

¹ *Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина
Минздрава России
(Россия, Москва)*

² *Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Россия, Москва)*

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОК ПРИ РМЖ

А.В. Петровский, В.А. Амосова

SURGICAL FEATURES IN BREAST CANCER (BC) PATIENTS OF YOUNG AGE

А.В. Петровский^{1,2}

*Доктор медицинских наук, заместитель директора, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе 23;
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: 8 (499) 344-19-00.*

В.А. Амосова²

*Ординатор кафедры онкологии лечебного факультета,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 609-14-00.*

A.V. Petrovskiy^{1,2}

*Doctor of Medicine, Deputy Director, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse 23;
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
119048, Russia, Moscow, ul. Trubeyskaya, 8, 2.
Phone: 8 (499) 324-19-00.*

V.A. Amosova²

*Oncology Resident, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
119048, Russia, Moscow, ul. Trubeyskaya, 8, 2.
Phone: 8 (495) 609-14-00.*

В данной статье представлен обзор современной научной литературы, освещающей особенности хирургической тактики у молодых пациенток при раке молочной железы (РМЖ). Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении этой болезни, в настоящее время наблюдается повышение уровня заболеваемости и смертности, в т.ч. у женщин молодого возраста, что связано с агрессивностью и гетерогенностью данного вида опухолей, а также с их сложными биологическими особенностями. В связи с этим РМЖ остается серьезной проблемой здравоохранения. Более глубокое понимание особенностей РМЖ у молодых пациенток позволит в дальнейшем оптимизировать и повысить эффективность лечения у данной категории больных.

Ключевые слова: *рак молочной железы, молодой возраст, хирургическое лечение.*

This paper presents contemporary scientific literature review of surgical features in breast cancer (BC) patients of young age. Despite significant advances in the diagnosis and treatment, during last decades, there is an increased morbidity and mortality of BC, especially in young age women, which is associated with the aggressiveness and heterogeneity of this type of tumours and their complex biological features. In this regard, BC remains a serious public health problem. A deeper understanding of BC in young patients will help in further optimizing and improving the effectiveness of treatment in these patients.

Key words: *breast cancer, young age, surgical treatment.*

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из ведущих онкологических проблем у женщин (20,9%): он занимает первое место по показателям заболеваемости (49,75 на 100 тыс. женщин – 66 621 случай) и смертности (15,17 на 100 тыс. женщин – 23 052 случаев). В настоящее время в России зарегистрировано 622 978 больных РМЖ, их средний возраст – 61,3 года [1].

Особый интерес представляет РМЖ у молодых пациенток. По одним данным, у пациенток в возрастной группе до 35 лет заболеваемость составляет от 2,6 до 7,5% [2, 3]; по данным других авторов, от 6 до 16% [4, 5] от общей популяции больных раком молочной железы.

РМЖ у молодых пациенток является острой социально-экономической проблемой еще и потому, что затрагивает трудоспособную часть женского населения. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), к ней относятся женщины в возрасте от 18 до 44 лет. Кроме того, для молодых женщин особенно важно сохранить высокое качество жизни, фертильность, сексуальную привлекательность и возможность заботиться о семье и детях.

В клиническом течении РМЖ у женщин молодого возраста многие авторы выделяют определенную специфику [3, 6]. Это и увеличение доли прогностически неблагоприятных подтипов и, соответственно, большее количество агрессивных вариантов, и частое возникновение местно-распространенных форм, и значительный процент носительства мутаций [7]. Поэтому уже на самом раннем этапе обследования необходима оценка биологической и популяционной гетерогенности, возможных рисков возникновения рецидива болезни и смерти от ее прогрессирования. Это позволит в дальнейшем оптимизировать лечебную стратегию, в т. ч. пересмотреть подходы хирургического лечения РМЖ у молодых пациенток. Так, одни авторы считают, что РМЖ в этой группе не требует какого-либо особого подхода и для лечения могут быть применены те же методы, что и у больных других возрастных групп с учетом стадии заболевания [8]. Другие же авторы утверждают, что независимо от стадии РМЖ, необходимо применять наиболее радикальные методы лечения и использовать адъювантную химиотерапию, учитывая склонность РМЖ к метастазированию и низкую выживаемость [9].

В настоящее время в лечении рака молочной железы наметилась тенденция к уменьшению объемов оперативного вмешательства, что связано с улучшением скрининга и, соответственно, с ранней диагностикой новообразований, а также накоплением знаний о биологии опухоли [10]. Однако хирургический метод по-прежнему является основным и обязательным этапом в лечении операбельного РМЖ.

Частота локальных рецидивов после мастэктомии (МЭ) и органосохраняющих операций (ОСО)

Лечение рака молочной железы имеет многовековую историю. Важным ее этапом стало появление радикальной мастэктомии – одноблочного удаления всей молочной железы с кожей, подлежащими мышцами, подмышечной, подключичной и подлопаточной клетчаткой, о чем сообщили W. Halsted [11] в 1889 г. и W. Meyer [12] в 1894 г. По данным W. Halsted, показатели 5-летней общей выживаемости достигли 40,4%, что было грандиозным успехом в те времена. В 1948 г. D. Patey и W. Dyson [13] предложили радикальную мастэктомию с сохранением большой грудной мышцы, а в 1963 г. J. Madden [14] сообщил об операции с сохранением обеих грудных мышц.

Стремление к сокращению объема оперативного вмешательства без ущерба для долгосрочного прогноза при РМЖ неминуемо привело к разработке вариантов органосохраняющих операций (ОСО). В 1973 г. Umberto Veronesi [15] начал крупное рандомизированное исследование, в котором был представлен высокий уровень локорегионального контроля, а также продемонстрированы одинаковые показатели отдаленной выживаемости при органосохраняющем лечении и радикальной мастэктомии, выполняемых на ранних стадиях болезни. В 1976 г. аналогичное исследование было инициировано NSABP. На основании этих исследований Национальный Институт Рака в США (NCI), а затем и ведущие мировые онкологические организации включили органосохраняющие операции в рекомендации по лечению РМЖ I–II стадии [16].

Первые крупные проспективные рандомизированные контролируемые исследования были посвящены сравнению результатов органосохраняющих операций с последующей лучевой терапией и мастэктомии. В результате были получены данные, что выживаемость после этих двух методов не различается, поэтому ОСО стали рекомендовать женщинам с ранними стадиями РМЖ. Но в ходе исследования большого числа пациентов, в этих эти работах не анализировался такой фактор, как возраст [17].

