

СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Р.В. Сенютович, ¹В.П. Унгурян, ¹С.Ю. Кравчук, ¹І.О. Малишевський, ¹В.В. Шульгіна,
²Л.Я. Кушнерик, ¹Ю.Я. Чупровська

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

²Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: місцево-поширений рак молочної залози, неoad'ювантна хіміотерапія.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 154-160

DOI:

10.24061/2413-0737.

XXI.3.83.2017.109

E-mail:

oncology@bsmu.edu.ua

Мета роботи – провести метааналіз статей та рефератів статей на сайті Pubmed за останні п'ять років щодо комплексного лікування місцево-поширеного раку молочної залози.

У даній статті представлені сучасні рекомендації щодо спеціального лікування місцево-поширеного раку молочної залози, вказані недоліки та переваги різних лікувальних тактик, підкреслені невирішені питання.

Висновок. На сьогоднішній день потребує подальшого розробки та вдосконалення алгоритму лікувальної тактики місцево-поширеного раку молочної залози, особливо питання об'єктивної оцінки ступеня регресії пухлини після неoad'ювантною хіміотерапії, застосування сторожової лімфаденектомії до початку останньої.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, неoad'ювантная химиотерапия.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 154-160

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Р.В. Сенютович, ¹В.П. Унгурян, ¹С.Ю. Кравчук,
¹И.А. Малишевский, ¹В.В. Шульгина, ²Л.Я. Кушнерик,
¹Ю.Я. Чупровская

Цель работы - провести метаанализ статей и рефератов статей на сайте Pubmed за последние пять лет по поводу комплексного лечения местно-распространенного рака молочной железы.

В данной статье представлены современные рекомендации по специальному лечению местно-распространенного рака молочной железы, указаны недостатки и преимущества различных лечебных тактик, подчеркнуты нерешенные вопросы.

Вывод. На сегодняшний день требует дальнейшей доработки и совершенствования алгоритм лечебной тактики местно-распространенного рака молочной железы, особенно вопросы объективной оценки степени регрессии опухоли после неoad'ювантной химиотерапии, применения сторожовой лимфаденэктомии до начала последней.

Key words: locally advanced breast cancer, non-adjuvant chemotherapy.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 154-160

CURRENT RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

¹R.V.Seniutovych, ¹V.P.Unguryan, ¹S.Yu.Kravchuk,
¹I.O.Malyshevsky, ¹V.V.Shulgina, ²L.Y.Kushneryk,
¹J.Ya.Chuprovska

Objective – to carry out a metaanalysis of the articles and abstracts of the articles published on Pubmed site for the last five years concerning the complex treatment of locally advanced breast cancer.

Up-to-date recommendations concerning a special treatment of the locally advanced breast cancer are presented in the article, disadvantages and advantages of different therapeutic approaches are shown, unsettled issues are emphasized.

Conclusion. *At present, the algorithm of the therapeutic approach to locally advanced breast cancer, especially the questions of the objective estimation of the tumor regression degree following the non-adjuvant chemotherapy, application of the protective lymphadenectomy before the beginning of the latter, require further elaboration and improvement.*

Вступ. Рак молочної залози посідає перше місце серед онкологічних захворювань жінок. В Україні більше ніж у 50 % хворих діагностується місцево-поширений рак молочної залози (МПРМЗ). П'ятирічне виживання за цієї патології становить біля 60 %.

МПРМЗ складає доволі різноманітну групу з місцевими поширеними пухлинами, ураженням лімфатичних вузлів та запальними карциномами. Деякі автори включають сюди тільки неоперабельні карциноми.

Лікування МПРМЗ розпочинають із неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ), далі виконують модифіковану (із збереженням грудних м'язів) мастектомію, після операції – променеву терапію, ад'ювантну хіміотерапію, гормонотерапію.

