

Метастазы рака молочной железы в парастеральные лимфоузлы: нужна ли морфологическая верификация?

А.В.Триголосов[✉], В.А.Уйманов, М.В.Черных, А.В.Петровский, Е.А.Никитина, М.И.Нечушкин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва,

Каширское ш., д. 23

[✉]trigolosov@mail.ru

Предпосылка. Метастатическое поражение парастеральных лимфоузлов (ПЛУ) ассоциируется с плохим прогнозом рака молочной железы (РМЖ). Однако проведение лучевой терапии на парастеральную зону все еще является предметом дискуссии.

Методы. Ретроспективно изучены результаты 1144 последовательно пролеченных больных первичным РМЖ, перенесших одномоментную видеоторакоскопическую парастеральную лимфаденэктомию в период с 1998 по 2009 г.

Результаты. Осложнения, связанные с эндоскопическим этапом, не превысили 2%. Метастазы в ПЛУ выявлены у 211 (18,4%) больных, в 6,0% случаев отсутствовала аксиллярная инвазия. При многомерном анализе на частоту поражения статистически значимое влияние оказывали: локализация опухоли, отличная от наружной, критерий Т, степень поражения аксиллярных лимфоузлов и лимфоваскулярная инвазия. Метастазы в ПЛУ достоверно ухудшали показатели отдаленных исходов и 5-летнюю общую – ОВ и безрецидивную выживаемость – БРВ (ОВ 79,0±3,1% против 91,4±1,0%, $p<0,001$; БРВ 69,0±3,4% против 86,0±1,2%, $p<0,001$, соответственно) у больных как с метастазами, так и без метастазов в аксиллярные лимфоузлы. Метастазы в ПЛУ наряду с размерами опухоли и аксиллярным поражением оказывали независимое прогностическое негативное влияние на показатели БРВ и ОВ (отношение шансов 2,24 [1,45–3,46] и 2,50 [1,41–4,43] соответственно).

Заключение. Состояние ПЛУ является значимым компонентом регионарного распространения РМЖ, способным влиять на тактику адъювантного лечения. Проведение рандомизированных клинических исследований относительно лучевой терапии на ПЛУ с морфологически подтвержденным поражением представляется целесообразным.

Ключевые слова: рак молочной железы, парастеральные лимфоузлы, видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия.

Для цитирования: Триголосов А.В., Уйманов В.А., Черных М.В. и др. Метастазы рака молочной железы в парастеральные лимфоузлы: нужна ли морфологическая верификация? Современная Онкология. 2017; 19 (2): 22–27.

Original article

Internal mammary nodes metastases for breast cancer: whether the morphological verification is necessary?

A.V.Trigolosov[✉], V.A.Uimanov, M.V.Chernikh, A.V.Petrovskiy, E.A.Nikitina, M.I.Nechushkin

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow,

Kashirskoe sh., d. 23

[✉]trigolosov@mail.ru

Abstract

Background. Metastatic involvement of the internal mammary chain lymph nodes (IMN) is associated with poor prognosis for breast cancer (BC) patients. However, parasternal radiation therapy is still a subject for debate.

Methods. Results of 1144 consecutively treated patients with primary BC, who underwent one-stage videothoracoscopic (VATS) parasternal lymphadenectomy from 1998 to 2009, were retrospectively studied.

Results. Surgical complications associated with thoracoscopic procedure did not exceed 2%. IMN metastases were detected in 211 (18.4%) patients, 6.0% of these cases did not have axillary invasion. In a wide analysis, the frequency of metastasis was statistically more influenced by: tumor localization (different from external quadrants), primary tumor size (T), level of involved axillary lymph nodes (N) and lymphovascular invasion. Patients with IMN metastases showed significantly poorer long-term outcomes: 5-year overall – OS and disease-free survival – DFS (OS 79.0±3.1% vs 91.4±1.0%, $p<0.001$; DFS 69.0±3.4% vs 86.0±1.2%, $p<0.001$, respectively) both in the whole group and in the subgroups with and without axillary lymph node metastases. IMN metastases along with tumor size and axillary nodes showed a negative independent prognostic influence on the DFS and OS (hazard ratio 2.24 [1.45–3.46]; 2.50 [1.41–4.43], respectively).

