

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛОКАЛЬНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 618.19—006.6:616—036.65

Поступила 24.02.2009 г.



**И.В. Поддубная**, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии<sup>1</sup>;

**Д.В. Комов**, д.м.н., профессор, зав. отделением диагностики опухолей<sup>2</sup>;

**И.В. Колядина\***, врач-онколог<sup>2</sup>, аспирант кафедры онкологии<sup>1</sup>;

**Р.А. Керимов**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей<sup>2</sup>;

**Е.М. Рошин**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей<sup>2</sup>;

**Н.П. Макаренко**, к.м.н., доцент кафедры онкологии<sup>1</sup>;

**А.С. Ожерельев**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрава, Москва;

<sup>2</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

## English

### Modern view of the mammary gland cancer local recurrence problem

**I.V. Poddubnaya**, corresponding member of the RAMS, MD, professor, head of the oncologic chair<sup>1</sup>;

**D.V. Komov**, MD, professor, head of the tumor diagnosis department<sup>2</sup>;

**I.V. Kolyadina**, oncologist<sup>2</sup>, graduate student of the oncology chair<sup>1</sup>;

**R.A. Kerimov**, MD, the leading scientific worker of the tumor diagnosis department<sup>2</sup> ;

**E.M. Roshin**, MD, the leading scientific worker of the tumor diagnosis department<sup>2</sup>;

**N.P. Makarenko**, c.m.s., assistant professor of the oncology chair<sup>1</sup>;

**A.S. Ozhereliev**, MD, the leading scientific worker of the tumor diagnosis department<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian medical academy postgraduate education of the Ministry of public health, Moscow

<sup>2</sup> The N.N. Blokhin Russian oncologic centre of the Russian academy of medical sciences, Moscow

The notions of local, regional and locoregional recurrences of the mammary gland cancer are singled out in modern literature. A confusion of the recurrence notions leads to difficulties not only in detection of their appearance rate and a clinicomorphological characteristic, but in assessment of the disease treatment and prognosis possibilities. The world data of the recurrence appearance clinicomorphological risk factors such as a primary tumor size, the regional lymph node lesion, the patient age, a presence of multiple centers and peritumoral tumor invasion, a use of postoperative radial therapy and etc. is systematized in the review. The data of the tumor receptor status and genetic factor role in development of the mammary gland local recurrences is presented. A clinicomorphological characteristic of the local recurrences considering a localization, number of tumoral nodes, a tumor shift, a presence of calcinates and such complications as a tumor ulceration or decomposition, a germination of neighboring structures and infection is given. The different types of the local recurrence treatment (surgical, medicinal, radial method and their combinations) and a site of local recurrence in prognosis of disease in patients with a mammary gland cancer are studied.

**Key words:** mammary gland cancer, local recurrence.

\*Колядина Ирина Владимировна, тел. раб. 8(495) 324-19-24; e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Понятие «локальный рецидив» рака молочной железы формировалось в течение нескольких десятилетий. Еще Б.Т. Былинский (1964) и Л.Ю. Дымарский (1980) определили рецидив рака молочной железы как опухоль, возникшую после выполнения радикальной мастэктомии в месте операции и аналогичную по морфологической структуре удаленной [1, 2]. И.П. Качанов (1980) обозначил его как опухоль, возникающую на расстоянии не более 3 см от послеоперационного рубца [3]. U. Torsten (1993) и Cowen D (1998) ввели анатомическое определение локального рецидива как опухоли, аналогичной по гистологическому строению первичной, возникшей в области, отграниченной нижним краем ключицы, реберной дугой, срединной и задней подмышечной линиями [4]. В этой области следует выделять локальные, регионарные и локорегионарные рецидивы [5, 6]. Ранее регионарными рецидивами называли только рецидивы в аксиллярной области, в зоне лимфодиссекции — такие рецидивы считались следствием поражения лимфатических узлов, «забытых» при первичной лимфодиссекции [3]. Согласно 6-му международному изданию Классификации злокачественных опухолей [7], регионарными лимфатическими узлами для молочной железы являются: подмышечные (3 уровня: нижние, средние и апикальные), подключичные, надключичные и внутренние лимфатические узлы молочной железы на стороне поражения. В соответствии с современной классификацией в англоязычной литературе выделены локорегионарные рецидивы (локальный рецидив, ассоциированный с поражением регионарных лимфатических узлов): аксиллярные (axilla recurrence), подключичные (infraclavicular lymph nodes recurrence), рецидив в области надключичной ямки (supraclavicular fossa lymph nodes recurrence) и интрамаммарные рецидивы (internal mammary lymph nodes recurrence) [6, 8].

Внедрение в практику органосохраняющих операций (туморэктомии, лампэктомии, квадрантэктомии и др.) и отказ от стандартной аксиллярной лимфодиссекции в пользу биопсий «сигнальных» лимфатических узлов [9—12] создает определенные трудности с оценкой стадий как самой болезни, так и последующих ее рецидивов. Для патологоанатомической классификации поражения лимфатических узлов (pN) необходимо иссечение и исследование хотя бы нижних подмышечных лимфатических узлов (уровень 1) — в материале должно содержаться не менее 6 узлов. Если выполняется только сигнальная биопсия сторожевых лимфатических узлов без дополнительного исследования подмышечных лимфатических узлов, то ода кодируется как pNsn [7]. «Рецидивы» в аксиллярной области после выполнения сигнальной биопсии сомнительны, однако как в отечественной, так и в англоязычной литературе они трактуются именно как «рецидивы» (recurrence, relapse) [13—15].

Большинство авторов не относят локальные и локорегионарные рецидивы в разные группы

[16—20], подразумевая под понятием «местный» все рецидивы, возникшие в зоне операции [21—24]. Однако больные с локальными и локорегионарными рецидивами отличаются по течению болезни, возможностям лечения и прогнозу, что требует их выделения в отдельные группы. Локорегионарные рецидивы всегда ассоциированы с поражением регионарных лимфатических узлов (метастазами в регионарные лимфатические узлы), часто бывают некурабельными с хирургических позиций, нередко ассоциируются с низкой степенью дифференцировки опухоли, и, как следствие, отрицательно влияют на дальнейшую судьбу больных [8—25].

Локальный рецидив рака молочной железы — опухоль, возникающая после радикальной операции (мастэктомии или органосохраняющей), аналогичная по гистологической структуре первичной, на одноименной передней поверхности грудной клетки и не ассоциированная с поражением регионарных лимфатических узлов [1—3, 26].

### Факторы риска развития локального рецидива

В крупных рандомизированных исследованиях изучены такие факторы риска развития локального рецидива, как размер первичной опухоли, поражение аксиллярных лимфатических узлов, возраст больных, степень злокачественности опухоли, «чистота краев резекции», применение послеоперационной лучевой терапии и др. [27—31].

**Размер первичной опухоли** является независимым фактором прогноза у больных раком молочной железы [32—36]. Частота возникновения местных рецидивов зависит от размеров первичной опухоли [37, 38] и применения послеоперационной лучевой терапии [23, 39—44]. У пациенток, не получивших лучевую терапию, при размере опухоли T<sub>1</sub> частота развития местного рецидива после мастэктомии составляет, по данным разных авторов, от 14,9 до 16%, а при размере опухоли T<sub>2</sub> — уже от 21,3 до 30% [23, 45]. У больных, получивших лучевую терапию, частота развития местных рецидивов снижается, однако зависимость от размера первичной опухоли остается наглядной: при T<sub>1</sub> — 7—8%, при T<sub>2</sub> — 16% [23, 46]. После органосохраняющих операций частота рецидива составляет до 24% без лучевой терапии и 7—12% — с лучевой терапией [33]. Размеры опухоли более 5 см часто ассоциированы с «позитивными» краями резекции, что значительно увеличивает риск локальных рецидивов [20], причем до 80% таких рецидивов возникает в области грудной стенки [38, 47]. Однако и при карциноме in situ также описаны локальные рецидивы: В. Fisher с соавт. (исследование NSABP-B-17) отметил, что частота возникновения локальных рецидивов в течение 5 лет после операции составляет 20,9% у больных с карциномой in situ, которым выполнена только органосохраняющая операция (391 пациентка), и 10,4% — при применении послеопе-

рациональной лучевой терапии (399 пациенток) [48].