Это потребовало проведения подробного анализа результатов исследований ОСО и мастэктомии у женщин, относящихся к разным возрастным категориям, биологическим подтипам и вариантам лечения. Так, G. Coulombe и соавт. [18] сообщили, что при проведении matched-pair анализа не наблюдается существенной разницы в возникновении локорегионального рецидива (ЛРР) после проведенного хирургического лечения у женщин, как в возрасте от 20 до 39, так и от 40 до 49 лет. Для каждой возрастной категории была отобрана группа кандидатов, «идеальных» для ОСО, но перенесших хирургическое лечение в объеме мастэктомии. В результате болезнь-специфическая

выживаемость у молодых пациенток и пациенток старшего возраста после ОСО также оказалась равной. Напротив, M.J. Van der Sangen и соавт. [19] определили значительно худшие результаты локорегионарной выживаемости среди молодых женщин, перенесших ОСО. Однако результаты улучшились после 5-летнего наблюдения на фоне проведенной ОСО: частота 5-летнего локального рецидива (ЛР) составила: 1988–1993 гг. – 11,2%; 1994–1999 гг. – 8,8%; 2000–2005 гг. – 3,8%. В другом исследовании В.М. Beadle и соавт. [20] сравнили три группы пациенток: первой выполнялась ОСО с последующей лучевой терапией, второй была проведена мастэктомия и третьей – мастэктомия в комбинации с лучевой терапией. При многофакторном анализе для пациенток со стадией I не было выявлено никакой разницы после различной тактики лечения. Однако при стадиях II и III те пациентки, которым была выполнена только мастэктомия, имели худший прогноз (ЛРР: стадия II – 4,45, P=0,014; стадия III – 2,37, P=0,009). В другом исследовании выживаемость после ОСО оценивалась у 9285 молодых пациенток (<50 лет) с учетом размера опухоли, объема хирургического лечения, поражения лимфатических узлов, гистологических результатов, срока лечения, показателей выживаемости. После ОСО по сравнению с МЭ у женщин в возрасте 45–49 лет результаты оказались лучше (возраст <35, ОР 0,87; возраст 35–39, ОР 1,02; возраст 40–44, ОР 0,80; возраст 45–49 лет, ОР 0,66; P<0,05) [21]. Аналогичные результаты были получены при выполнении других исследований – снижение выживаемости у молодых женщин после ОСО не регистрировалось [22, 23].

Другим важным аспектом хирургического лечения РМЖ является подмышечная лимфаденэктомия. Вплоть до 1990-х гг. она считалась обязательным условием для адекватного стадирования заболевания и выполнения радикального хирургического вмешательства вне зависимости от стадии заболевания [24, 25].

Однако подмышечная лимфаденэктомия сопряжена с целым рядом серьезных осложнений, сопровождающихся значительным снижением качества жизни в послеоперационном периоде. По данным ретроспективного исследования, включавшего в себя более 700 пациенток, которым в рамках хирургического лечения РМЖ была выполнена подмышечная лимфаденэктомия, наиболее частым осложнением оказался лимфатический отек верхней конечности (встречался у 12,5% испытуемых) [26].

В последнем обзоре литературы приведены результаты мета-анализа более 70 исследований, посвященных лимфостазу у пациенток с РМЖ – в них приняло участие порядка 30 тыс. человек. Согласно полученным данным, такое осложнение развивалось у 19,9% пациенток после выполнения подмышечной лимфаденэктомии [27].

Учитывая высокий риск развития осложнений, приводящих к значительному снижению качества

жизни, стала активно дискутироваться целесообразность выполнения аксиллярной лимфодиссекции. Так, E.J. Vantema-Jorre и соавт. стратифицировали пациентов по вовлеченности лимфатических узлов и не обнаружили взаимосвязи различных типов операции и результатов выживаемости [28]. Однако общая выживаемость (ОВ) оказалась хуже у пациентов с пораженными ЛУ при выполнении одной только мастэктомии по сравнению с ОСО и последующей лучевой терапией (ОР=1,91; 95% ДИ=1,28–2,84; P=0,001). Более поздние исследования, а также современные методы диагностики и использование системной терапии продемонстрировали лучшие показатели выживаемости при многофакторном анализе [19, 28]. Эти исследования показывают эффективность ОСО в том случае, если отбор пациентов был выполнен надлежащим образом. Приемлемые показатели ЛРР и отсутствие разницы в общей выживаемости, напрямую связаны с высоким уровнем современной терапии. При этом подчеркивается, что молодой возраст не должен быть единственным критерием для выполнения мастэктомии.

Молекулярные подтипы РМЖ

Несколько крупных рандомизированных исследований доказали, что ОСО в лечении раннего РМЖ может быть столь же эффективной, как и мастэктомия. Однако некоторое время спустя ученые разделили РМЖ на молекулярные подтипы, значимо отличающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лечения [29]. Среди этих подтипов, которые включают HER-2-позитивный, люминальный А, люминальный В (HER-2-позитивный и HER-2-негативный) и базально-подобный РМЖ (тройные негативные опухоли – ТНО), последний вариант характеризуется наихудшим прогнозом [30].

A.J. Lowery и соавт. осуществили метаанализ, в ходе которого было показано влияние подтипа опухоли – люминального, тройного негативного и HER-2 позитивного – на ЛРР у 12592 женщин из 15 исследований при медиане наблюдения 57 месяцев [31]. Во всех исследованиях гормональная терапия была стандартной при положительных рецепторах, 48% пациенток получили адъювантную ХТ, и <6% пациенток с гиперэкспрессией HER2 получали трастузумаб. Среди 7174 женщин, которым была выполнена ОСО и проведена адъювантная лучевая терапия, общий уровень ЛРР составил 7,12%. ЛРР после ОСО возникал реже у пациенток с люминальными опухолями по сравнению с опухолями с гиперэкспрессией HER2 (ОР=0,34, 95%, 0,26–0,45) или тройных негативных опухолей (ОР=0,38, 95%, 0,23–0,61). Кроме того, пациентки с гиперэкспрессией HER2 имели более высокую вероятность развития ЛРР, чем пациентки с тройным негативным раком (ОР=1,44, 95%, 1,06–1,95). Эти данные подчеркивают значительный вклад системной

терапии для контроля результатов выживаемости. Разница в полученных результатах в ЛРР между подтипами отражают различия в биологии опухолей и еще раз доказывают необходимость проведения эффективной системной терапии.