Conclusions. IMN status is an important criterion which may influence on the prognosis and adjuvant treatment strategy in BC. Our study is in favor of conducting randomized clinical studies supporting the impact of radiotherapy treatment for involved IMN.

Key words: breast cancer, internal mammary nodes, videothoracoscopic parasternal lymphadenectomy.

Foot citation: Trigolosov A.V., Uimanov V.A., Chernikh M.V. et al. Internal mammary nodes metastases for breast cancer: whether the morphological verification is necessary? Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 22–27.

Введение

Парастеральный лимфатический коллектор при раке молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет является

предметом острой дискуссии относительно диагностики, влияния на клиническое течение заболевания, а также целесообразности лечебного воздействия на него. Многочис-

Таблица 1. Характеристика больных и распределение по статусу ПЛУ

Фактор	Значения фактора	Всего	ПЛУ+		Однофакторный анализ*, p	Многофакторный анализ**, ОШ и 95% ДИ
			абс.	%		
Всего		1144	211	18,4		
Возраст, лет	≤35	79	20	25,3	0,026	НЗ
	36–45	449	90	20,4		
	56–55	524	87	16,6		
	56–65	100	14	14,0		
Локализация опухоли	Наружная	592	69	11,7	<0,0001	Реф.
	Внутренняя	468	114	24,4		4,91 (3,28–7,34)
	Центральная	84	28	33,3		3,92 (2,08–7,37)
Критерий Т	T1	507	53	10,5	<0,0001	Реф.
	T2	505	116	23,0		1,68 (1,12–2,50)
	T3	76	24	31,6		3,24 (1,66–6,31)
	T4	56	18	32,1		НЗ
Аксиллярная инвазия	N0	562	34	6,0	<0,0001	Реф.
	N1	345	71	20,6		3,78 (2,37–6,01)
	N2a	186	80	43,0		9,46 (5,58–16,05)
	N3a	51	26	51,0		13,27 (6,24–28,22)
Гистотип	Протоковый	752	134	17,8	0,02	НЗ
	Дольковый	196	37	18,9		
	Смешанный	89	31	34,8		
	Другие формы	107	9	8,4		
Критерий G	G1	46	1	2,2	<0,0001	НА
	G2	494	83	16,8		
	G3	175	48	27,4		
Сосудистая инвазия	ЛВИ-	734	71	9,7	<0,0001	Реф.
	ЛВИ+	410	140	34,1		2,63 (1,80–3,84)
Рецепторный статус	Положительный	398	68	17,1	0,747	НА
	Отрицательный	238	43	18,1		
Биологический фенотип	Люминальный A, B	102	21	20,6	0,497	НА
	Люминальный B/Her2+	19	2	10,5		
	Her2+ (нелюминальный)	24	7	29,2		
	Трижды негативный	38	7	18,4		

*Здесь и в табл. 2: χ^2 или точный критерий Фишера; **логистическая регрессия, $p < 0,001$. Реф. – референсный критерий, НЗ – нет статистической значимости, НА – не исследованы в мультифакторном анализе, p – коэффициент статистической значимости.

ленные опросы экспертов не приводят к консенсусным решениям, а различные национальные руководства в этом вопросе носят размытый характер [1–5]. Этот факт является прямым следствием трудностей в диагностике метастатического поражения данной группы лимфоузлов и противоречивых свидетельств относительно влияния на отдаленные результаты лечения [6, 7].

Вместе с тем фундаментальные рандомизированные исследования установили значимость вклада локорегионарной лучевой терапии в улучшение как безрецидивной (БРВ), так и общей выживаемости (ОВ) больных РМЖ [8–11].