**Поражение аксиллярных лимфатических узлов** приводит к худшим показателям локального контроля [34, 44, 49, 50]. В современной литературе встречается термин «nodal rasion», означающий соотношение числа пораженных лимфатических узлов к общему числу удаленных [51]. Авторы считают, что именно этот показатель имеет большую прогностическую значимость для локорегионарного контроля.

Около 30% больных с пораженными лимфатическими узлами имеют опухолевую инвазию капсулы лимфатического узла (ECE-компонент) [52—55]. В исследовании IBCSGT VI, 2005 [24] изучено значение ECE-компонента у 1475 женщин с поражением регионарных лимфоузлов, перенесших мастэктомию. Медиана наблюдения за больными составила 10 лет. ECE-компонент встретился гораздо чаще, чем описан в литературе — у 49,5% больных. При выполнении мастэктомии без лучевого лечения этот показатель является независимым неблагоприятным прогностическим фактором локального контроля [44]: без ECE-компонента частота изолированных местных рецидивов составила 19%, с ним — 27% [24]. Причем не всегда в гистологически «чистых» лимфатических узлах отсутствуют опухолевые клетки: М. Norikazu и соавт. [56] исследовали с помощью PCR-реакции «чистые» по данным рутинного гистологического исследования регионарные лимфоузлы у 129 больных. У 31% обнаружены микрометастазы в них; показатели выживаемости и локального контроля у этих больных на 30% ниже, чем у пациенток без микрометастазов.

**Распространение клеток рака за пределы основного опухолевого узла** может быть по прилежащим протокам и долькам (внутрипротоковый компонент), а также по кровеносным и лимфатическим сосудам (лимфоваскулярная инвазия). При внутрипротоковом раке и раке с преобладанием внутрипротокового компонента часто отмечается поражение молочной железы далеко за пределами основного узла и неполное удаление комплексов рака является основой для развития рецидива: 5-летняя частота локальных рецидивов в оставшейся молочной железе при наличии внутрипротокового компонента увеличивается на 15% [57]. Кроме того, наличие внутрипротокового компонента часто ассоциировано с низкой степенью дифференцировки и большим размером первичной опухоли, что также способствует возникновению локальных рецидивов [58].

Распространение опухоли по лимфатическим щелям (лимфоваскулярная инвазия, lymphovascular emboli or invasion — LVI) часто сочетается с метастазами в лимфатических узлах [59, 60] и является неблагоприятным фактором риска появления не только локальных рецидивов, но и отдаленных метастазов [34, 49]. Среди 763 пациенток с раком молочной железы  $pT_{1-2}N_0$ , перенесших мастэктомию и химиотерапию без лучевого лечения, в 27,5%

случаев обнаружена LVI; при сочетании LVI с одним из факторов (пременопаузальный возраст, III степень злокачественности опухоли, отрицательный рецепторный статус) 7-летняя частота местных рецидивов составила 20%, при отсутствии LVI — от 3 до 5% [61].

**Края резекции (margin status).** Обнаружение опухолевых клеток в крае резекции по существу является показателем нерадикально выполненной операции. Это необходимо учитывать при планировании дальнейшей лечебной тактики этих больных [62—65]. Даже при карциноме *in situ*, если расстояние от опухоли до края резекции составляет менее 1 см, частота локальных рецидивов возрастает в 4 раза (составляя около 10,5%), применение лучевой терапии может сократить их число только в 2 раза [48, 66, 67].

Anderson Cancer Center, Houston, USA [68] внедрил в практику метод изучения краев резекции во время органосохраняющей операции: выполняется морфологическое исследование биопсии краев остаточной полости; при выявлении клеток рака выполняется повторная резекция и используется лучевая терапия в послеоперационном периоде. Центр отмечает высокие показатели локального контроля у этой группы больных.

У больных с размером опухоли  $T_2$ , наличием LVI, без применения лучевой терапии риск локальных рецидивов увеличивается до 40,6%, если край опухоли находится на расстоянии 2 см от края резекции [18].

Однако другие авторы считают, что край резекции менее 2 см не является риском развития локального рецидива, если применялась послеоперационная лучевая терапия [69].

**Степень дифференцировки опухоли.** Различают 3 степени злокачественности опухоли [70, 71]: высокодифференцированный, умереннодифференцированный и низкодифференцированный рак. Большинство раков молочной железы являются умереннодифференцированными. Отмечено, что при III степени злокачественности опухоли частота местных рецидивов составляет 12,1%, а при сочетании III степени злокачественности и LVI частота рецидивов увеличивается до 21,2% (больные после мастэктомии без лучевого лечения) [72]. Со степенью дифференцировки опухоли четко коррелирует показатель пролиферативной активности Ki 67, который отражает величину пролиферативного пула [32, 73]. Проллиферативный пул фактически определяет скорость роста рака молочной железы: как первичной опухоли, так и локального рецидива.

По скорости роста опухоли молочной железы делятся на 3 группы [74, 75]: опухоли со сроком удвоения менее 30 дней (20% всех случаев рака молочной железы), в этом случае локальные рецидивы появляются в сроки менее 1 года после лечения первичной опухоли; опухоли с временем удвоения 30—100 дней (около 60% опухолей) и медленно растущие опухоли с временем удвоения более 110 дней (20%

опухолей), в этом случае локальные рецидивы возникают через 2 года и более после операции.

У больных с низкодифференцированными опухолями с высоким индексом митотической активности (MAI) и показателем пролиферативной активности Ki 67 повышен риск возникновения не только «ранних» локальных рецидивов, но и отдаленных метастазов [76—78].

**Возраст больных и менструальный статус.** По данным различных авторов, возраст 35—40 лет является «критическим» для отнесения больных в группу риска возникновения локального рецидива [79—84]. Рак молочной железы у больных моложе 35 лет имеет более агрессивное течение. Такие факторы прогноза, как: размер опухоли более 2 см, поражение аксиллярных лимфатических узлов, высокая экспрессия HER-2/neu, отрицательный статус рецепторов стероидных гормонов, высокая степень злокачественности и митотической активности опухоли, мутация гена p53 чаще встречаются у пациенток молодого возраста. Это определяет у них более высокую частоту (до 23%) локальных рецидивов и более высокий риск отдаленного метастазирования [81, 82, 84].

Часть авторов считают, что при использовании у молодых пациенток химиотерапии показатели общей и безрецидивной выживаемости не отличаются от таковых у пациенток более старшего возраста [85].

### Статус рецепторов стероидных гормонов опухоли

Прогностическая роль статуса рецепторов стероидных гормонов достаточно известна [86, 87]. Рецепторы стероидных гормонов, открытые в 1962 г. Jensen и Jacobsen на поверхности клеток-мишеней [88], представляют собой белки, специфически и избирательно связывающие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие их биологические эффекты [40, 88]. Существует 2 типа эстрогеновых рецепторов (РЭ:  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы). Эти рецепторы выполняют разные функции и по-разному взаимодействуют с эстрогенами [88]. Совместная экспрессия двух видов рецепторов определяется в большинстве опухолей молочной железы, однако только повышенная экспрессия  $\alpha$ -рецепторов коррелирует с повышенной экспрессией рецепторов прогестерона (РП) и другими маркерами лучшего прогноза (диплоидия, меньший размер опухоли, меньшее количество клеток в S-фазе). Напротив, повышенная экспрессия  $\beta$ -рецепторов коррелирует с неблагоприятным прогнозом [89]. В настоящее время известно, что существует и 2 вида РП:  $\alpha$  и  $\beta$ .

Гормоназависимые опухоли молочной железы, содержащие рецепторы стероидных гормонов (эстрогена или прогестерона), имеют более благоприятное течение, они потенциально чувствительны к лечебным мероприятиям, направленным на удаление источника эстрогенов из организма или на проти-

водействие их эффектам (овариэктомия, использование антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы) [90—92]. Если опухоль содержит только РЭ, вероятность ответа на эндокринотерапию составляет около 50%, если содержит РЭ и РП, вероятность ответа повышается до 60—70%, тогда как при отсутствии РЭ в злокачественных опухолях молочной железы положительный эффект гормонотерапии отмечается лишь у 5—10% больных. Около 30% больных с неизвестным рецепторным статусом также отвечают на гормональные воздействия [88, 93].