Кроме того, упомянутый метаанализ A.J. Lowery et al. [31] продемонстрировал, что уровень ЛРР был очень низким у пациенток с положительными гормональными рецепторами, регулярно получавшими эндокринную терапию. Однако эти исследования проводились до того, как началось широкое адъювантное использование трастузумаба, поэтому ЛРР-результаты после ОСО у пациенток с HER2-позитивными опухолями были особенно высоки. Более поздний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших адъювантную химиотерапию с адъювантной химиотерапией плюс трастузумаб для гиперэкспрессирующих HER2-опухолей обнаружили значительное снижение ЛРР при добавлении трастузумаба (RR 0,58; 95%, 0,43–0,77; P=0,0002) [43], и даже при малых (<2 см) размерах узла. Добавление трастузумаба приводило к значительному снижению частоты возникновения рецидива. Безрецидивная выживаемость через 3 года составила 92% без применения трастузумаба, 98% – с его использованием (P=0,014) [44]. В отличие от пациенток с положительными гормональными рецепторами и экспрессией HER2/неу, для пациенток с тройными негативными опухолями дополнительной таргетной системной терапии в настоящее время нет. Учитывая высокий уровень ЛРР у пациенток с тройными негативными опухолями, считается, что более обширное хирургическое вмешательство может помочь уменьшить риск возникновения рецидива.

Позднее было проведено другое исследование [32], в котором сравнивались 10-летние показатели локальной безрецидивной выживаемости (ЛБРВ), локорегионарной безрецидивной выживаемости (ЛРБВ), отдаленной безрецидивной выживаемости (ОБРВ), болезнь-специфической выживаемости (БСВ) у пациентов в двух группах: в возрасте от 20 до 39 лет и от 40 до 49 лет, а также в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Анализ по результатам выживаемости в двух разных возрастных группах показал, что они оказались значительно хуже у молодых пациенток. ЛБРВ в возрасте от 20 до 39 лет составила 85,3% против 92,3% в старшей возрастной группе; ЛРБВ – 82,0% против 88,7%, соответственно; ОБРВ – 72,9% против 84,1%, БСВ – 78,1% против 87,3% (p=0,001).

Далее оценивались показатели выживаемости пациентов после разного объема оперативного вмешательства отдельно в каждой возрастной группе. Так, у пациенток в возрасте от 40 до 49 лет при 10-летнем наблюдении и выполнении ОСО и МЭ, результаты ЛБРВ и ЛРБВ были практически равными. Незначительные улучшения наблюдались в БСВ (86,4% против

79,6%, p=0,001) и ОБРВ (89,0% против 83,9%, p=0,002) при проведении ОСО. У молодых пациенток в зависимости от типа оперативного вмешательства за 10-летний период наблюдения статистически значимых различий выявлено не было.

В трех других ретроспективных исследованиях, сравнивающих результаты ЛРР у пациенток разных возрастов с ТНО после проведения ОСО и МЭ с последующей лучевой терапией, связь между типом операции и показателями ЛРР выявлена не была [33–35].

В рамках еще одного исследования [36] была проведена оценка ОБВ и БРВ по методу Каплан-Майера в зависимости от возраста пациенток при люминальном и HER2-позитивном подтипе РМЖ. Полученные данные позволяют делать вывод о том, что 5-летняя БРВ и ОБВ при разных молекулярных подтипах РМЖ была незначительно хуже у женщин младше 40 лет в сравнении со старшей возрастной когортой.

Что касается ТНО, то по данным разных авторов, ТНР молочной железы составляет от 11 до 22% всех возможных гистологических вариантов РМЖ [37–39]. Данный тип преимущественно характерен для пациенток моложе 40 лет, клинически характеризуется достаточно крупными узлами и высокой пролиферативной активностью (средний индекс Ki67 составляет 46%) [40].

Метаанализ A.J. Lowery et al., выводы из которого неоднократно цитировались выше, [31] включал в себя данные пяти исследований. В них сравнивались показатели выживаемости после ОСО и МЭ у пациенток с ТНО, и в результате статистически значимых различий зарегистрировано не было (OR=0,83, 95% ДИ=0,37–1,85).

В другом исследовании [41], выполненном на базе Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, изучалось влияние края резекции на локальный рецидив (ЛР) при тройном негативном раке. Всем пациенткам выполнялась ОСО. В результате при медиане наблюдения 60 месяцев статистически значимых различий при крае резекции <2 мм или >2 мм выявлено не было (4,7% и 3,7% соответственно; P=0,11). Аналогичные результаты были получены в исследовании A.L. Russo и соавт. [42]. При 10-летнем наблюдении показатели ЛР были идентичны в обеих группах (3,6% и 3,2%, P=0,3).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что этот подтип РМЖ является самым гетерогенным и, вероятно, он потребует применения все более нестандартных схем и режимов лекарственной терапии.

Хирургия у носительниц BRCA-мутаций

Основной причиной развития наследственного РМЖ являются мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Риск развития рака молочной железы в течение жизни у носительниц этих мутаций составляет 45–80% (Antoniou, et al., 2003; Bougie, Weberpals, 2011).

Вопрос о течении и прогнозе заболевания в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA и сегодня остается спорным. О. Johansson (1998) и L. Verhoog (1998) в своих работах, посвященных изучению выживаемости больных (отобранных по возрасту и стадии заболевания), у которых имеются мутации в гене BRCA1, не показали разницы в оценке выживаемости между этими группами [43, 44]. Выживаемость больных, у которых есть мутации в гене BRCA2, также не отличалась [45]. Напротив, другие исследователи утверждают, что прогноз заболевания в группе больных с мутациями в генах BRCA крайне плохой. Так, В. Turner B. [46] и L. Pierce [47] рекомендуют выполнять радикальную мастэктомию пациенткам – носительницам мутаций в генах BRCA даже при небольшом размере опухоли, т.к. при органосохраняющем лечении чаще возникают рецидивы.

