art Treatment, 2008. -54 (8). -С. 71-72. Ukrainian: (Мясоедов С.Д., Олійніченко Г.П., Мясоедов Д.В. та інші. Вплив наслідків еволюції хірургічного методу лікування раку молочної залози на обсяг сучасних оперативних втручань // Мистецтво лікування, 2008. -54(8). -С. 71-72.)
- Neustadt E.L., Vorobieva O.A., Pathology breast cancer. SPB: Folyant-2003. -207p. Russian: (Нэйштад Э.Л., Воробьёва О.А. Патология молочной железы. СПБ: Фолиант-2003. -207 с.)
- Ponomarev I.M., Combined treatment with organ preserving operations early stage breast cancer: Abstract. Dissertation doctor medical. science: 14.01.07 - Oncology / Kharkiv medical academy of postgraduate education. , Kharkov, 2008. -48p. Ukrainian: (Пономарьов I. M. Комбіноване лікування при органозберігаючих операціях

- ранніх стадій раку грудної залози: автореф. дис.докт.мед. наук: 14.01.07 - онкологія / Харківська медична академія післядипломної освіти. -Харків, 2008. -48 с.)
11. Breast Cancer (Atlas) / E. M. Davydov and VP Letyagina. -M.: ABC Press, 2006. - 136 p. - 120 ill. Russian: (Рак молочної железы (атлас) / Под ред. М. И. Давыдова и В. П. Летягина. -М.: АБВ-пресс, 2006. - 136 с. - 120 ил.)
 12. Savran V.V. Radicalism surgical treatment of breast cancer: features surgical technique and prevention of complications avtorefer. degree candidate ..Mende. Science: 14.01.07 - Institute of Oncology AMS of Ukraine. - Kyiv, 2005. -19 p. Ukrainian:(Савран В. В. Радикалізм хірургічного лікування раку молочної залози:: особливості хірургічної техніки та профілактика ускладнень: авторефер. Дис. канд..менд. наук: 14.01.07 - Інститут онкології АМН України. - Київ, 2005. -19 с.) .
 13. Savran V. R, Savran V.V. Breast cancer stages I and II - operate with radical or rational // Lviv Medical Journal (AML), 2007. -13 (4). -p.108-122. Ukrainian:(Савран В. Р., Савран В. В. Рак молочної залози І та ІІ стадій - оперувати радикально чи раціонально //Львівський медичний часопис (AML), 2007. -13(4). -C.108-122.)
 14. Semiglazov V.F. Surgical treatment of breast cancer // Prakt. med. -2002. - 3 (1). -P.21-28. Russian: (Семиглазов В. Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы // Практ. мед. -2002. - 3(1). -C.21-28.)
 15. Semiglazov V.F Krivorotko P.V, Semiglazov V.V et al. Does the amount of axillary dissection on long-term outcomes of breast cancer // Materials III Congress of Oncologists CIS Minsk, 25-28 May 2004, Minsk: SLC "Tonpik", 2004. - Part 2. -P.72. Russian: (Семиглазов В. Ф., Криворотко П. В., Семиглазов В. В. И др. Влияет ли объём подмышечной диссекции на отдалённые результаты лечения рака молочной железы //Материалы III съезда онкологов СНГ: Минск, 25-28 мая 2004 г., Минск: ОДО "Тонпик", 2004. -Часть 2. -C.72.)
 16. Holdin S.A. Malignant tumors of the breast / In.: Malignant tumors: a clinical guide. Ed. N. Petrova and S. Holdina. Leningrad: GIML, 1962., V.2, p.1. , P.31-167. Russian:(Холдин С. А. Злокачественные опухоли молочной железы / В кн.: злокачественные опухоли: клиническое руководство. Под ред. Н. Н. Петрова и С. А. Холдина. Ленинград: ГИМЛ, 1962. -т.2, ч.1. -C.31-167)
 17. Schepotin I.B, Zотов А., Zaichuk B. et al. Risk factors for local recurrence of invasive breast cancer // Oncology, 2010. 12 (4). , p.347-50. Russian:(Щепотин И. Б., Зотов А. С., Заичук В. В и др. Факторы риска развития местных рецидивов инвазивного рака молочной железы // Онкология, 2010. -12(4). -C.347-50.)
 18. Schepotin I.B Motuzuk I.N, Sidorchuk O.I Smolanka I.I. The history of surgical treatment of patients with breast cancer // Clin. Oncol., 2012. 5 (1). -P. 54-9. Russian:(Щепотин И.Б., Мотузюк И.Н., Сидорчук О.И., Смоланка И.И. История хирургического лечения больных раком грудной железы // Клин. онкол., 2012. -5(1). -C. 54-9.)
 19. Auchincloss H. The nature of local recurrence following radical mastectomy // Cancer, 1958. -11. -P.611-619. (Приведено за С. А. Холдіним, 1962).
 20. Bijker N, Rutgers EJ, Peterse JL et al. Low risk of locoregional recurrence of primary breast carcinoma after treatment with a modification of the Halsted radical mastectomy and selective use of radiotherapy // Cancer. 1999. -85(8). -P.1773-81.
 21. Burstein H. J., Harris J. R., Morrow M. Malignant tumors of the breast. Local management of invasive cancer / In: Principles and Practice of Oncology. 8- ed., Ed.: V.T. de Vita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 2008. -P.11620-11625.