Остаточно невирішеними залишаються наступні питання:

1. Роль органозберігаючих операцій при ефективній неоад'ювантній хіміо- або гормонотерапії.
2. Застосування променевої терапії у жінок, які перенесли неоад'ювантну хіміотерапію.
3. Об'єм післяопераційної променевої терапії на групі регіонарних лімфовузлів, зони грудної клітки в місці видалення залози.
4. Застосування променевої терапії у жінок із повною патологічною регресією після НАХТ.
5. У яку чергу, по підношенню до НАХТ, виконувати сторожову лімфаденектомію.
6. Яка тактика подальшого лікування при неефективному першому курсі НАХТ.

У даній роботі проведено аналіз літератури переважно за останні п'ять років, стосовно комплексного лікування МПРМЗ.

Обсяг дослідження. Проаналізовано статті та реферати статей на сайті Pubmed за останні п'ять років. Проаналізовано понад 300 робіт, які переставлені у 38 статтях.

Результати дослідження та їх обговорення. Найбільшим за обсягом є дослідження канадських онкологів, що проаналізували статті з 1996 по 2013 рр., присвячені місцево-поширеному раку молочної залози. Всього переглянуто 42,138 публікацій, з них критеріями виключення відповідало 143 роботи. У т.ч. 18 – практичних рекомендацій, 27 – системних робіт і метааналізів [1].

Крім цієї роботи, інтерес становлять оглядові дослідження Deo et al., (2003) [2], Van der Hage

et al., (2001) [3], Wolmark et al., (2001) [4], Braekstone et al., (2014) [5].

Ми представляємо виклад матеріалів у вигляді певних рекомендацій, обґрунтовуючи їх даними проаналізованої літератури.

Canadian national expert consensus on neoadjuvant therapy for breast cancer (Boilean et al., 2012) [6] – 85 експертів – проаналізували всі рекомендовані контрольовані дослідження з неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) МПРМЗ з 1967 по 2012 р. Є одностайна думка щодо необхідності такої терапії.

Неоад'ювантна хіміотерапія не показана до проведення повного патогістологічного дослідження (Brackstone et al., 2014) [5].

Перед НАХТ пухлина повинна бути маркована з допомогою хірургічних кліпс. Це робиться для того, щоб знати локалізацію пухлини після повної або часткової ремісії внаслідок НАХТ для адекватного патологічного дослідження (край препарату) та ін. Це стандартна процедура, рекомендована Canadian Consortium for LABC (Boilean et al., 2012) [6].

В Україні цієї процедури не проводять, хоча технічні можливості є в кожному диспансері.

Аналізуються втрати-ефективність НАХТ для країн із різними доходами. НАХТ МПРМЗ – дороговартісне лікування.

Holmes et al., (2015) вивчили проведення НАХТ у США зі стадіями I-III РМЗ у 395486 хворих (2003-2011 рр.). Відзначено збільшення НАХТ при стадіях IIIA з 12,9 % до 39,3 %, із стадією IIIB – з 72,3 % до 86,4 % і стадією IIIC – з 30,1 % до 59,3 %.

Загалом тільки менше 50 % (це в США) хворих із стадіями III були проліковані з допомогою НАХТ.

Частіше цю терапію застосовували у жінок, молодших 60 років, африканок та в академічних центрах.

У практичних рекомендаціях щодо НАХТ МПРМЗ, за даними літератури з 2000 по 2014 рр., вказують серед іншого на такі особливості проведення НАХТ:

1. Обов'язкова променева візуалізація молочної залози та пахвової ямки.
2. Слід проводити біопсію пухлини і пахвових вузлів.
3. Показано визначення пухлинних маркерів.
4. Після НАХТ обов'язкове повторне променеве зображення (мамографія, КТ, МРТ залози та пахвової ямки).

Наукові огляди

5. Генетичні тести.

Впровадження цих досліджень у практику українських онкологів ще попереду.

Об'єм операції залежить від оцінки всіх 5 чинників.