К особенностям развития заболевания у молодых носительниц мутаций в генах BRCA 1/2 также относится более высокий риск развития контралатерального РМЖ. Среди BRCA1-позитивных женщин, которые были моложе 40 лет на момент диагностики первой опухоли, рак второй молочной железы в последующие 25 лет развивался в 62,9 % случаев, в то время как у тех женщин, которые на момент диагноза первой опухоли были старше 50 лет, опухоль контралатеральной молочной железы возникла всего в 19,6% случаев [48]. В работе Н.И. Поспеховой и соавт. [49] показано, что у больных РМЖ, диагностированным в возрасте до 40 лет, развитие контралатерального РМЖ в 73% случаев обусловлено наличием мутаций в гене BRCA1. В исследовании К. Metcalfe и соавт. отмечено, что у женщин моложе 50 лет на момент постановки диагноза РМЖ риск развития рака в другой молочной железе значительно выше, чем у тех, кто был старше 50 лет (37,6 и 16,8% соответственно; $p=0,003$) [50]. Таким образом, патологический BRCA-генотип определяет высокий риск развития двустороннего РМЖ у больных молодого возраста. В связи с этим определенный научный интерес представляет расширение знаний об анамнезе пациенток носителей мутаций в генах BRCA 1/2.

У женщин с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы профилактическая мастэктомия рассматривается как один из способов избежать этого заболевания, хотя целесообразность этой операции многим специалистам все еще представляется сомнительной. Так, обзор Кокрановского сотрудничества (Cochrane Collaboration) продемонстрировал, что проведение контралатеральной профилактической мастэктомии (КПМЭ) не обеспечивает сколько-нибудь значительных преимуществ в показателях выживаемости [51].

В другом большом исследовании, проведенном С. Pesce и соавт. [52], было отобрано 14627 женщин в возрасте до 45 лет I–II стадии, перенесших одностороннюю мастэктомию (70,3% – 10238 женщин) или

КПМЭ (29,7% – 4389 женщин) за период 2004–2006 гг. 5-летняя ОВ в обеих группах рассчитывалась с использованием метода Каплан-Майера и регрессионного анализа Кокса. Медиана наблюдения составила 6,1 года. После корректировки групп пациенток по возрасту, расе, сопутствующим заболеваниям, гормональному статусу, году диагностики, размеру опухоли, вовлеченности лимфатических узлов и применения адьювантной ЛТ и ХТ, не было выявлено никакой разницы в показателях ОВ у женщин обеих групп (ОР 0,93; $p=0,39$).

В то же время исследование Cancer Research Network of Kaiser Permanente показало, что болезнеспособная и общая выживаемость значительно лучше у пациенток, которым выполнялась КПМЭ [53]. Несомненный интерес в этом плане представляет обзор Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), в котором исследование базы данных показало улучшение 5-летней выживаемости на 4,8% у женщин моложе 50 лет и отрицательным ЭР [54]. Еще одно исследование включало 3889 молодых пациенток и также продемонстрировало лучшие показатели выживаемости у пациенток с КПМЭ в ЭР-негативной группе [55].

Интересны результаты еще одного наблюдения за группой здоровых носительниц мутаций BRCA 1/2 ($n=286$), 113 из которых подверглись профилактической мастэктомии, а 173 наблюдались без лечения при медиане времени наблюдения в первой группе 4,8 года, а во второй 3,5 года. Их сравнение показало, что в группе наблюдения за этот период диагностированы 24 случая РМЖ, 2 больные умерли. В группе больных, подвергшихся профилактической мастэктомии, у одной пациентки спустя 3,5 года после оперативного вмешательства возникли отдаленные метастазы, а у 2 пациенток опухоль была выявлена в удаленном материале. Таким образом, в группе наблюдения без лечения 5-летняя частота РМЖ составила 17%, что существенно ($p=0,01$) выше, чем в группе подвергшихся профилактической мастэктомии [56].

В исследовании Т. R. Rebbeck с соавт. 483 женщины с мутациями генов BRCA 1/2 были разделены на две группы. В первой из них (105 человек) носительницам мутаций была выполнена билатеральная профилактическая мастэктомия. Во второй, контрольной группе (378 женщин) лечения не проводилось. Средний период наблюдения составил 6,4 лет. Рак молочной железы был диагностирован у 2 (1,9%) из 105 женщин первой группы и у 184 (48,7%) женщин контрольной группы [57].

Таким образом, очевидно, что для достижения лучших результатов в лечении РМЖ у молодых носительниц гена BRCA 1/2 необходимо учитывать особенности анамнеза, клиники, патоморфологических и молекулярно-биологических характеристик опухоли. Понимание того, что указанные особенности и прогноз заболевания в этой группе больных взаимос-

вязаны, позволит выбрать адекватный и наиболее эффективный вариант лечения.

На сегодняшний день нет четких критериев определения показаний к проведению профилактических оперативных вмешательств у здоровых носителей мутаций BRCA 1/2. Данная проблема, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении и накоплении материала. Все это требуется для создания новых и совершенствования существующих методов ранней диагностики и профилактики, а также выбора оптимального метода лечения.

Биопсия сигнального лимфатического узла (СЛУ)

С недавних пор стала активно дискутироваться целесообразность выполнения аксиллярной лимфодиссекции при РМЖ. В 1977 г. R. Cabanas предположил, что существует некий sentinel lymph node («сигнальный», «сторожевой» лимфоузел, СЛУ) – первый лимфатический узел на пути лимфооттока из первичной опухоли [58]. В настоящее время уже накоплено достаточно данных о целесообразности проведения биопсии СЛУ у больных ранним РМЖ при клинически негативных аксиллярных лимфоузлах, а также отработаны методики проведения этой биопсии и определены критерии ее эффективности. Крупное рандомизированное исследование NSABP B-32 доказало эффективность биопсии СЛУ у больных с РМЖ T1-2N0M0 стадии. В анализ были включены 3989 женщин, которых разделили в группы: первой была выполнена только биопсия СЛУ, второй – группа биопсии СЛУ с аксиллярной лимфодиссекцией. В результате различий в 8-летних показателях ОВ и БРВ практически не оказалось: 90,3% и 91,8%, 81,5% и 82,4% соответственно. При этом косметические результаты были существенно лучше при выполнении биопсии [59].