Прогностическая роль рецепторов стероидных гормонов в риске развития рецидивов изучалась в 2 крупных исследованиях [87]: исследование PP (3739 женщин с раком молочной железы без системного лечения и 1688 женщин, получавших адъювантную гормонотерапию) и исследование SPOR (10444 больных, получавших адъювантную гормонотерапию). По результатам исследования риск рецидива у больных с РЭ(+), РП(-) оказался на 25% меньше, а у больных с РЭ(+), РП(+) — на 53% меньше, чем у больных из группы с РЭ(-), РП(-). Авторами сделан вывод о независимом прогностическом значении РП.

В последние годы появились интересные сообщения о том, что РЭ(+)-опухоли также имеют агрессивный потенциал, однако он развивается медленнее и проявляется в среднем через 8,5 лет после появления первых признаков болезни (в отличие от РЭ(-)-опухолей, при которых риск смерти от прогрессирования достигает максимума через 3 года [94].

Отрицательный статус рецепторов стероидных гормонов описан как независимый фактор риска появления локальных рецидивов [95].

Ген HER-2 (известный также как ErbB-2/HER-2/neu) расположен на хромосоме 17q21. Продуктом гена является трансмембранный гликопротеин HER-2/neu, представитель семейства эпидермального фактора роста. Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (HER или EGFR) представлено 4 членами: HER1, HER2, HER3, HER4, которые по своей структуре относятся к трансмембранным рецепторам, состоящим из внеклеточного домена, трансмембранной части и внутриклеточного домена с тирозинкиназной активностью. Рецепторы семейства HER участвуют в регуляции апоптоза, миграции, роста, дифференцировки и адгезии клеток. Гиперэкспрессия HER-2 выявляется в 25—30% случаев рака молочной железы [96], является прямым результатом амплификации гена ErbB2. Больные раком с гиперэкспрессией HER-2 обычно имеют большие размеры опухоли, поражение аксиллярных лимфатических узлов (в 60,8% случаев), высокую степень злокачественности опухоли, отрицательный статус рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли (60,7%), инфильтративный протоковый тип рака (87%). Также отмечена низкая чувствительность HER-2-положительных опухолей к цитостатической терапии (химиотерапия, эндокринотерапия).

HER-2-положительные опухоли имеют более агрессивное течение [97, 98] и резистентны к проводимой лекарственной терапии, и, как следствие, показатели 5-летней выживаемости у пациенток с II—III стадией с гиперэкспрессией HER-2 уменьшаются в 2 раза (по сравнению с больными без гиперэкспрессии), а показатели 10-летней выживаемости уменьшаются в 3 раза [99—101]. Гиперэкспрессия HER-2 способствует возникновению «ранних» рецидивов [102], повышает риск отдаленных метастазов [103, 104], риск смерти от прогрессирования заболевания [102, 105, 106].

В последнее время в литературе появились исследования течения болезни у больных с «тройным негативным статусом» — сочетание РЭ(-), РП(-) и HER-2/neu(-) [107—109]. «Тройной рецепторотрицательный статус» встречается в 11,2% случаев рака молочной железы и способствует раннему прогрессированию болезни [107]. В исследовании В.Г. Haffty [17] отмечен низкий уровень локального контроля и худший прогноз этих больных (117 пациенток с «тройным отрицательным рецепторным статусом», получивших послеоперационную лучевую терапию). Тройной негативный статус чаще встречается у молодых пациенток и ассоциируется с худшими показателями локального контроля [110].

Другие авторы не отмечают более высокой частоты локальных рецидивов при тройном негативном статусе, но подчеркивают высокую частоту отдаленного метастазирования [107, 108].

**Генетические факторы риска развития локальных рецидивов.** Впервые роль наследственных факторов в развитии рака молочной железы упоминается в 1866 г. **Paul Broca**. Автор проанализировал причины смерти 38 членов семьи больной раком молочной железы в 5 поколениях и выявил, что 10 из 24 женщин в семье умерли от рака молочной железы. В настоящее время известно, что мутации 374 генов ассоциированы с возникновением рака молочной железы [111—116]. Наиболее известны из них: **BRCA 1/2, p53, ATM, PTEN, MSH6, MLH1, C-мус, СНЕК 2** и др. [19, 117—121].

Мутации гена p53, регулирующего апоптоз, встречаются в 30—50% опухолей молочной железы. Среди пациенток с локальными рецидивами частота мутаций гена p53 составила 26% (пациентки T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>-стадии, получившие органосохраняющее лечение и послеоперационную лучевую терапию). Мутации гена p53 коррелируют с «ранним» сроком наступления рецидива, РЭ(-)-статусом опухоли (93% больных), РП(-)-статусом (79% больных). 10-летняя выживаемость среди пациенток с локальными рецидивами при наличии мутации гена p53 составляет 48%, среди пациенток без мутации — 67% [122].

Гены **BRCA 1** и **BRCA 2**, выделенные в 1994—1995 гг., являются супрессорами клеточной пролиферации, инактивация обоих аллелей которых приводит к неконтролируемому делению и возникновению злокачественной опухоли [123—126]. У носителей

мутаций генов **BRCA 1/2** риск возникновения рака молочной железы к 50 годам составляет 33—50%, а к 70 годам — 55—85% [127, 128]. Мутации **BRCA 1/2** встречаются в 21% случаев «семейного» рака молочной железы [129] и могут являться причиной не только возникновения билатерального рака, но и развития локального рецидива в оставшейся части молочной железы [130, 131]. Среди пациенток с мутациями **BRCA 1/2** частота локальных рецидивов выше (21,8%), чем в группе «спорадического» рака (12,1%), причем большинство рецидивов **BRCA**-ассоциированного рака возникает в ранние сроки после операции [132, 133]. Интересно, что **BRCA 1**-ассоциированный рак в 80% случаев имеет базально-клеточный фенотип, ассоциированный с худшими показателями прогноза (высокой степенью пролиферации, отсутствием рецепторов эстрогена, прогестерона и экспрессии **HER-2/neu**, в 60% опухолей выявлена гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста — **EGFR**). Большая часть **BRCA 2**-опухолей имеют люминальный подтип: высокие показатели рецепторов эстрогенов и прогестерона, отсутствие экспрессии **HER-2**, I—II степень злокачественности и хорошие прогностические показатели [114]. Несмотря на это различия в показателях общей выживаемости среди носителей мутаций **BRCA 1/2** и пациенток без мутаций не отмечено [29, 133].

Некоторые авторы не отмечают корреляции генетических мутаций и более высокой частоты локальных рецидивов, однако указывают, что комбинация отрицательного рецепторного статуса (РЭ, РП и **HER-2/neu**), мутации гена **p53** и высокой степени злокачественности опухоли встречается достоверно чаще в **BRCA 1/2**-ассоциированных опухолях [134, 135].

Интересны результаты исследования 11 институтов США, в котором участвовало 160 больных раком молочной железы, **BRCA 1/2**-ассоциированного, со стадией болезни T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, получивших органосохраняющее лечение и послеоперационную лучевую терапию, части больным выполнена двусторонняя овариэктомия в плане комплексного лечения рака молочной железы. Мутации **BRCA 1** встретились чаще (76,8%), чем мутации **BRCA 2** (23,2%). Если пациенткам — носителям мутаций выполнялась овариэктомия, показатели общей выживаемости и локального контроля у них не отличались от таковых в группе «спорадического» рака, у пациенток, которым овариэктомия не выполнялась, частота локальных рецидивов рака молочной железы была достоверно выше среди носителей мутантных генов. Авторы сделали вывод о необходимости выполнения профилактической мастэктомии и двусторонней овариэктомии в сочетании с приемом тамоксифена для снижения риска развития локального рецидива и билатерального рака молочной железы [136].