Можливість проведення органозберігаючих операцій після НАХТ показана в рекомендаціях American College of Radiology (Macdonald et al., 2011) [7], U.S., National Comprehensive Cancer Network (National., 2013) [8], Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy of Carcinoma of the Breast (Schwarz et al., 2011) [9].

Ці автори рекомендують органозберігаючі операції при малих пухлинах із N_2 і N_3 , при регресії лімфовузлів після НАХТ і навіть при пухлинах T_3N_{0-1} .

Таких рекомендацій дотримується і International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer (Dawood et al., 2011) [10].

Додамо, що в Україні органозберігаючі операції при МПРМЗ практично не виконуються, і єдиним типом втручань після НАХТ (принаймні в нашій клініці) є модифікована мастектомія.

Хворим, які перенесли НАХТ і мастектомію, рекомендовано провести променевою терапію.

Роботи Clarke et al., (2005) [11], McGale et al., (2014) [12] показали, що така терапія значно знижує ризик рецидивів після 5 і 10 років у пацієнтів із позитивними вузлами (включаючи один - три позитивні вузли), навіть коли особи одержували після операції системну терапію (циклофосфан-метотрексат-5-фторурацил).

Однак тут варто врахувати ризик серцевих та легневих променевих уражень.

Ризик цих уражень зможе зменшити сучасне планування променевої терапії, що в більшості диспансерів України не проводиться. Budach et al., (2015) [13], представляючи практичні рекомендації German Society of Radiation Oncology (DEGRO), наголошують саме на тримірній терапії.

Результати трьох рандомізованих трайлів (NSABP B-51/RTOG1304) допускають можливість відмови від променевої терапії, якщо клінічно стадії (T_1 - T_2 N_1) стали негативними після НАХТ.

Порівняли різні методики променевої терапії раку молочної залози: (PMRMRT), 3DCRT-FIN (3 – dimensional conformal radiotherapy, 5-field intensity-modulated (5F- IMRT), 2-partial volume modulated therapy, 2P-VMAT). Найкращі результати одержані від 5F- IMRT [14].

Дослідили значення променевої терапії при тричі негативному раку молочної залози (TNBC) – дуже агресивній формі хвороби. Обстежено 1138 жінок з п'яти азіатських центрів. При пухлинах T_{2-3}, N_{0-2}, M_0 органозберігаючі операції дали 94,1 % п'ятирічного виживання, мастектомія плюс ПТ – 62,7 %, мастектомія – 58,6 %. ПТ покращувала виживання жінок тільки молодших 40 років [15].

Whelan et al. (2000) [16] показали, що ПТ зменшує ризик рецидивів після системної терапії.

German Breast Cancer Study Group (Schmoor C. et al., 2000) [17] виявили, що у 25 % хворих після ПТ, виникають гострі шкірні реакції, у 28 % – ці реакції тривають довгий час (1-2 роки).

У 20 дослідженнях, що підсумували Whelan et al., (2011) [16] радіаційний пневмоніт виявлено в 1,3 % хворих (0,2 % – контрольна група, без ПТ).

Після променевої терапії збільшується ризик розвитку раку протилежної залози (Rutqvist et al., 2014 [18], Clarke et al., 2005 [11]).

Навіть при пухлинах T_3 з негативними вузлами (pN_0) ПТ ефективна. Ризик рецидивів зменшується з 3,3 % до 1,6 %, ($p > 0,1$), смертність зменшується з 47,6 % до 41,6 %, ($p = 0,003$).

Обов'язково слід опромінювати внутрішні грудні лімфовузли (виживання покращується до 73,0 %, контроль 52,0 % (Stemmer et al., 2003), надключичні лімфовузли (Matzinger et al., 2010 [19]; Musat et al., 2007 [20]; Poozmans et al., 2010 [21]; Horst et al., 2012 [22]; Budach et al., 2013 [13]).