В дальнейшем было выполнено и другое исследование (ACOSOG Z0010), показавшее отличные результаты ЛПП после проведения ОСО с биопсией СЛУ и послеоперационной лучевой терапией у 3904 больных РМЖ T1-2N0M0 стадии. При медиане наблюдения 8,4 года доля локальных, регионарных и отдаленных рецидивов болезни составила всего 3,3%, 0,5% и 3,4% соответственно [60]. Аналогичные результаты были получены в исследовании H. Takei и соавт.: оно продемонстрировало отличные результаты локорегионарного контроля после биопсии СЛУ и лучевой терапии, а также связь риска возникновения локорегионарных рецидивов с гормононегативным статусом опухоли и высокой степенью злокачественности [61].

Кроме того, результаты исследования ACOSOG Z0011 показали, что пациентки после ОСО с пораженным СЛУ, которым выполнялась его биопсия,

а затем проводилась лучевая терапия и системная адъювантная терапия, имели отличные результаты ОВ, БРВ, БСВ, которые не отличались от результатов при выполнении лимфодиссекции подмышечных узлов. Так, в группе пациентов с биопсией СЛУ 10-летняя БРВ составила 94,1%, а у пациентов с лимфодиссекцией – 93,2% ($p=0,36$); ОВ – 86,3% и 83,6% ($p=0,40$), а БСВ – 80,3% и 78,3%, соответственно ($p=0,30$) [62]. При анализе факторов, влиявших на локорегионарную выживаемость, статистически значимыми оказались размер опухоли, степень ее злокачественности и гормональный статус. Однако необходимо помнить, что с точки зрения возраста пациенты были разделены на 2 группы: моложе 51 года и старше. В первую группу попало 295 (34,3%) пациенток; распределение их по возрастным группам не представлено. При этом, несмотря на то что статистически значимого влияния на частоту локорегионарного рецидива возраст не оказал, тем не менее в однофакторном анализе ОР составило 0,54 (0,29–1,03), ($p=0,06$), а в мультифакторном анализе – 0,54 (0,28–1,01) ($p=0,055$). Таким образом, желательнее провести особый анализ более молодой группы пациенток для обоснования однозначного вывода о безопасности биопсии СЛУ как единственном вмешательстве на подмышечной зоне у пациенток с наличием одного или двух микроскопически определяемых метастазов.

На основании полученных результатов крупных рандомизированных исследований эксперты St.Gallen International Breast Cancer Conference начиная с 2009 г. рекомендовали выполнять биопсию СЛУ у больных РМЖ T1-2N0M0 стадией в качестве альтернативы аксиллярной лимфодиссекции вне зависимости от возраста пациенток; при этом были приняты критерии эффективности биопсии СЛУ (СЛУ должны быть идентифицированы в более 90% случаев, а частота ложно-отрицательных заключений о наличии метастазов не должна превышать 5%) [63–65].

Заключение

Как явствует из вышеизложенного, проблема выбора тактики хирургического лечения по-прежнему остается открытой, несмотря на определенные успехи в комплексной терапии РМЖ у молодых пациенток. Многие данные свидетельствуют о том, что необходимости в расширении объема вмешательства на молочной железе в молодом возрасте нет, но тем не менее еще не разработан рациональный лечебно-диагностический алгоритм работы со здоровыми носительницами мутаций BRCA 1 и 2. Также не определен и объем вмешательства на аксиллярной зоне при наличии там микроскопически подтвержденных метастазов, что, несомненно, должно стать предметом дальнейших исследований.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 250 с.: ил.
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17. – № 3. – С. 132.
3. Зикиряходжаев А.Д. Рак молочной железы у женщин молодого возраста. Автореф. дис. доктора медицинских наук: 14.00.14 / Зикиряходжаев Азизжон Дилшодович [Место защиты: Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН]. – М., 2007. – 43 с.: ил.
4. Innes K. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women / K. Innes, T. Byers, M. Schymura // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152. – № 12. – P. 1121–1128.
5. Kothari A.S. Breast cancer in young women / A.S. Kothari, I.S. Fentiman // Int. J. Clin. Pract. – 2002. – Vol. 56. – № 3. – P. 184–187.
6. Hanby M. Breast carcinoma in women age 25 years or less / M. Hanby, K. Ryder, H. Hamed et al. // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – № 3. – P. 606–614.
7. Klauber-DeMore N. Tumor Biology of Breast Cancer in Young Women / N. Klauber-DeMore // Breast Disease. – 2006. – P. 9–15.
8. Rutqvist L.E. Long-term survival of 458 young breast cancer patients / L.E. Rutqvist, A. Wallgren // Cancer. – 1985. – Vol. 55. – № 3. – P. 658–665.
9. Xiong Q., Valero V., Kau V. et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – № 10. – P. 2523–2528.
10. Kesson E.M. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women / E.M. Kesson, G.M. Allardice, W.D. George, H.J. Burns, D.S. Morrison // British Medical Journal. – 2012. – Vol. 344. – № 4. – P. 324–325.
11. Halsted W.S. Brief consideration of cases of cancer of the breast treated at the Johns Hopkins Hospital since 1889 // Tr. Am. Surg. Ass. – 1901. – Ser. 3. – Vol. 3. – P. 472.
12. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast // Med. Rec. – 1894. – Ser 2. – Vol. 2. – P. 746–749.
13. Patey D.H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed / D.H. Patey, W.H. Dyson // British Journal of Cancer. – 1948. – Vol. 2. – P. 7–13.
14. Madden J.L. Modified radical mastectomy // Surgery Gynecology Obstet. – 1965. – Vol. 121. – P. 1221–1230.
15. Veronesi U. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial / U. Veronesi, R. Zucali, A. Luini // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1986. – Vol. 12. – № 5. – P. 717–720.
16. Fisher B. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer / B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant // N Engl J Med. – 2002. – Oct. – 17. – 347, № 16. – P. 1233–1241.
17. Clarke M. 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. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
18. Coulombe G. et al. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2007. – Vol. 67. – P. 1282–1290.
19. Van der Sangen M.J. et al. Are breast conservation and mastectomy equally effective in the treatment of young women with early breast cancer? Long-term results of a population-based cohort of 1451 patients aged 40 years // Breast Cancer Research and Treatment. – 2011. – Vol. 127. – № 1. – P. 207–215.
20. Beadle B.M. et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2009. – Vol. 73. – P. 734–744.
21. Kroman N. et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma // Cancer. – 2004. – Vol. 100. – P. 688–693.
22. Mahmood U. et al. Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2012. – Vol. 83. – P. 1387–1393.
23. Bantema-Joppa E.J. et al. Early-stage young breast cancer patients: Impact of local treatment on survival // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2011. – Vol. 81. – P. 553–559.
24. Bland K.I. et al. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival // Journal Am Coll Surg. – 1999. – Vol. 188. – № 6. – P. 586–595.
25. Maughan K.L. Treatment of breast cancer / K.L. Maughan, M.A. Lutterbie, P.S. Ham // American family physician. – 2010. – Vol. 81. – № 11. – P. 1339–1346.
26. Kwan W. et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life // J Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20. – № 20. – P. 4242–4248.
27. DiSipio T. et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – № 6. – P. 500–515.