Среди других мутаций изучены мутации гена **СНЕК 2** (cell-cycle checkpoint kinase), которые встречаются при раке молочной железы и раке проста-

ты. Частота появления локальных рецидивов у носителей мутаций выше (12%), чем у пациенток без мутаций (8%), а частота отдаленного метастазирования у них достигает 32% (у пациенток без мутаций — 15%) [137, 138]. Амплификация гена **C-myc** у пациенток с отсутствием поражения лимфатических узлов является независимым прогностическим фактором появления ранних рецидивов [139], экспрессия COX-2 (cycloxygenase-2) четко ассоциирует с риском возникновения локальных рецидивов (67% при наличии экспрессии и 24% — без нее). Экспрессия гена **Bcl 2** коррелирует с повышенным риском развития локальных рецидивов (в исследовании вошли 504 пациентки с ранними стадиями рака молочной железы, имеющие в 28% случаев экспрессию **Bcl 2** [140]).

### Сроки наступления локального рецидива

Около 75% всех локальных рецидивов возникают в первые 5 лет после перенесенной операции [141], хотя в литературе описаны уникальные случаи возникновения локальных рецидивов в области грудной стенки у пациенток, перенесших мастэктомию: у 77-летней пациентки спустя 23 года [142] и у 90-летней женщины спустя 40 лет после перенесенной операции [143]. Только благодаря уровню современного морфологического исследования удалось доказать именно локальный рецидив первичной опухоли у данных больных.

Срок наступления рецидива может характеризовать биологическое поведение самой опухоли: при медленно растущих опухолях он составляет более 2 лет, при быстрорастущих — менее года [74].

По сроку наступления различают «ранние» и «поздние» рецидивы. Понятие «ранний» рецидив различно у разных авторов (от 2 до 4 лет после операции) [4, 105, 144]; «ранние» рецидивы ассоциированы с повышенным риском отдаленного метастазирования и смерти от прогрессирования болезни [145, 146]. Отмечены разные показатели общей выживаемости среди пациенток с «ранними» и «поздними» рецидивами [147, 148, см. также таблицу].

Авторы отмечают, что срок возникновения рецидива коррелирует с такими факторами, как пременопаузальный статус, размер опухоли более 2 см,

степень злокачественности опухоли, наличие LVI, отрицательный статус РЭ и мультицентричность опухоли [4, 26, 151]. Кроме того, показана корреляция «раннего» срока наступления рецидива с поражением аксиллярных лимфоузлов [152, 153], а также с низкой степенью дифференцировки и РЭ(-) статусом первичной опухоли [144], что определяет худший прогноз этих больных.

«Ранние» рецидивы после операции у больных раком молочной железы представляют особый клинический интерес. С одной стороны, такие рецидивы после радикальных операций всегда сомнительны в отношении радикальности выполненного хирургического вмешательства. С другой стороны, возникновение рецидива в «ранние» сроки после операции на фоне проводимой адъювантной терапии может являться показателем устойчивости опухолевых клеток к проводимому лекарственному и лучевому лечению [46], что требует пересмотра режимов стандартной терапии и выработки индивидуального, нередко нестандартного лечебного подхода к больным.

### Клинико-морфологическая характеристика локальных рецидивов

Локальные рецидивы рака молочной железы варьируемы по клиническим и рентгенологическим проявлениям: локализации, количеству опухолевых узлов, наличию кальцинатов, смещаемости опухоли, наличию инфильтрации прилежащих тканей, наличию осложнений (изъязвление или распад опухоли, прорастание соседних структур, присоединение инфекции) [5, 26, 41]. Т. Hanagiri и соавт. [154] описали 8 больных с изолированными локальными рецидивами, сопровождающимися распадом опухоли и образованием обширных язвенных дефектов грудной стенки, причем размер дефектов составлял от 4,5 до 18 см. Больные были успешно оперированы, 7 из 8 пациенток прожили без признаков прогрессирования болезни 3 года.

Локальный рецидив может состоять из одиночного узла или быть множественным, причем в последнем случае, как правило, сочетается с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и быстро приводит к диссеминации опухоле-

### Показатели общей выживаемости у больных с «ранними» и «поздними» локальными рецидивами рака молочной железы

Автор	Число больных	Срок возникновения локальных рецидивов рака молочной железы после операции, мес		Общая выживаемость больных, %	
		«ранний» рецидив	«поздний» рецидив	с «ранним» рецидивом	с «поздним» рецидивом
A. Courdi [57]	180	До 36	Позже 60	55,8*	79,5%*
J. Fodor [149]	68	До 24	Позже 24	25***	72***
A. Neri [150]	46	До 24	Позже 24	10**	87,5**

\* — 5-летняя выживаемость; \*\* — 10-летняя выживаемость; \*\*\* — 15-летняя выживаемость больных.

вого процесса [26]. В 9,3% случаев у больных с локальными рецидивами встречаются внутрикожные отсеви опухоли, которые возникают вследствие распространения опухолевых клеток из рецидивной опухоли по лимфатическим сосудам кожи (раковый лимфангоит), что значительно ухудшает прогноз этих больных [155]. Интересно, что пациентки, у которых отсутствуют клинические признаки и локальный рецидив выявлен лишь при рентгенологическом исследовании, имеют значительно лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентками, у которых локальный рецидив имеет клиническую манифестацию, в последнем случае показатели летальности увеличиваются до 28% [156].

По локализации различают следующие виды локальных рецидивов [5, 26, 157]: в оставшейся части молочной железы после органосохраняющих операций (*ipsilateral breast tumor recurrence*); в области послеоперационного рубца (*surgical scar*) после операции любого объема (мастэктомии или органосохраняющей); в мягких тканях грудной стенки вне рубца (в пределах указанной выше анатомической области) после радикальных мастэктомий (*chest wall breast recurrence*) [105, 158].

С патоморфологических позиций возникновение локального рецидива в области послеоперационного рубца и мягких тканей грудной стенки после радикальной мастэктомии носит метастатический характер, так как рецидивная опухоль возникает вне ткани молочной железы. Причинами возникновения таких рецидивов могут быть: имплантационное рассеивание опухолевых клеток при удалении первичной опухоли, а также распространение опухолевых клеток по анастомозам между глубоким лимфатическим сплетением и кожными лимфатическими сосудами [3, 26, 155]. Локальные рецидивы после органосохраняющих операций по происхождению могут быть первично-множественным раком, внутриорганными метастазами и продолженным ростом первичной опухоли.

Морфологическая диагностика метастатической природы опухоли возможна лишь в части случаев, когда отсутствует основной опухолевый узел и имеются лишь раковые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах на фоне неизменной ткани молочной железы или в участках фиброзно-кистозной мастопатии без атипической пролиферации эпителия, без фокусов рака *in situ* [155]. **Критериями** первично-множественного рака ипсилатеральной молочной железы являются различия в гистологических типах рака первичной и рецидивной опухоли, а также наличие местной гиперплазии эпителия или рака *in situ*. **Различия гистологического строения** опухолей имеют относительное значение; при полиморфизме первичной опухоли и рецидивы, и метастазы могут отличаться по строению от первичной опухоли. Рак *in situ* по периферии инвазивного рака является важным отличительным признаком и свидетельствует о продолжающемся росте опухоли. С позиций учения об опухолевом поле опу-

холевая трансформация сочетается с опухолевой пролиферацией и продолжается до тех пор, пока резервы опухолевого поля не окажутся исчерпанными. Лишь после этого опухоль начинает расти только «сама из себя», путем опухолевой пролиферации. В метастазах опухолевое поле отсутствует. Поэтому наличие *in situ* изменений по периферии опухоли является важным признаком первичности процесса, а возникновение локальных рецидивов из зачатков рака *in situ* является по происхождению первично-множественным раком [155].

Одни авторы именуют все опухоли, возникшие в оставшейся части молочной железы после органосохраняющего лечения, локальными рецидивами, даже если локализация первичной и рецидивной опухолей не совпадает [41]. Другие авторы делят больных на группы истинных локальных рецидивов (*true local recurrence*) и вновь возникших опухолей (*new primary tumors*). **Истинный локальный рецидив** возникает на расстоянии не более 3 см от ложа удаленной опухоли, а все остальные локализации являются вновь возникшими опухолями. Авторы считают, что срок возникновения новых опухолей дольше, чем срок возникновения рецидивов, а показатели 10-летней выживаемости в группе с вновь возникшими опухолями составляют 87,5%, а в группе с рецидивами — лишь 61,9% [159].