Слід акцентувати увагу на тому, що практично 80 % жінок, які одержували ПТ, мають ускладнення в руховій функції верхньої кінцівки і психологічний стрес (Krag et al., 1998) [23].

Однак при негативних лімфовузлах, навіть при T_3 , підхід до опромінення лімфовузлів все-таки можна індивідуалізувати, хоча є онкологи, які уникають такого опромінення.

Тактика після НАХТ і повної ремісії пухлини. Для лікування таких хворих після ОЗО також рекомендують післяопераційну ПТ (Fowble et al., 2012, 2013 [24]).

Для виявлення стану лімфатичних вузлів при МПРМЗ рекомендується стандартна пахвова лімфодисекція.

Сторожова лімфаденектомія дає недостовірні негативні дані в 10 % випадків (7 % про N_0) і 13 % у клінічно позитивній групі (N^+) (Bonghey et al., 2013, 2014 [25, 26]).

Краще застосовувати одночасно забарвлення сторожових вузлів і радіодетекцію.

В Україні сторожова лімфаденектомія при МПРМЗ не проводиться. Зарубіжні онкологи вважають необхідним проведення сторожової біопсії, як менш агресивного підходу.

Безумовно, що стандартна пахвова дисекція частіше ускладнюється нагноєнням ран, серомами, парестезіями (Lucci et al., 2007 [27]).

У рекомендаціях National Comprehensive Cancer Network (2014) [8] вказується, що при клінічно негативних вузлах і негативній сторожовій лімфаденектомії пахвову дисекцію при МПРМЗ можна не проводити. Дуже важливий висновок.

Робіт, які б переконливо показали переваги сторожової лімфаденектомії до проведення НАХТ чи після неї, не існує (Papa et al., 2008 [28]; Vazquez et al., 2010 [29]). Частота виявлення сто-

рожових лімфовузлів до проведення НАХТ становить 98-99 %.

Kuelin et al., (2013) [30] проводили сторожову лімфаденектомію до НАХТ і після неї. Недостовірні негативні дані повторної (після НАХТ) сторожової лімфаденектомії становили 61 %. Ця робота взагалі не рекомендує сторожову лімфаденектомію ні до, ні після НАХТ.

Проаналізували 363 хворих, які перенесли НАХТ. 72,1% хворим провели мастектомію, - 18,7 % – профілактичну контрлатеральну мастектомію. 68,9 % жінок не були кандидатами для органозберігаючих операцій.

Якщо НАХТ, що базується на антрациклінах і таксанах неефективна, рекомендується повторна НАХТ за іншими схемами або хірургічне втручання.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Bear et al., 2006) [31], Mamounas et al., (2012) [32], Rastogi et al., (2008) [33] показали переваги схем доксорубін-циклофосфан з наступною повторною НАХТ таксанами.

Геран-Triol trial Qi et al., (2010) [34] – за неефективності НАХТ припиняють її через два цикли і переходять до інших схем. Однак їх дані непереконливі.

Нами виконано цілий ряд робіт із лікування МПРМЗ. Результати підсумовані в монографіях [35, 36, 37, 38].

У нашій клініці виконана перша і поки що єдина в Україні дисертаційна робота з виявлення чинників прогнозу НАХТ (Л. І. Бізер, 2013) [38]. Але вивчивши більше 10 прогностичних факторів, ми так і не виявили надійного предиктора ефективності НАХТ. Наші дослідження підтверджують і роботи, які не відзначили залежності та ефективності НАХТ від різних пухлинних маркерів.

Ми одні з перших в Україні почали впроваджувати НАХТ при МПРМЗ, оптимізували системи та променеве лікування [35-38]. Однак так і не змогли подолати психологічного бар'єру щодо виконання органозберігаючих операцій.