Хорошо известно, что при лимфатическом картировании в ходе процедуры биопсии сторожевых аксиллярных узлов существенная часть РМЖ имеет первичный дренаж к загрудинным узлам, включая приблизительно 30% опухолей медиальной локализации и до 15% – латеральной. Кроме того, до 10% больных могут иметь парастернальный путь лимфооттока в изолированном варианте. Однако процедура биопсии лимфоузлов парастернальной зоны имеет как своих сторонников, так и противников, опасаящихся дополнительных осложнений [12–21].

Таким образом, в большинстве случаев морфология парастернальных лимфоузлов (ПЛУ) остается неизвестной. Это приводит к неполноценному стадированию заболевания и, как следствие, необъективному назначению лучевой тера-

пии на эту зону. Кроме того, создаются предпосылки к неправильной оценке отдаленных результатов лечения. Эти факты предопределили цель настоящего исследования.

Материалы и методы

Мы располагаем данными о 1144 последовательно пролеченных больных РМЖ, перенесших одномоментное ипсилатеральное тотальное удаление ПЛУ в I–IV межреберьях методом видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомии в период 1998–2009 гг. В анализ включены первично операбельные стадии РМЖ (cT1–2–3), а также местно-распространенные формы (cT4), получившие неоадьювантную лекарственную терапию до достижения операбельности. Медиана возраста составила 46 лет (интерквартильный размах – ИР 42–51 год).

Хирургическая техника

Вмешательство проводится под эндотрахеальным наркозом с раздельной интубацией легких. После завершения радикального вмешательства на молочной железе производили поворот больной на здоровую сторону в полубокковое положение (50–60°). По заднеподмышечной линии в V межреберье устанавливали торакопорт диаметром 12 мм для видеокамеры. Два аналогичных порта для манипуляторов устанавливаются по переднеподмышечной линии в III и

Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от состояния парастерального лимфоколлектора (n=1144): а – ОВ, б – БРВ.