### Современные возможности лечения и прогноз больных с локальными рецидивами рака молочной железы

Подходы к лечению локальных рецидивов можно разделить на 3 группы [5]: местное лечение (хирургическое, лучевое); системное лекарственное лечение (полихимиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия); комплексное лечение (различные комбинации местного и системного лечения).

Попытки хирургического удаления рецидивов, возникающих после мастэктомии, принимались еще в XIX в. при локализации рецидива в области послеоперационного рубца и грудной стенки [160]. Хирургическое лечение локальных рецидивов включает 3 вида возможных операций: иссечение рецидива, резекцию молочной железы и простую мастэктомию. Иссечение локального рецидива выполняется при локализации рецидива в области послеоперационного рубца и грудной стенки вне рубца. При больших размерах рецидива, вовлечении мышц и подлежащих тканей в опухолевый процесс после удаления опухоли может возникнуть дефицит тканей для закрытия операционной раны. Современные возможности пластической и реконструктивной хирургии предлагают для решения этой проблемы варианты пластики: как собственными тканями (расщепленный кожный лоскут, TRAM- и VRAM-лоскуты и др.), так и закрытие ран с использованием синтетических материалов (метилметакрилата) [161, 162]. Резекция молочной железы выполняется при локализации локального рецидива в

оставшейся части молочной железы и по существу является ререзекцией, так как вместе с рецидивной опухолью удаляется часть ткани молочной железы. Большинство авторов отмечает высокие показатели выживаемости и последующего локального контроля у этих больных, если повторные резекции молочной железы дополняются лучевой терапией, дистанционной или интратканевой [163, 164].

Простая мастэктомия (ампутация молочной железы) чаще всего выполняется для лечения рецидивов в оставшейся части молочной железы, когда лучевая терапия не может быть использована ввиду состояния и сопутствующей патологии, а также в случае, когда возник рецидив после ререзекции. Лучевая терапия занимает особую позицию среди прочих методов воздействия на рецидив, нередко оказывается методом выбора [26], причем лучшие результаты лечения отмечены при применении широкопольного облучения и размерах опухоли не более 3 см. Некоторые авторы отмечают, что предшествующее лучевое воздействие на первичную опухоль не влияет на радиочувствительность локального рецидива [26, 165].

Лекарственное лечение (химиотерапия, гормональное лечение) локального рецидива планируется с учетом срока наступления рецидива, полученной ранее терапии и ответа на нее.

Однако большинство авторов, опираясь на результаты лечения локальных рецидивов, считают, что подход к лечению должен быть комплексным и включать как местное воздействие на локальный рецидив, так и системный лекарственный подход на болезнь в целом [166, 167]. Комплексный метод лечения локального рецидива включает: удаление локального рецидива, лучевую терапию, полихимиотерапию, гормонотерапию (в случае положительного статуса стероидных гормонов) и терапию герцептином (в случае гиперэкспрессии опухоли HER-2/neu).

Прогноз для больных с локальными рецидивами рака молочной железы зависит от ряда факторов: от операбельности рецидива, от возраста больных на момент лечения первичной опухоли, от срока наступления рецидива и применения комплексных методов лечения рецидива [105]. Прогноз будет лучше, если рецидив возник в поздние сроки после лечения первичной опухоли и был операбельным [149], при локализации рецидива в оставшейся части молочной железы после органосохраняющих операций (ввиду возможностей радикального удаления рецидивной опухоли и использования послеоперационной лучевой терапии). Авторы отмечают показатели общей 15-летней выживаемости у пациенток с операбельными локальными рецидивами при сроке наступления рецидива до 24 мес от операции — всего 25% и 72% — при сроке наступления рецидива позже 24 мес. Если на момент лечения первичной опухоли больным было менее 40 лет, показатели общей выживаемости резко падают — 30%, а если возраст был более 40 лет, они составляют 71% [105, 149].

Пациентки с инфильтративным ростом рецидивов имеют неблагоприятный прогноз, частота появления отдаленных метастазов составляет 15—20% [46].

Показатели общей и безрецидивной выживаемости при комплексном методе лечения локальных рецидивов составляют 64 и 42,6% соответственно, при применении только местного лечения рецидива — 43,7 и 25,6%, при применении системного лекарственного лечения — 31,8 и 21,2% соответственно [5, 26].

Таким образом, при планировании лечебной тактики у больных с локальными рецидивами необходимо учитывать ряд показателей: возраст больных, локализацию рецидива, срок наступления рецидива и, по возможности, использовать комплексные подходы лечения: радикальное удаление рецидивной опухоли, использование лучевой и системной лекарственной терапии, основанной на биологических характеристиках локального рецидива.

## Литература

1. *Былинский Б.Т.* О рецидивах рака молочной железы. Клиническая хирургия 1964; 11: 66—69.
2. *Дымарский Л.Ю.* Рак молочной железы. М: Медицина; 1980; 192 с.
3. *Качанов И.П.* Клиника, диагностика и лечение рецидивов и метастазов рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1980.
4. *Cowen D., Jacquemier J., Nonvenaeghel G. et al.* Local and distant recurrence after conservative management of «very low risk» breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up. Int J Radiat Oncol Phys 1998; 41(5): 801—807.
5. *Самсонов Д.В.* Особенности местно-распространенного рецидивирования при раке молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2002.
6. *Clemons M., Hamilton T., Mansi J. et al.* Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologist survey. Breast 2003; Oct; 12(5): 328—337.
7. Классификация злокачественных опухолей TNM, 6-е издание. Пер. и ред. проф. Н.Н. Блинова. 2003.
8. *Wapnir I.L., Anderson S.J., Mamounas E.P. et al.* Prognosis after ipsilateral breast cancer recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. J Clin Oncol 2006; May 1; 24(13): 2028—2037.
9. *Ганцев Ш.Х., Галлеев М.Г., Ханов А.М. и др.* Новые хирургические технологии лечения рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2007; 4: 25—27.
10. *Лучевич Э.В., Праздников Э.Н., Габуня З.Р. и др.* Поиск сторожевого лимфатического узла — путь к оптимизации объема лимфодиссекции при опухолях различной локализации. Вест хир им. И.И. Грекова 2002; 1: 120—123.
11. *Mansel R.S., Fallowfield L., Kissin M. et al.* Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standart