У даній роботі наведені рекомендації зарубіжних онкологів останніх років (2010-2015) щодо лікування МПРМЗ. Вони свідчать, що українським онкологам необхідно переглянути деякі особливості тактики лікування МПРМЗ. Перш за все це стосується об'єктивної оцінки ступеня регресії пухлини після НАХТ, застосування сторожової лімфаденектомії до початку НАХТ, оскільки для цього є всі необхідні умови.

На жаль, цей процес відбувається неналежним станом роботи центральних онкологічних клінік та малою обізнаністю лікарів із сучасними напрямками лікування МПРМЗ.

Список літератури

1. Cancer Care Ontario (cco), Breast Cancer Disease Site Group . Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving

- Surgery Toronto, ON: CCO; 2002. Evidence-based series 1-2. Ver. 2. I. Clin. Oncol. 2003;4:194 - 214.
2. Deo SV, Bhutani M, Shukla NK. Randomized trial comparing neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). J. Surg. Oncol. 2003;84:192-7.
3. Hage JA, Velde CJ, Julien JP. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J. Clin. Oncol. 2001;19:4224-37.
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001:96 - 102.
5. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes I. Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC) Toronto, September 29, 2014. Cancer Care Ontario. 2014;11:121-141.
6. Boileau JF, Simmons C, Clemons M. Extending neoadjuvant care through multi-disciplinary collaboration: proceedings from the Fourth Annual Meeting of the Canadian Consortium for Locally Advanced Breast Cancer. Curr Oncol. 2012;19:106-14.
7. Macdonald SM, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology(acr) ACR Appropriateness Criteria: Locally Advanced Breast Cancer. Reston, VA: ACR, 2011:529-36.
8. Musat E, Poortmans P, Van den Bogaert W. Quality assurance in breast cancer: eortc experiences in the phase iii trial on irradiation of the internal mammary nodes. Eur. J. Cancer. 2007;43:718-24.
9. Schwartz GF, Hortabagyi GN. Cancer. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast. Breast Cancer. April 26-28, 2003; 25: 12-32.
10. Dawood S, Merajver SD, Viens P. International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22:515-23.
11. Clarke M, Collins R, Darby S. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 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;366:2087-106.
12. McGale P, Kammers K, Boelke E. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006;66:2-3.
13. Budach W. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer-a meta-analysis of randomized trials. Radiat Oncol. 2013;8:267-9.
14. McGale P, Taylor C, Correa C. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014;383:2127-35.
15. Nes van JG, Putter H, Julien JP. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the eortc trial 10902. Breast. Cancer. Res. Treat. 2009;115:101-13.
16. Whelan TJ, Julian J, Wright J. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J. Clin. Oncol. 2000;18:1220-9.
17. Schmoor C, Bastert G, Dunst J. Randomized trial on the effect of radiotherapy in addition to 6 cycles cmf in node-positive breast-cancer patients. The German Breast-Cancer Study Group. Int. J. Cancer. 2000;86:408-11.