 - 22 . Cowen D., Houvenaeghel G., Jacquemier J. et al. Local recurrences after conservative treatment to breast cancer: risk factors and influence on survival // Cancer Radiother., 1998. -2(5). -P.460-8.
 23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and or differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366:2087-2106.
 24. Fisher B., Jong-Hyeon J., Anderson S. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation // N. Engl. J. Med., 2002. -347. -P. 567-575.
 25. Floyd S.R., Buchholz T.A., Haffty B.G. et al. Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2006. -66(2). P. 358-64.
 26. Fowble B., Freedman G. Cancer of the breast / In: Clinical Radiation Oncology: Indication, Techniques, and Results. Second ed., Ed. C. C. Wang. New York: Wiley-Liss Publ. 2000. -P.189-294.
 27. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000. -46(4). -P.805-14.
 28. Gebski V., Lagleva M., KeechA., Simes J., Langlands A. O. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective //J. Nat. Cancer Inst., 2006. -98(1). -P.26-38.
 29. Gonzalez-Angulo A. M., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N. Primary systemic therapy for operable breast cancer: present role and perspectives // In: Textbook of Breast Cancer: A clinical guide to the therapy.Third ed., Ed.: G. Bonadonna, G. N. Hortobagyi, P. Vagalussa. London and New York: Taylor & Francis Group, 2006. -P.177- 203.
 30. Goodson W. H. The incident and significance of local recurrence //In: Breast cancer: diagnosis & treatment / Ed. I. M. Ariel, J.B. New York: McGraw-Hill Book Com.,1987.- P.300-311.
 31. Holsted W. S. The results of radical operations for the care of the breast //Ann. Surg. - 1907, XLVI (1). -P. 1-19.
 32. Konkin D. E., Tyldesley S., Kennecke H. et al. Management and outcomes of isolated axillary node recurrence in breast cancer //Arch. Surg., 2006. -141(9). -P.867-72.
 33. Martelli G., Miceli R., Daidone M.G. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years

- of follow-up // Ann. Surg. Oncol., 2011.-18(1).-P.125-33
34. Mauri D., Pavlidis N. Ioannidis J.P. A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst., 2005. - 97. -P.188-94.
35. Perez C. A., Taylor M. F. Low risk of locoregional recurrence of primary breast carcinoma after treatment modification of the Halsted radical mastectomy and selective use of radiotherapy with a breast: stage Tis, T1 and T2 tumors // In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Third ed., Ed. C.A. Peres, L.W. Brady. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.-P.1269-1414.
36. Ragaz J., Olivotto I. A., Spinelli J. J. et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia Randomized Trial // J. Natl. Cancer Inst., 2005. -97. -P. 116-26.
37. Rangan AM, Ahern V, Yip D et al, Local recurrence after mastectomy and adjuvant CMF: implications for adjuvant radiotherapy. Aust N. Z. // J. Surg., 2000. - 70. -P.649-55.
38. Recht A. New issues in radiotherapy management // In: Textbook of Breast Cancer: A clinical guide to the therapy. Third ed., Ed.: G. Bonadonna, G. N. Hortobagyi, P. Vagalussa. London and New York: Taylor & Francis Group, 2006. -P.163 - 176.
39. Schnitt S.J., Connolly J. L., Harris J. R. et al. Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy // Cancer, 1984. -53. -P. 1049-57.
40. Siponen E.T., Vaalavirta L.A., Joensuu H., Leidenius M. H. Axillary and supraclavicular recurrences are rare after axillary lymph node dissection in breast cancer // World J. Surg., 2012. -36(2). -P.295-302.
41. Taghian A., Jeong J. H. , Mamounas E. et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials // J. Clin. Oncol., 2004. -22(21). -P. 4247-54.
42. Taghian A. G., Jeong J. H., Mamounas E. P. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials // J. Clin. Oncol., 2006. -24(24). -P. 3927- 32.
43. Taylor M. F., Perez C. A., Levitt S. M. Breast: Locally advanced (T3 and T4), inflammatory, and recurrent tumors // In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Third ed., Ed. C. A. Peres, L.W. Brady. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. -P.1415-1448.
44. Tendulkar R. D., Rehman S., Shukla M. E. et al. Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2012.-83(5).
45. Torsten U., Opri F., Moreno-Richter I., Weitzel H.K. Tumor properties of primary tumors and local recurrence of breast cancer // Zentralbl.Gynakol., 1993. -115(3). - 'P.99-104.
46. Tubiana M., Sarrazin D. The role of postoperative radiotherapy in breast cancer // Breast cancer: diagnosis & treatment / Ed. I. M. Ariel, J.B. New York: McGraw-Hill Book Com.,1987. -P.280-299.
47. Veronesi U, Zurrida S. Surgery of the breast: 100 years after Halsted // Chir. Ital.,1995. -47(4). -P.1-4
48. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani I. et al. Twenty-year follow-up of randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for breast cancer// New. Engl. J. Med. 2002. -347(16). -P.1227
49. Willner J, Kircuta IC, K?lbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997. -37(4). -P. 853-63.
50. Wood W. C., Muss H. B., Solin L. G., Olopade O. I. Malignant tumors of the breast: Local and regional recurrence / In: Principles and Practice of Oncology. 7- ed., Ed.:V.T. de Vita, T. S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 2005. -P.1467-69.