- axillary dissection in breast cancer: the ALMANAC trial. *J Clin Oncol* 2005; 30: 7703—7720.
12. *Veronasi U., Paganelli G., Viale G. et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 6: 546—553.
  13. *Мальгин С.Е.* Роль биопсии сторожевого лимфатического узла в хирургическом лечении рака молочной железы. В кн.: Материалы образовательного курса ESMO «Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение», 28—29 апреля 2008 г. М: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2008; с. 65—74.
  14. *Bergkvist L., de Boniface J., Jonsson P.E. et al.* Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Syrg* 2008; Jan.; 247(1): 150—156.
  15. *Poletti P., Fenaroli P., Milesi A. et al.* Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients. *Ann Oncol* 2008; Jun 10.
  16. *Farid G., Rasool M.I.* Locoregional recurrence after management of carcinoma breast. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; Apr; 15(4): 218—220.
  17. *Haffty B.G., Yang Q., Reiss M. et al.* Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; Nov 20; 1: 142—147.
  18. *Jagsi R., Raad R.A., Goldberg S. et al.* Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; Jul 15; 62(4): 1035—1039.
  19. *Katz A., Strom E., Buchholz T. et al.* Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817—2827.
  20. *Lee J.C., Truong P.T., Kader H.A. et al.* Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high-risk breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; Dec; 17(8): 623—629.
  21. *Стенина М.Б.* Адьювантная системная терапия рака молочной железы. В кн.: Материалы образовательного курса ESMO «Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение». 28—29 апреля 2008 г. М: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008; с. 133—142.
  22. *Boehm D.U., Lebrecht A., Maltaris T. et al.* Influence of resection volume on locoregional recurrence of breast cancer after breast-conserving surgery. *Anticancer Res* 2008; Mar-Apr; 28(2B): 1207—1211.
  23. *Fodor J., Polgar C., Major T. et al.* Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumor size. *Strahlenther Onkol* 2003; Mar; 179(3): 197—202.
  24. *Gruber G., Bonetti M., Nasi M.L. et al.* Prognostic value of extracapsular tumor spread for locoregional control in premenopausal patients with node-positive breast cancer treated with classical cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: long-term observations from International Breast Cancer Study Group Trial VI. *J Clin Oncol* 2005; Oct 1; 23(28): 7089—7097.
  25. *Fuentes Raspall M.J., Piedrafita Serra E. et al.* Locoregional recurrences after conservative treatment of breast cancer stage I—II. *Med Clin (Barc)* 2002; Feb 16; 118(5): 161—165.
  26. *Казатова Ю.Д.* Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. Бишкек; 2005.
  27. *Кармановская О.Б.* Сан-Антонио 2000: Материалы 23-й конференции по раку молочной железы.
  28. *Janni W.J., Rjosk D., Hepp F. et al.* The fate of occult metastatic cells in follow-up bone aspirations of patients with primary breast cancer. In: Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6—9, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 403. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 96.
  29. *Kirova Y.M., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A. et al.* Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; Oct; 41(15): 2304—2311.
  30. *Lohrisch C., Jackson J., Jones A. et al.* Relationship between tumor location and relapse in 6781 women with early invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2828—2835.
  31. *Song E.Y., Banerjee M., Du W. et al.* Diabetes but not obesity is a prognostic factor for disease-free survival in women with stage I, II, or III breast carcinoma receiving tamoxifen. Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6—9, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 120. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 40.
  32. *Carreño G., Del Casar J.M., Corte M.D.* Local recurrence after mastectomy for breast cancer: analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2007; Mar; 102(1): 61—73.
  33. *Sanghani M., Balk E., Cady B.* Predicting the risk of local recurrence in patients with breast cancer: an approach to a new computer-based predictive tool. *Am J Clin Oncol* 2007; Oct; 30(5): 473—480.
  34. *Woodward W.A., Strom E.A., Tucker S.L.* Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: Implications for breast cancer patients with early-stage disease and predictors for recurrence after postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; Oct 1; 57(2): 336—344.
  35. *Trombetta M., Julian T., Bhandari T.* Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: The Allegheny General Hospital experience. *Brachytherapy* 2008; Jan 15.
  36. *Wallgren A., Bonetti M., Gelber R.D. et al.* Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; Apr 1; 21(7): 1205—1213.

37. *Mignano J.E., Gage I., Piantadosi S.* Local recurrence after mastectomy in patients with T3pN0 breast carcinoma treated without postoperative radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 2007; Oct; 30(5): 466—472.
38. *Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al.* 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; Aug 20; 24(24): 3927—3932.
39. *Feigenberg S.J., Price Mendenhall N., Benda R.K. et al.* Postmastectomy radiotherapy: patterns of recurrence and long-term disease control using electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; Jul 1; 56(3): 716—725.
40. *Livi L., Saieva C., Detti B.* Locoregional recurrence in 2064 patients with breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2007; Oct; 33(8): 977—981.
41. *Pinsky R.W., Rebner M., Pierce L.J. et al.* Recurrent cancer after breast-conservation surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 2007; Jul; 189(1): 140—144.
42. *Schouten van der Velden A.P., van Vugt R., Van Dijk J.A. et al.* Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; Nov 1; 69(3): 703—710. Epub 2007 Jun 4.
43. *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; Nov 1; 22(21): 4247—4254. Epub 2004 Sep 27.
44. *Yadav B.S., Sharma S.C., Singh R. et al.* Patterns of relapse in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2007; Apr-Jun; 3(2): 75—80.
45. *Taghian A., Jeong J., 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; 15: 4247—4254.
46. *Marsiglia Hugo.* Институт Густава Русси, Мадридский онкологический институт. Современная лучевая терапия рака молочной железы. В кн.: Материалы образовательного курса ESMO «Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение». 28—29 апреля 2008 г. М: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; с. 101—130.
47. *Floyd S.R., Buchholz T.A., Haffty B.G.* 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; Oct 1; 66(2): 358—364.
48. *Канаев С.В.* Роль лучевой терапии в лечении операбельного рака молочной железы. В кн.: Материалы VII Российской онкологической конференции. Москва, 25—27 ноября 2003 г. М; 2003.
49. *Dinshaw K.A., Budrukkar A.N., Chinoy R.F. et al.* Profile of prognostic factors in 1022 Indian women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; Nov 15; 63(4): 1132-1141. Epub 2005 Jun 22.
50. *Truong P.T., Olivetto I.A., Kader H.A. et al.* Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; Apr 1; 61(5): 1337—1347.
51. *Woodward W.A., Vinh-Hung V., Ueno N.T. et al.* Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; Jun 20; 24(18): 291.
52. *Bucci J.A., Kennedy C.W., Burn J. et al.* Implications of extranodal spread in node positive breast cancer: a review of survival and local recurrence. *Breast* 2001; Jun; 10(3): 213—219.
53. *Gruber G., Berclaz G., Altermatt H.J. et al.* Can the addition of regional radiotherapy counterbalance important risk factors in breast cancer patients with extracapsular invasion of axillary lymph node metastases? *Strahlenther Onkol* 2003; Oct; 179(10): 661—666.
54. *Stranzl H., Mayer R., Ofner P. et al.* Extracapsular extension in positive axillary lymph nodes in female breast cancer patients. Patterns of failure and indications for postoperative locoregional irradiation. *Strahlenther Onkol* 2004; Jan; 180(1): 31—37.
55. *Stranzl H., Ofner P., Peintinger F.* Postoperative irradiation in breast cancer patients with one to three positive axillary lymph nodes: Is there an impact of axillary extranodal tumor extension on locoregional and distant control? *Strahlenther Onkol* 2006 Oct; 182(10): 583—588.
56. *Norikazu M., Yasuhiro T., Isao S, et al.* Micrometastases in axillary lymph nodes detected by RT-PCR as a valuable prognostic factor in node-negative breast cancer patients. Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6—9, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 145. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 47.
57. *Courdi A., Largillier R., Ferrero J.M. et al.* Early versus late local recurrences after conservative treatment of breast carcinoma: differences in primary tumor characteristics and patient outcome. *Oncology* 2006; 71(5—6): 361—368.
58. *Garami Z., Szluha K., Fulop B. et al.* Significance of the intraductal component in local recurrence after breast-conserving surgery. *Magy Seb* 2008; Feb; 61(1): 12—17.
59. *Badve S.A., Hern R.P., Ward A.M. et al.* Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of