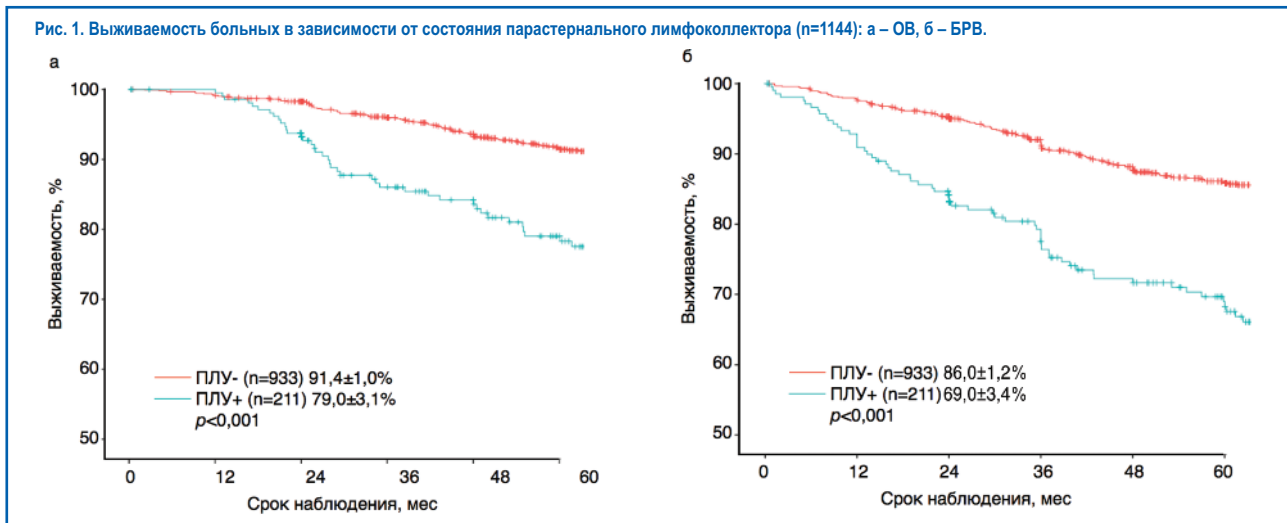
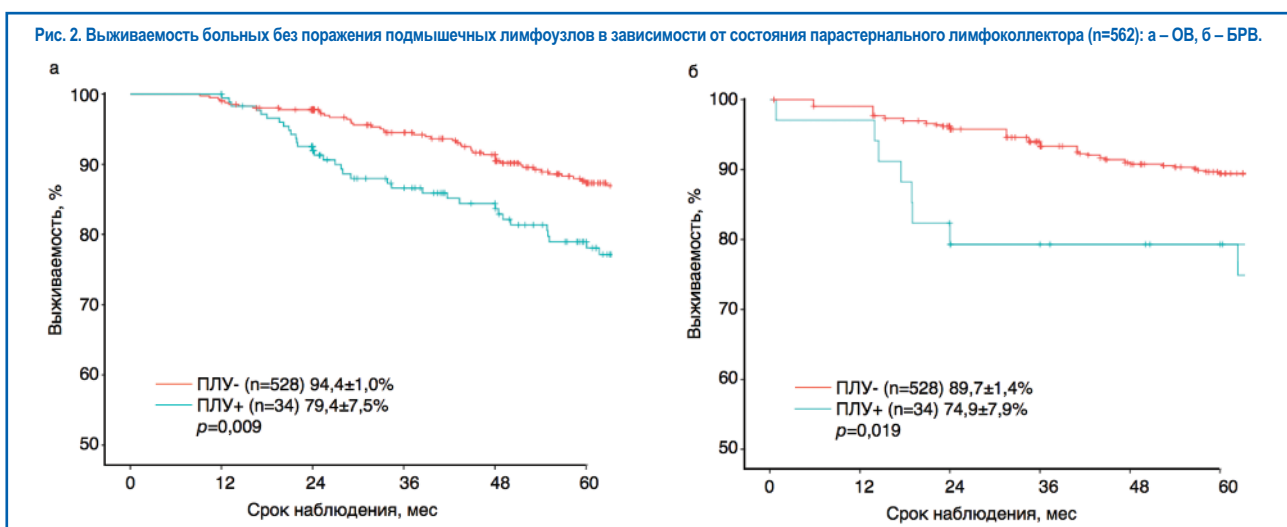


Рис. 2. Выживаемость больных без поражения подмышечных лимфоузлов в зависимости от состояния парастерального лимфоколлектора (n=562): а – ОВ, б – БРВ.



У межреберье. С помощью эндохиргических инструментов производили резекцию внутренних грудных сосудов на стороне поражения с моноблочным широким иссечением окружающей клетчатки, содержащей лимфоколлектор, с I по IV межреберье.

Через один из портов в плевральную полость устанавливали активный дренаж и производили ушивание троакарных отверстий и операционной раны. Длительность торакального этапа вмешательства в среднем составила 30 мин. В послеоперационном периоде дренаж из плевральной полости извлекали, как правило, на 1–2-е сутки после рентгенологически доказанного расправления легкого. Дальнейшая курация послеоперационного периода не отличалась от таковой у больных, перенесших стандартное вмешательство.

У 14 (1,2%) больных возникли интраоперационные осложнения, потребовавшие в 2 случаях торакотомии (кровотечение из внутренней грудной артерии). Во всех остальных случаях проблемы были решены эндоскопически. Следует отметить, что все указанные осложнения возникли в 1998–1999 гг. на этапе освоения методики. Послеоперационные осложнения, связанные с торакоскопическим этапом, имели место у 9 (0,8%) больных. Все осложнения купированы консервативными мероприятиями.

Адьювантные методы лечения

Показания к проведению лучевой терапии формировались на основании вида перенесенной операции на молочной железе и патологической стадии опухоли, установленной при гистологическом изучении удаленного препарата.