Наукові огляди

18. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the Stockholm randomized trials of postoperative radiation therapy versus adjuvant chemotherapy among "high risk" pre- and postmenopausal breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2006;45:517–27.
19. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to iii breast cancer (eortc trial 22922/10925). *Acta Oncol.* 2010;49:24–34.
20. Minckwitz von G, Kummel S, Vogel P. On behalf of the German Breast Group Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase iii randomized GeparTrio trial. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2008;100:542–51.
21. Poortmans P, Fourquet A, Collette L. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to i breast cancer: state of the day of eortc phase iii trial 22922/10925 with 4004 patients. *Breast Cancer.* 2010;8:54.
22. Horst KC, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology(acr) ACR Appropriateness Criteria: Post-mastectomy Radiotherapy. Reston, VA: ACR. 2012:235-42.
23. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941–6.
24. Fowble BL, Einck JP, Kim DN. On behalf of the Athena Breast Health Network Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage ii-iii breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:494–503.
25. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients. *Ann Surg.* 2014;17:27-31.
26. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. On behalf of the Alliance for Clinical Trials in Oncology Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the acosog Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455–61.
27. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD. On behalf of the American College of Surgeons Oncology Group Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (slnd) plus axillary lymph node dissection compared with slnd alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:3657–63.
28. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98:403–6.
29. Vazquez Guerrero A, Flipo B, Namer M. Benefits of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in T2-T3 N0 patients-Cerclé Sainte Agathe. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010;36:809.
30. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (sentina): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609–18.
31. Bear HD, Anderson S, Smith RE. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019–27.
32. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:3960–6.
33. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:778–85.
34. Qi M, Li JF, Xie YT. Weekly paclitaxel improved pathologic response of primary chemotherapy compared with standard 3 weeks schedule in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:197–202.
35. Сенютович РВ, Гонца АО, Унгурян ВП. Актуальні питання органозберігаючого лікування раку молочної залози. Чернівці: Прут. 2010.275с.
36. Сенютович РВ, Ахтемійчук НТ, Унгурян ВП. Місцевопоширений рак молочної залози. Хірургічні та анатомічні аспекти. Чернівці: Місто. 2003.129с.
37. Сенютович РВ. Неoad'ювантна електрохімотерапія місцево-поширеного раку грудної залози. Чернівці: Місто. 2003.129с.
38. Сенютович РВ, Бізер ЛІ, Ушенко ОГ. Неoad'ювантна хімотерапія раку молочної залози. Фактори прогнозу. Чернівці: Прут. 2010.162с.