28. *Bantema-Joppe E.J. et al.* Early-stage young breast cancer patients: Impact of local treatment on survival // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2011. – Vol. 81. – P. 553–559.
29. *Perou C.M.* Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou, T. Sorlie, M.B. Eisen et al. // Nature. – 2000. – Vol. 406. – № 6797. – P. 747–752.
30. *Perou C.M.* Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers // The Oncologist. – 2010. – Vol. 15, Suppl. 5. – P. 39–48.
31. *Lowery A.J. et al.* Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype // Breast Cancer Res Treat. – 2012. – Vol. 133. – P. 831–841.
32. *Coulombe G.* Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? / G. Coulombe, S. Tyldesley, C. Speers, C. Aquino-Parsons, V. Bernstein et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2007. – Vol. 67. – № 5. – P. 1282–1290.
33. *Parker C.C. et al.* Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple-receptor negative breast cancer? // Surgery. – 2010. – Vol. 148. – P. 386–391.
34. *Adkins F.C. et al.* Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation // Ann Surg Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 3164–3173.
35. *Zumsteg Z.S. et al.* Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer / Z.S. Zumsteg, M. Morrow, B. Arnold et al. // Ann Surg Oncol. – 2013. – Vol. 20. – P. 3469–3476.
36. *Sheridan W.* Breast cancer in young women: have the prognostic implications of breast cancer subtypes changed over time? / W. Sheridan, T. Scott, S. Caroline et al. // Breast Cancer Res Treat. – 2014. – Vol. 147. – P. 617–629.
37. *Dent R.* Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer / R. Dent, W.M. Hanna, M. Trudeau, E. Rawlinson, P. Sun, S.A. Narod // Breast Cancer Res. Treat. – 2008. – Vol. 115. – № 2. – P. 423–428.
38. *Nishimura R.* Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? / R. Nishimura, N. Arima // Breast Cancer. – 2008. – Vol. 15. – № 4. – P. 303–308.
39. *Cheang M.C.* Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype / M.C. Cheang, D. Voduc, C. Bajdik, S. Leung, S. McKinney, S.K. Chia, C.M. Perou, T.O. Nielsen // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – P. 1368–1376.
40. *Lerma E.* Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas) / E. Lerma, G. Peiro, T. Ramon, S. Fernandez, D. Martinez, C. Pons et al. // Mod. Pathol. – 2007. – Vol. 20. – № 11. – P. 1200–1207.
41. *Pilewskie M.* Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy / M. Pilewskie, A. Ho, E. Orell et al. // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21. – P. 1209–1214.
42. *Russo A.L.* Margin status and the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy / A.L. Russo et al. // Breast Cancer Res Treat. – 2013. – Vol. 140. – P. 353–361.
43. *Johannson O.* Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA 1 or BRCA 2 mutations or unknown susceptibility genes / O. Johannson, O. Bendahl et al. // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 310–319.
44. *Verhoog L.C.* Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1 / L.C. Verhoog, C.T.M. et al. // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – № 9099. – P. 316–321.
45. *Verhoog L.C.* Survival in Hereditary Breast Cancer Associated With Germline Mutations of BRCA2 / L.C. Verhoog, C.T.M. et al. // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 3396–3402.
46. *Chu K.U.* Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis / K.U. Chu, R.R. Turner, N.M. Hansen, M.B. Brennan, A.E. Giuliano // Ann Surg Oncol. – 1999. – Vol. 6. – № 8. – P. 756–761.
47. *Pierce L.J.* Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy / L.J. Pierce, K.A. Phillios, K.A. Griffin, S. Buys et al. // Breast Cancer Res Treat. – 2010. – Vol. 121. – № 2. – P. 389–398.
48. *Atchley D.P.* Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer / D.P. Atchley et al. // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 2. – № 4. – P. 312–318.
49. *Поспехова Н.И.* Двухсторонний рак молочной железы в Российской популяции: молекулярно-генетические, семейные и клинические характеристики / Н.И. Поспехова, В.П. Логинова, В.П. Шубин и др. // Молекулярная медицина. – 2010. – № 3. – С. 38–42.
50. *Backhouse C.M.* Carcinoma of the breast in women aged 35 or less / C.M. Backhouse, E.R.V. Lloyd-Davies, S. Shousha et al. // Br. J. Surgery. – 1987. – Vol. 74. – № 7. – P. 591–593.
51. *Lostumbo L.* Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer L. Lostumbo, N. Carbine, J. Wallace et al. // Cochrane Database Syst Review. – 2004. – Vol. 4. – CD 002748.
52. *Pesce C.* Contralateral prophylactic mastectomy provides no survival benefit in young women with estrogen receptor-negative breast cancer / C. Pesce, E. Liederbach, C. Wang, B. Lapin, D.J. Winchester, K. Yao // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21. – P. 3231–3239.
53. *Herrinton L.J.* Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project / L.J. Herrinton, W.E. Barlow, O. Yu et al. // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – № 19. – P. 4275–4286.
54. *Bedrosian I.* Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients / I. Bedrosian, Hu CY, G.J. Chang // J Natl Cancer Inst. – 2010. – Vol. 102. – № 6. – P. 401–409.