- the breast using five histological classifications, a comparative study with long follow-up. *Human Pathol* 1998; 29: 915—923.
60. Nime F.A., Rosen P.P., Thalor H. et al. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Amer J Surg Pathol* 1977; 1: 25—30.
  61. Truong P.T., Yong C.M., Abnousi F. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg* 2005; Jun; 200(6): 912—921.
  62. Chuwa E.W., Tan V.H., Tan P.H. Treatment for ductal carcinoma in situ in an Asian population: outcome and prognostic factors. *ANZ J Surg* 2008; Jan; 78(1—2): 42—48.
  63. Ishida T., Takeda M., Suzuki A. et al. Significance of irradiation in breast-conserving treatment: comparison of local recurrence rates in irradiated and nonirradiated groups. *Int J Clin Oncol* 2008; Feb; 13(1): 12—17.
  64. Jobsen J.J., Van Der Palen J., Ong F. Differences in outcome for positive margins in a large cohort of breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Acta Oncol* 2007; 46(2): 172—180.
  65. Truong P.T., Olivotto I.A., Speers C.H. et al. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; Mar 1; 58(3): 797—804.
  66. Macdonald H.R., Silverstein M.J., Lee L.A. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2006; Oct; 192(4): 420—422.
  67. Carlson G.W., Page A., Johnson E. Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin-sparing mastectomy. *J Am Coll Surg* 2007; May; 204(5): 1074—1078.
  68. Camp E.R., McAuliffe P.F., Gilroy J.S. et al. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic tumor clearance. *J Am Coll Surg* 2005; Dec; 201(6): 855—861.
  69. Intosh A., Freedman G., Eisenberg D. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; Apr; 30(2): 146—151.
  70. Histological Typing of Breast Tumours WHO. 1-st ed. Geneva; 1968.
  71. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Fridman S. et al. Prognostic value of histologic grade nuclear component of Scarff Bloom Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer (Philad)* 1989; 64: 1914—1921.
  72. Truong P.T., Lesperance M., Culhaci A. et al. Patient subsets with T1-T2, node-negative breast cancer at high locoregional recurrence risk after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; May 1; 62(1): 175—182.
  73. Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы. *Практическая онкология* 2002; 3(1): 15—20.
  74. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. *Практическая онкология* 2002; 3(1): с. 6—149.
  75. Bloom H., Richardson W., Harries E. Natural history of untreated breast cancer (1805—1933). *Brit Med J* 1962; 2: 123—128.
  76. Janssen E.A., Baak J.P., Guervos M.A. et al. In lymph node-negative invasive breast carcinomas, specific chromosomal aberrations are strongly associated with high mitotic activity and predict outcome more accurately than grade, tumour diameter, and oestrogen receptor. *J Pathol* 2003; Dec; 201(4): 555—561.
  77. Medri L., Volpi A., Nanni O. et al. Prognostic relevance of mitotic activity in patients with node-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2003; Nov; 16(11): 1067—1075.
  78. Van Diest P.J., Baak J.P.A. et other MMCP collaborators of Pathology. Selection of high risk lymph node negative breast cancer patients for chemotherapy can done with the mitotic activity index (MAI). Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6—9, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 4. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 26.
  79. Algara López M., Sanz Latiesas X., Foro Arnalot P. Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007; Feb; 9(2): 110—116.
  80. Aryandono T., Harijadi, Soeripto. Breast cancer in young women: prognostic factors and clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; Jul-Sep; 7(3): 451—454.
  81. Elkum N., Dermime S., Ajarim D. et al. Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: the Saudi Arabia experience. *BMC Cancer* 2007; Dec 5; 7: 222.
  82. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005—2006; 23: 9—15.
  83. Oh J.L., Bonnen M., Outlaw E.D. et al. The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: How young is «young»? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; Aug 1; 65(5): 1345—1352. Epub 2006 Jun 5.
  84. Yildirim E., Berberoglu U. Local recurrence in breast carcinoma patients with T(1-2) and 1-3 positive nodes: indications for radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2007; Feb; 33(1): 28—32.
  85. Foo C.S., Su D., Chong C.K. et al. Breast cancer in young Asian women: study on survival. *ANZ J Surg* 2005; Jul; 75(7): 566—572.
  86. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. *Практическая онкология* 2002; 3(1): 39—40.
  87. Bardou V-J., Arpino G., Elledge R.M. et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1973—1979.

88. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М: Практика; 2006.
89. *Fuqua S.A.W., Schiff R., Parra I. et al.* Expression of estrogen receptor beta protein in human breast cancer: correlation with clinical parameters. In: Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6—9, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 123. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 41.
90. *Horii R., Akiyama F., Ito Y. et al.* Assessment of hormone receptor status in breast cancer. *Pathol Int* 2007; Dec; 57(12): 784—790.
91. *Thürlimann B.* Reducing the risk of early recurrence in hormone-responsive breast cancer. *Ann Oncol* 2007; Sep; 18 (Suppl 8): V8—V17.
92. *Voth M., Budway R., Keleher A. et al.* Local recurrence of breast cancer after MammoSite brachytherapy. *Am Surg* 2006; Sep; 72(9): 798—800; discussion 800—801.
93. Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М; 2005.
94. Божок А.А. Прогностические и предсказующие факторы при раке молочной железы. В кн.: Материалы IV Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», 10—22 июня 2007 г., М; 2007; с. 26.
95. *Roka S., Rudas M., Taucher S. et al.* High nuclear grade and negative estrogen receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2004; Apr; 30(3): 243—247.
96. *Ninomiya K., Ohi S., Tabei I. et al.* Establishment and characterization of a cell line (BTIC) including HER-2-positive cells derived from pleural effusion of recurrent breast invasive ductal carcinoma, scirrhous type. *Hum Cell* 2007; Aug; 20(3): 85—90.
97. *Braun S., Schindlbeck C., Schaffer P. et al.* Identification of occult metastatic cells in bone marrow predicts poor prognosis better than HER-2/neu status and angiogenesis in breast carcinomas. In: Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6—9; 2000 г.; San Antonio, Texas. Abstract 3. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 26.
98. *Bull S.B., Ozcelik H., Pinnaduwa D. et al.* The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor survival in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; Jan 1; 22(1): 86—96.
99. Ганьшина И.П. Экспрессия HER-2/neu и применение Герцептина при раке молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2006.
100. *Imoto S., Wada N., Hasebe T.* Serum c-erbB-2 protein is a useful marker for monitoring tumor recurrence of the breast. *Int J Cancer* 2007; Jan 15; 120(2): 357—361.
101. *Volpi A., Nanni O., de Paola F. et al.* HER-2 expression and cell proliferation: prognostic markers in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; Jul 5; 21(14): 2708—2712.
102. *Bonin S., Brunetti D., Benedetti E.* Molecular characterization of breast cancer patients at high and low recurrence risk. *Vichows Arch* 2008; Mar; 52(3):241—250.
103. *Moon Y.W., Jeung H.C., Rha S.Y. et al.* Different criteria for HER2 positivity by IHC can be applied in post-chemotherapy specimens in determining HER2 as a prognosticator in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; Jul; 104(1): 31—37.
104. *Yang L., Zhu X., Ran L.* Correlations of HER-2, PCNA, Bcl-2, and Bax expression to prognosis of breast cancer. *Ai Zheng* 2007; Jul; 26(7): 756—761.
105. *Fodor J., Major T., Polgar C. et al.* Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 2008; Jun; 17(3): 302—308.
106. *Muss H.B., Bunn J.Y., Crocker A. et al.* Cyclin D-1, interleukin-6, HER-2/neu, transforming growth factor receptor-II and prediction of relapse in women with early stage, hormone receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen. *Breast J* 2007; Jul-Aug; 13(4): 337—345.
107. *Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; Aug 1; 13(15 Pt 1): 4429—4434.
108. *Ihemelandu C.U., Naab T.J., Mezghebe H.M. et al.* Basal call-like (triple-negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. *Am J Surg* 2008; Feb; 195(2): 153—158.
109. *Yyan Z.Y., Wang S.S., Gao et al.* Clinical Characteristics and Prognosis of the Triple-negative Breast Cancer: a Report of 305 Cases. *Ai Zheng* 2008; Jun; 27(6): 561—565.
110. *Parikh R.R., Yang Q., Higgins S.A. et al.* Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype: the prognostic significance of CK19 expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; Jan 1; 70(1): 35—42. Epub 2007 Sep 12.
111. Копнин Б.П. Нестабильность генома и онкогенез. *Мол мед* 2007; 41(2): 369—380.
112. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индивидуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания. В кн.: Рак молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Локтионова. М; 2005; с. 198—209.
113. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Портной С.М. и др. Предрасположенность к раку молочной железы: этиология и клинические особенности. *Мед генет* 2007; (6): 3—8.
114. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы: некоторые вопросы диагностики, профилактики и репродукции. В кн.: Материалы образовательного курса ESMO «Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение». 28—29 апреля 2008 г. М: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2008; с.19—28.
115. Смирнова Т.Ю., Любченко Л.Н., Поспехова Н.И. и др. Рак молочной железы и яичников. Роль на-