References

1. Cancer Care Ontario (cco), Breast Cancer Disease Site Group. Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving Surgery Toronto, ON: CCO; 2002. Evidence-based series 1-2. Ver. 2. I. *Clin. Oncol.* 2003;4:194–214.
2. Deo SV, Bhutani M, Shukla NK. Randomized trial comparing neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). *J. Surg. Oncol.* 2003;84:192–7.
3. Hage JA, Velde CJ, Julien JP. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:4224–37.
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001:96–102.
5. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes I. Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC) Toronto, September 29, 2014. *Cancer Care Ontario.* 2014;11:121-141.
6. Boileau JF, Simmons C, Clemons M. Extending neoadjuvant care through multi-disciplinary collaboration: proceedings from the Fourth Annual Meeting of the Canadian Consortium for Locally Advanced Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2012;19:106–14.
7. Macdonald SM, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology(acr) ACR Appropriateness Criteria: Locally Advanced Breast Cancer. Reston, VA: ACR, 2011:529-36.
8. Musat E, Poortmans P, Van den Bogaert W. Quality assurance in breast cancer: eortc experiences in the phase iii trial on irradiation of the internal mammary nodes. *Eur. J. Cancer.* 2007;43:718–24.
9. Schwartz GF, Hortabagyi GN. Cancer. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast. *Breast Cancer.* April 26-28, 2003:2512–32.
10. Dawood S, Merajver SD, Viens P. International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22:515–23.
11. Clarke M, Collins R, Darby S. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 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;366:2087–106.
12. McGale P, Kammers K, Boelke E. The 2006 worldwide overview of the effects of local treatments for early breast cancer on long-term outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66:2–3.
 13. Budach W. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2013;8:267–9.
 14. McGale P, Taylor C, Correa C. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127–35.
 15. Nes van JG, Putter H, Julien JP. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up: clinical and translational results from the eortc trial 10902. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2009;115:101–13.
 16. Whelan TJ, Julian J, Wright J. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:1220–9.
 17. Schmoor C, Bastert G, Dunst J. Randomized trial on the effect of radiotherapy in addition to 6 cycles cmf in node-positive breast-cancer patients. The German Breast-Cancer Study Group. *Int. J. Cancer.* 2000;86:408–11.
 18. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the Stockholm randomized trials of postoperative radiation therapy versus adjuvant chemotherapy among "high risk" pre- and postmenopausal breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2006;45:517–27.
 19. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to iii breast cancer (eortc trial 22922/10925). *Acta Oncol.* 2010;49:24–34.
 20. Minckwitz von G, Kummel S, Vogel P. On behalf of the German Breast Group Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase iii randomized GeparTrio trial. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2008;100:542–51.
 21. Poortmans P, Fourquet A, Collette L. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage i to i breast cancer: state of the day of eortc phase iii trial 22922/10925 with 4004 patients. *Breast Cancer.* 2010;8:54.
 22. Horst KC, Haffty BG, Harris EE. On behalf of the Expert Panel on Radiation Oncology-Breast, American College of Radiology(acr) ACR Appropriateness Criteria: Post-mastectomy Radiotherapy. Reston, VA: ACR. 2012:235–42.
 23. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941–6.
 24. Fowble BL, Einck JP, Kim DN. On behalf of the Athena Breast Health Network Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage ii-iii breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:494–503.
 25. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients. *Ann Surg.* 2014;17:27–31.
 26. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA. On behalf of the Alliance for Clinical Trials in Oncology Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the acosog Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455–61.
 27. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD. On behalf of the American College of Surgeons Oncology Group Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (slnd) plus axillary lymph node dissection compared with slnd alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:3657–63.
 28. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98:403–6.
 29. Vazquez Guerrero A, Flipo B, Namer M. Benefits of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in T2-T3 N0 patients—Cercle Sainte Agathe. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010;36:809.
 30. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (sentina): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609–18.
 31. Bear HD, Anderson S, Smith RE. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019–27.
 32. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:3960–6.
 33. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:778–85.
 34. Qi M, Li JF, Xie YT. Weekly paclitaxel improved pathologic response of primary chemotherapy compared with standard 3 weeks schedule in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:197–202.
 35. Senjutovych RV, Gonca AO, Ungurjan VP. Aktual'ni pytannya organozberigajuchogo likuvannja raku molochnoi' zalozy. Chernivci: Prut. 2010.275s.
 36. Senjutovych RV, Ahtemijchuk NT, Ungurjan VP. Miscievopshyrenyj rak molochnoi' zalozy. Hirurgichni ta anatomichni aspekty. Chernivci: Misto. 2003.129s.
 37. Senjutovych RV. Neoad'juvantna elektrohimioterapija miscevo-poshyrenogo raku grudnoi' zalozy. Chernivci: Misto. 2003.129s.
 38. Senjutovych RV, Bizer LI, Ushenko OG. Neoad'juvantna himioterapija raku molochnoi' zalozy. Faktory prognozu. Chernivci: Prut. 2010.162s.

Відомості про авторів:

Сенютович Р.В., доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Унгурян В.П., кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Кравчук С.Ю., кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Наукові огляди

Малишевський І.О., кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Шульгіна В.В., кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Кушнерик Л.Я., кандидат технічних наук, науковий співробітник кафедри кореляційної оптики Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна.

Чупровська Ю.Я., асистент кафедри онкології та радіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Сенютович Р.В., доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Унгуриян В.П., кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Кравчук С.Ю., кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Малишевский И.А., кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Шульгина В.В., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Кушнерик Л.Я., кандидат технических наук, научный сотрудник кафедры корреляционной оптики Черновицкого национального университета им. Ю. Федьковича, г. Черновцы, Украина.

Чупровская Ю.Я., ассистент кафедры онкологии и радиологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Senyutovich RV, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Unguryan VP, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kravchuk SYu, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Malyshevsky IO, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Shulgina VV, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kushneryk LYa, Candidate of Technical Sciences, Researcher of the Department of Correlation Optics of Yu. Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

Chuprovskaya YuYa, Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiology, HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 08.06.2017

Рецензент – проф. Гринчук Ф.В.

*© Р.В. Сенютович, В.П. Унгуриян, С.Ю. Кравчук, І.О. Малишевський,
В.В. Шульгіна, Л.Я. Кушнерик, Ю.Я. Чупровська, 2017*