55. *Brewster A.* Association between contralateral prophylactic mastectomy and breast cancer outcomes by hormone receptor status / A. Brewster, I. Bedrosian, P.A. Parker et al. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – № 22. – P. 5637–5643.
56. *Klijn G.M.* Results of the extended series on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carriers in Rotterdam / G.M. Klijn, B. van Geel, H. Meijers-Heijboer et al. // *San Antonio Breast Cancer Symposium: 27th Annual*. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – abstr. 10.
57. *Rebbeck T.R.* Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / T.R. Rebbeck, T. Friebel, H.T. Lynch et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 1055–1062.
58. *Winchester D.J.* *Breast Cancer*. – Hamilton: B.C. Decker, 2006. – XVI, 607 p.: il.
59. *Krag D.N.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial / D.N. Krag, S.J. Anderson, T.B. Julian et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – № 10. – P. 927–933.
60. *Olson J.A.Jr.* Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011 / J.A.Jr. Olson, L.M. McCall, P. Beitsch et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – Jul. – 20. – Vol. 26. – № 21. – P. 3530–3535.
61. *Takei H.* Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer / H. Takei, K. Suemasu, M. Kurosumi et al. // *Breast Cancer*. – 2007. – Vol. 14. – № 1. – P. 16–24.
62. *Giuliano A.E.* Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial / A.E. Giuliano, K. Ballman, L. McCall et al. // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 264. – № 3. – P. 413–420.
63. *Gradishar W.J.* National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Panel Breast cancer version 3. 2014 / W.J. Gradishar, B.O. Anderson, S.L. Blair et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2014. – Apr. – Vol. 12. – № 4. – P. 542–590.
64. *Harbeck N.* St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion / N. Harbeck, C. Thomssen, M. Gnant // *Breast Care (Basel)*. – 2013. – May. – Vol. 8. – № 2. – P. 102–109.
65. *Senkus E.* ESMO Guidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Senkus, S. Kyriakides, F. Penault-Llorca et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 20. – Suppl. 4. – P. 1–17.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova ed. Moscow, Herzen State Pedagogical University of Russia. 2017; 250. (in Russ).
2. *Davidov M.I.* Malignant neoplasm statistics in Russia and CIS countries in 2004. M.I. Davidov, E.M. Aksel. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Bulletin. 2006; 17(3): 132.
3. *Zikirjabodjaev A.D.* Breast cancer in young women. Abst. os Diss. of Doct. of Med: 14.00.14. *Zikirjabodjaev A.D.* N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Moscow, 2007; 43, ill.
4. *Innes K.* Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. K. Innes, T. Byers, M. Schymura. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152(12): 1121–1128.
5. *Kothari A.S.* Breast cancer in young women. A.S. Kothari, I.S. Fentiman. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56 (3): 184–187.
6. *Hanby M.* Breast carcinoma in women age 25 years or less. M. Hanby, K. Ryder, H. Hamed et al. *Cancer*. 2002; 94(3): 606–614.
7. *Klauber-DeMore N.* Tumor Biology of Breast Cancer in Young Women. N. Klauber-DeMore. *Breast Disease*. 2006; 9–15.
8. *Rutqvist L.E.* Long-term survival of 458 young breast cancer patients. L.E. Rutqvist, A. Wallgren. *Cancer*. 1985; 55(3): 658–665.
9. *Xiong Q., Valero V., Kau V. et al.* Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2001; 92(10): 2523–2528.
10. *Kesson E.M.* Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women. E.M. Kesson, G.M. Allardice, W.D. George, H.J. Burns, D.S. Morrison. *British Medical Journal*. 2012; 344(4): 324–325.
11. *Halsted W.S.* Brief consideration of cases of cancer of the breast treated at the Johns Hopkins Hospital since 1889. *Tr. Am. Surg. Ass.* 1901; 3(3): 472.
12. *Meyer W.* An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med. Rec.* 1894; 2(2): 746–749.
13. *Patey D.H.* The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. D.H. Patey, W.H. Dyson. *British Journal of Cancer*. 1948; 2: 7–13.
14. *Madden J.L.* Modified radical mastectomy. *Surgery Gynecology Obstet.* 1965; 121: 1221–1230.
15. *Veronesi U.* Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. U. Veronesi, R. Zucali, A. Luini. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1986; 12(5): 717–720.
16. *Fisher B.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant. *N Engl J Med*. 2002. Oct. 17; 347(16): 1233–1241.

17. Clarke M. 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; 366: 2087-2106.
18. Coulombe G. et al. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007; 67: 1282-1290. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.032. Epub 2007 Feb 1.
19. Van der Sangen M.J. et al. Are breast conservation and mastectomy equally effective in the treatment of young women with early breast cancer? Long-term results of a population-based cohort of 1451 patients aged 40 years. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011; 127(1): 207-215. doi: 10.1007/s10549-010-1110-x. Epub 2010 Aug 12.
20. Beadle B.M. et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2009; 73: 734-744. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.078. Epub 2008 Aug 15.
21. Kroman N. et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer*. 2004; 100: 688-693. doi: 10.1002/cncr.20022.
22. Mahmood U. et al. Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012; 83: 1387-1393. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.075. Epub 2012 Jan 31.
23. Bantema-Joppe E.J. et al. Early-stage young breast cancer patients: Impact of local treatment on survival. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011; 81: 553-559. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.060. Epub 2011 Sep 9.
24. Bland K.I. et al. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *Journal Am Coll Surg*. 1999; 188(6): 586-595.
25. Maughan K.L. Treatment of breast cancer. K.L. Maughan, M.A. Lutterbie, P.S. Ham. *American family physician*. 2010; 81(11): 1339-1346.
26. Kwan W. et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2002; 20(20): 4242-4248. doi: 10.1200/JCO.2002.09.018
27. DiSipio T. et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6): 500-515. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7. Epub 2013 Mar 27.
28. Bantema-Joppe E.J. et al. Early-stage young breast cancer patients: Impact of local treatment on survival. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011; 81: 553-559. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.060. Epub 2011 Sep 9.
29. Perou C.M. Molecular portraits of human breast tumours. C.M. Perou, T. Sorlie, M.B. Eisen et al. *Nature*. 2000; 406(6797): 747-752.
30. Perou C.M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. *The Oncologist*. 2010; 15(5): 39-48. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-61.
31. Lowery A.J. et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133: 831-841. doi: 10.1007/s10549-011-1891-6. Epub 2011 Dec 7.
32. Coulombe G. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? G. Coulombe, S. Tyldesley, C. Speers, C. Aquino-Parsons, V. Bernstein et al. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007; 67(5): 1282-1290.
33. Parker C.C. et al. Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple-receptor negative breast cancer? *Surgery*. 2010; 148: 386-391. doi: 10.1016/j.surg.2010.05.018. Epub 2010 Jul 1.
34. Adkins F.C. et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 3164-3173. doi: 10.1245/s10434-011-1920-z. Epub 2011 Sep 27.
35. Zumsteg Z.S. et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. Z.S. Zumsteg, M. Morrow, B. Arnold et al. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20: 3469-3476.
36. Sheridan W. Breast cancer in young women: have the prognostic implications of breast cancer subtypes changed over time? W. Sheridan, T. Scott, S. Caroline et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 147: 617-629. doi: 10.1007/s10549-014-3125-1. Epub 2014 Sep 11.
37. Dent R. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. R. Dent, W.M. Hanna, M. Trudeau, E. Rawlinson, P. Sun, S.A. Narod. *Breast Cancer Res. Treat*. 2008; 115(2): 423-428. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2. Epub 2008 Jun 10.
38. Nishimura R. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? R. Nishimura, N. Arima. *Breast Cancer*. 2008; 15(4): 303-308. doi: 10.1007/s12282-008-0042-3. Epub 2008 Mar 29.
39. Cheang M.C. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. M.C. Cheang, D. Voduc, C. Bajdik, S. Leung, S. McKinney, S.K. Chia, C.M. Perou, T.O. Nielsen. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14(5): 1368-1376.
40. Lerma E. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). E. Lerma, G. Peiro, T. Ramon, S. Fernandez, D. Martinez, C. Pons et al. *Mod. Pathol*. 2007; 20(11): 1200-1207. doi: 10.1038/modpathol.3800961.
41. Pilewskie M. Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. M. Pilewskie, A. Ho, E. Orell et al. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 1209-1214.