Во всех случаях органосохраняющего лечения проводилась дистанционная γ -терапия на оставшуюся часть молочной железы в режиме разовой очаговой дозы 2 Гр до сум-

марной очаговой дозы 46–50 Гр. После мастэктомии зону грудной стенки облучали при размерах первичной опухоли более 5 см и наличии выраженной перитуморальной лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ). В случае поражения более 3 подмышечных лимфоузлов дополнительно проводилось облучение подмышечно-подключичной зоны в аналогичном режиме.

Лучевая терапия на парастеральную зону проводилась только при морфологически доказанном поражении этой группы лимфоузлов, однако у 52 больных с метастазами в ПЛУ эта процедура по разным причинам не была выполнена (сопутствующие заболевания, отказ больного и пр.).

Вопросы о назначении адьювантной химиотерапии и гормонотерапии регулировались общими принципами, изложенными в материалах европейских консенсусных конференций [2–4].

Статистический анализ

Взаимосвязи между состоянием парастерального лимфоколлектора и другими клинико-патологическими особенностями исследованы с использованием χ^2 или точного критерия Фишера (двусторонние). Показатели, статистически значимые при одномерном анализе, были проверены с использованием модели многофакторной логистической регрессии с определением отношений шансов (ОШ) возникновения метастазов в парастеральном коллекторе и их 95% доверительного интервала (ДИ). Показатели БРВ были рассчитаны от даты операции до любого местного, регионального, отдаленного рецидива или последней даты прослеженности. ОВ была определена как временной интервал от даты операции до смерти от любой причины или последней даты прослеженности (метод Каплана–Мейера).

Рис. 3. Выживаемость больных с поражением подмышечных лимфоузлов в зависимости от состояния парастерального лимфоколлектора (n=582): а – ОВ, б – БРВ.

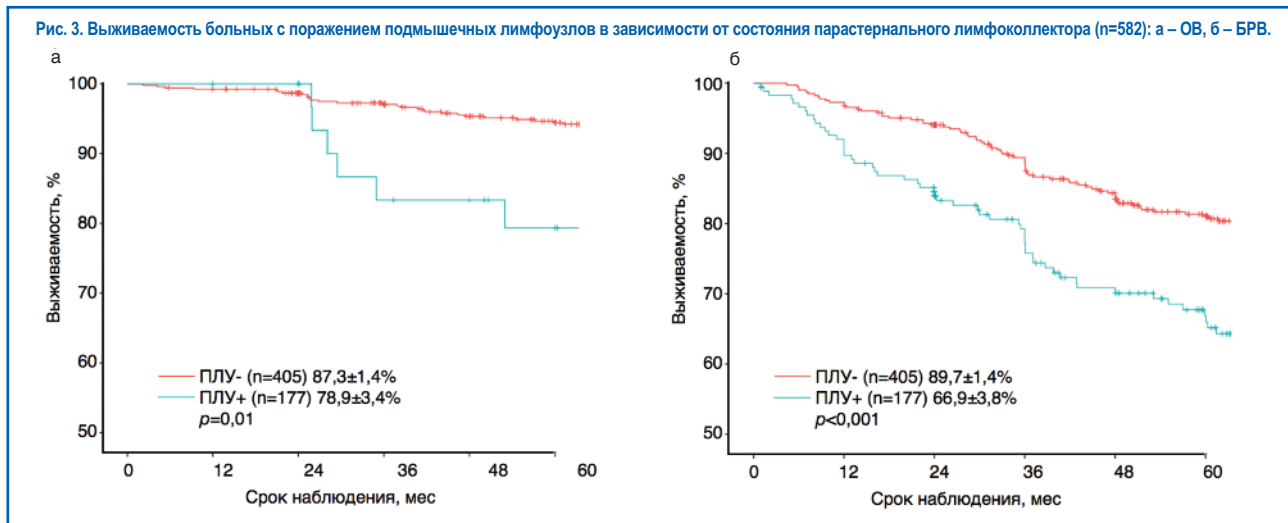


Таблица 2. Показатели отдаленных исходов лечения больных в зависимости от состояния парастерального лимфоколлектора*