- следственных факторов. Опухоли женской репродуктивной системы 2007; 4: 90—95.
116. *Kushel B.* Eur J Cancer Prevent 2000; 9: 139—150.
  117. *Henry N.L., Hayes D.F.* Use of gene-expression profiling to recommend adjuvant chemotherapy for breast cancer Oncology. Williston Park 2007; Oct; 21(11): 1301—1309.
  118. *Kulkarni S., Patil D.B., Diaz L.K. et al.* COX-2 and PPAR $\gamma$  expression are potential markers of recurrence risk in mammary duct carcinoma in-situ. BMC Cancer 2008; Jan 31; 8(1): 36.
  119. *Paik S.* Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen. Oncologist 2007; Jun; 12(6): 631—635.
  120. *Pérez-Tenorio G., Alkhori L., Olsson B. et al.* PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer. Clin Cancer Res 2007; Jun 15; 13(12): 3577—3584.
  121. *Lauss M., Kriegner A., Vierlinger K. et al.* Consensus genes of the literature to predict breast cancer recurrence. Breast Cancer Res Treat 2007; Sep 26; 1: 2444.
  122. *Turner B.C., Gumbs A.A., Carbone C.J.* Mutant p53 protein overexpression in women with ipsilateral breast tumor recurrence following lumpectomy and radiation therapy. Cancer 2000; Mar 1; 88(5): 1091—1098.
  123. *Hall J.M.* Science 1990; 250: 1684—1689.
  124. *Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al.* A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. Science 1994; 266: 66—71.
  125. *Petit J.Y., Greco M.* On behalf of EUSOMA. Position Paper. Quality control in prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer. European J Cancer 2002; 38: 23—26.
  126. *Wooster R.* Science 1994; 265: 2088—2090.
  127. *Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Любченко Л.Н. и др.* Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование. Вестник ПАМН 2001; 9: 32.
  128. *Szabo C., King M-C.* Population genetics of BRCA 1 and BRCA 2. Am J Hum Genet 1997; 60: 1013—1020.
  129. *Youlia M. Kirova, Dominique Stoppa-Lyonnet.* Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. European Journal of Cancer 2005; Oct; 41(Issue 15): 2304—2311.
  130. *Bollet M.A., Servant N., Neuvial P.* High-resolution mapping of DNA breakpoints to define true recurrences among ipsilateral breast cancers. J Natl Cancer Inst 2008; Jan 2; 100(1): 48—58. Epub 2007 Dec 25.
  131. *Regitnig P., Ploner F., Maderbacher M. et al.* Bilateral carcinomas of the breast with local recurrence: analysis of genetic relationship of the tumors. Mod Pathol 2004; May; 17(5): 597—602.
  132. *Bremer M., Steinmann D., Dörk T. et al.* Bilateral breast carcinoma and local recurrence: prevalence of BRCA-1 and BRCA-2 gene mutations in an unselected patient sample. Strahlenther Onkol 2001; Jul; 177(7): 325—329.
  133. *Seynaeve C., Verhoog L.C., van de Bosch L.M.* Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. Eur J Cancer 2004; May; 40(8): 1150—1158.
  134. *Musolino A., Bella M.A., Bortesi B.* BRCA mutations, molecular markers and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. Breast 2007; Jun; 16(3): 280—292. Epub 2007 Jan 25.
  135. *Tamer M., Russo D., Troxel A.* Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Ann Surg Oncol 2004; Feb; 11(2): 157—164.
  136. *Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R.* Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006; Jun 1; 24(16): 2437—2443.
  137. *Friedrichsen D.M., Malone K.E., Doody D.R. et al.* Frequency of CHEK2 mutations in a population based, case-control study of breast cancer in young women. Breast Cancer Res 2004; 6(6): R629-R635. Epub 2004 Sep 22.
  138. *Meyer A., Dörk T., Sohn C.* Breast cancer in patients carrying a germ-line CHEK2 mutation: Outcome after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy. Radiother Oncol 2007; Mar; 82(3): 349—353. Epub 2007 Jan 23.
  139. *Schlotter C.M., Vogt U., Bosse U. et al.* C-myc, not HER-2/neu, can predict recurrence and mortality of patients with node-negative breast cancer. Breast Cancer Res 2003; 5(2): R30—R36. Epub 2003 Jan 13.
  140. *Yang Q., Moran M.S., Haffty B.G.* Bcl-2 expression predicts local relapse for early-stage breast cancer receiving conserving surgery and radiotherapy. Breast Cancer Rec Treat 2008; May 31.
  141. *Clarke M., Collins R., Darby S. et al.* 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 randomised trials. Lancet 2005; Dec 17; 366(9503): 2087—2106.
  142. *Ogo E., Etou H., Suzuki G. et al.* A 23-years delayed locoregional recurrence of the breast carcinoma following mastectomy. Gan To Kagaku Ryoho 2008; Feb; 25(2): 323—326.
  143. *Joseph K.A., El-Tamer M., Ditkoff B.A. et al.* A 40-year delayed locoregional recurrence of breast carcinoma following mastectomy. Am Surg 2003; Nov; 69(11): 1015-1016.
  144. *Kennecke H., McArthur H., Olivotto I.A. et al.* Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. Cancer 2008; April 1; 112(7): 1437—1444.
  145. *Dixon J.M.* Reducing early recurrence with adjuvant aromatase inhibitors: What is the evidence? Breast 2008; May 17.
  146. *Takeuchi H., Tsuji K., Ueo H.* Prediction of early and late recurrence in patients with breast carcinoma. Breast Cancer 2005; 12(3): 161—165.
  147. *Markopoulos C.* Safely promoting breast-conserving

- surgery and preventing early relapses with an aromatase inhibitor. *Surg Oncol* 2008; Jan 3; 4: 73—77.
148. *Yamashita S., Masuda Y., Kurizaki T.* Survivin expression predicts early recurrence in early-stage breast cancer. *Anticancer Res* 2007; Jul-Aug; 27(4C): 2803—2808.
149. *Fodor J.* Breast-conservation treatment for early invasive breast cancer: prognostic factors for survival after salvage treatment of local recurrence. *Magy Oncol* 2007; 51(2): 127—131.
150. *Neri A., Marrelli D., Rossi S. et al.* Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence. *World J Surg* 2007; Jan; 31(1): 36—45.
151. *Yin W., Di G., Zhou L. et al.* Time-varying pattern of recurrence risk for Chinese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Apr 19.
152. *Parvanova V., Pandova V.* Treatment results and predictors of local recurrences after breast conserving therapy in early breast carcinoma. *J BUON* 2003; Jul-Sep; 8(3): 241—246.
153. *Sigal-Zafrani B., Bollet M.A., Antoni G.* Are ipsilateral breast tumour invasive recurrences in young (< or =40 years) women more aggressive than their primary tumours? *Br J Cancer* 2007; Oct 22; 97(8): 1046-1052. Epub 2007 Sep 18.
154. *Hanagiri T., Nozoe T., Yoshimatsu T. et al.* Surgical treatment for chest wall due to the local recurrence of breast cancer. *Breast Cancer* 2008; Mar 6; 21: 247—249.
155. *Самгина А.А.* Двусторонний рак молочных желез. Дис. ... канд. мед. наук. М; 1977.
156. *Lu W.L., Jansen L., Post W.L. et al.* Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer Res Treat* 2008; Apr 18: 112—117.
157. *Bhandari T., Dizon D.S., Taneja C.* Clinical characteristics of women presenting with skin-only recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 2007; Oct; 194(4): 494—496.
158. *Kim J.H., Tavassoli F., Haffty B.G.* Chest wall relapse after mastectomy for ductal carcinoma in-situ a report of 10 cases with a review of the literature. *Cancer J* 2006; Mar-Apr; 12(2): 92—101.
159. *Abd-Alla H.M., Lotayef M.M., Abou Bakr A. et al.* Ipsilateral in-breast tumor relapse after breast conservation therapy true recurrence versus new primary tumor. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; Sep; 18(3): 183—190.
160. *Семглазов В.Ф.* Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). *Практическая онкология* 2002; 3(1): 21—28.
161. *Fouad F.A.* Chest wall resection and reconstruction: analysis of 11 cases after methylmethacrylate reconstruction. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; Sep; 18(3): 175—182.
162. *Rieck B., Berger A., Mailander P. et al.* Локальные рецидивы рака молочной железы— показания к хирургическому вмешательству и его варианты. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 1997; 4: 67—71.
163. *Benediktsson K.P., Perbeck L.* Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; Feb; 34(2): 143—148.
164. *Kraus-Tiefenbacher U., Bauer L., Scheda A.* Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer* 2007; Sep 14; 7: 178.
165. *Kenemans P., Verstraeten R.A., Verheijen R.H.* Oncogenic pathways in hereditary and sporadic breast cancer. *Maturitas* 2004; Sep 24; 49(1): 34—43.
166. *Бакулина С.М.* Аутогемохимиотерапия в сочетании с местным применением магнитного поля в комплексном лечении рецидивов и локально-регионарных метастазов рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2007.
167. *Nishimura R., Okumura Y., Arima N.* Trastuzumab monotherapy versus combination therapy for treating recurrent breast cancer: time to progression and survival. *Breast Cancer* 2008; 15(1): 57—64.