42. Russo A.L. Margin status and the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. A.L. Russo et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140: 353-361. doi: 10.1007/s10549-013-2627-6. Epub 2013 Jul 9.
43. Johannson O. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA 1 or BRCA 2 mutations or unknown susceptibility genes. O. Johannson, O. Bendahl et al. *Cancer.* 1998; 83: 310-319.
44. Verhoog L.C. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. L.C. Verhoog, C.T.M. et al. *Lancet.* 1998; 351(9099): 316-321.
45. Verhoog L.C. Survival in Hereditary Breast Cancer Associated With Germline Mutations of BRCA2. L.C. Verhoog, C.T.M. et al. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3396-3402.
46. Chu K.U. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. K.U. Chu, R.R. Turner, N.M. Hansen, M.B. Brennan, A.E. Giuliano. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6(8): 756-761.
47. Pierce L.J. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. L.J. Pierce, K.A. Phillios, K.A. Griffin, S. Buys et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121(2): 389-398.
48. Atchley D.P. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer. D.P. Atchley et al. *J. Clin. Oncol.* 2008; 2(4): 312-318. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.
49. Pospehova N.I. Two-sided breast cancer in the Russian population: molecular genetic, family and clinical characteristics. N.I. POSpehova, V.P. Loginova, V.P. Shubin et al. *Molecular Medicine.* 2010; 3: 38-42.
50. Backhouse C.M. Carcinoma of the breast in women aged 35 or less. C.M. Backhouse, E.R.V. Lloyd-Davies, S. Shousha et al. *Br. J. Surgery.* 1987; 74(7): 591-593.
51. Lostumbo L. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer L. Lostumbo, N. Carbine, J. Wallace et al. *Cochrane Database Syst Review.* 2004; 4: CD 002748.
52. Pesce C. Contralateral prophylactic mastectomy provides no survival benefit in young women with estrogen receptor-negative breast cancer. C. Pesce, E. Liederbach, C. Wang, B. Lapin, D.J. Winchester, K. Yao. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 3231-3239.
53. Herrinton L.J. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. L.J. Herrinton, W.E. Barlow, O. Yu et al. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19): 4275-4286. doi: 10.1200/JCO.2005.10.080.
54. Bedrosian I. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. I. Bedrosian, Hu CY, G.J. Chang. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(6): 401-409. doi: 10.1093/jnci/djq018. Epub 2010 Feb 25.
55. Brewster A. Association between contralateral prophylactic mastectomy and breast cancer outcomes by hormone receptor status. A. Brewster, I. Bedrosian, P.A. Parker et al. *Cancer.* 2012; 118(22): 5637-5643. doi: 10.1002/cncr.27574. Epub 2012 Apr 19.
56. Klijn G.M. Results of the extended series on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carriers in Rotterdam. G.M. Klijn, B. van Geel, H. Meijers-Heijboer et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium: 27th Annual.* 2004; 88 (Suppl.): abstr. 10.
57. Rebbeck T.R. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. T.R. Rebbeck, T. Friebel, H.T. Lynch et al. *J. Clin. Oncol.* 2004; 5: 1055-1062. doi: 10.1200/JCO.2004.04.188.
58. Winchester D.J. *Breast Cancer.* Hamilton: B.C. Decker, 2006; XVI, 607 p.: il.
59. Krag D.N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. D.N. Krag, S.J. Anderson, T.B. Julian et al. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 927-933.
60. Olson J.A.Jr. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. J.A.Jr. Olson, L.M. McCall, P. Beitsch et al. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20; 26(21): 3530-3535.
61. Takei H. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. H. Takei, K. Suemasu, M. Kurosumi et al. *Breast Cancer.* 2007; 14(1): 16-24.
62. Giuliano A.E. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. A.E. Giuliano, K. Ballman, L. McCall et al. *Ann Surg.* 2016; 264(3): 413-420.
63. Gradishar W.J. National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Panel Breast cancer version 3. 2014. W.J. Gradishar, B.O. Anderson, S.L. Blair et al. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014 Apr; 12(4): 542-590.
64. Harbeck N. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. N. Harbeck, C. Thomssen, M. Gnant. *Breast Care (Basel).* 2013 May; 8(2): 102-109.
65. Senkus E. ESMO Guidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E. Senkus, S. Kyriakides, F. Penault-Llorca et al. *Annals of Oncology.* 2013; 20 (Suppl. 4): 1-17.