Показатель	ПЛУ+	ПЛУ-	p	Общее
Медиана времени до прогрессирования, мес	57 (ИР 24–79)	78 (ИР 48–97)	<0,001	77 (ИР 50–96)
Прогрессирование	69 (32,7%)	142 (15,2%)	<0,001	211 (18,4%)
Локальный рецидив	11 (5,2%)	22 (2,4%)	0,037	33 (2,9%)
Отдаленные метастазы	63 (29,9%)	124 (13,3%)	<0,001	187 (16,3%)
Смертность	45 (33,3%)	90 (9,6%)	<0,001	135 (11,8%)
Всего	211	933		1144

Сравнения этих показателей проводились перекрестно в разных подгруппах посредством лог-ранк-теста. Показатели, статистически значимые при одномерном анализе, были проверены с использованием многофакторной регрессионной модели Соx-а с определением относительных рисков наступления изучаемого исхода.

Все исследования были выполнены с программным обеспечением IBM SPSSR Statistic 22.

Результаты

Метастазы в парастеральный лимфатический коллектор выявлены в 211 (18,4%) случаях. Не имели метастазов в подмышечных лимфоузлах 562 пациента. В этой подгруппе частота парастерального поражения обнаружена у 34 (6,0%) больных. Основные характеристики больных, а также взаимосвязь разных факторов с поражением ПЛУ отражены в табл. 1. К сожалению, данные о степени злокачественности, гормональном статусе, Her2/neu, Ki67 были доступны не у всех больных, что, безусловно, снижает мощность анализа.

Метастазирование в парастеральный коллектор наблюдалось значительно чаще при внутренней (ОШ 4,91) и центральной (ОШ 3,92) локализации первичной опухоли. Важными критериями, влияющими на парастеральное поражение, явились размеры первичной опухоли (T2 1,68; T3 3,24), степень аксиллярной инвазии (N1 3,78; N2a 9,46; N3a 13,27), а также перитуморальная сосудистая инвазия (ЛВИ+ 2,63). Возраст, гистологический тип опухоли, гормональный статус не оказали влияния на метастазирование в ПЛУ при мультифакторном анализе. Увеличение степени злокачественности (G) демонстрировало сильное влияние на этот показатель в одномерном анализе, однако малое количество исследованных случаев не позволило включить этот критерий в мультифакторную модель.

Выживаемость

Все больные прослежены в сроки от 6 до 178 мес. Медиана прослеженности составила 77 мес (ИР 50–96). Живы 1009 (88,2%) человек, в том числе 933 (81,6%) без признаков прогрессирования опухолевого процесса. Умерли 135 (11,8%) больных, причем все смертные случаи связаны с опухолевой прогрессией. Всего же прогрессирование за-

фиксировано у 211 (18,4%) больных в сроки от 2 до 95 мес. Медиана срока наступления прогрессирования – 74 мес.

В структуре прогрессирования преобладало отдаленное метастазирование – 187 (88,6%) больных (16,3% ко всей группе), у 33 (15,6%) больных (2,9% ко всей группе) зафиксированы локорегионарные рецидивы и в 9 (4,2%; 0,8% ко всей группе) случаях присутствовали оба этих признака. Таким образом, актуаральная 5-летняя ОВ составила $89,3 \pm 1,0\%$, БРВ – $82,9 \pm 1,2\%$.

Больные с метастазами в парастеральный коллектор демонстрировали достоверно худшие показатели по медиане времени до наступления прогрессирования, общему числу прогрессировавших больных, числу больных с локальными рецидивами и отдаленными метастазами, а также по общему числу умерших больных (табл. 2).

Показатели 5-летней выживаемости были значительно хуже у больных с метастатическим поражением ПЛУ. Так, ОВ при отсутствии поражения составила $91,4 \pm 1,0\%$, а при наличии метастазов – только $79,0 \pm 3,1\%$ ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась и в БРВ ($86,0 \pm 1,2\%$ без поражения против $69,0 \pm 3,4\%$ с поражением; $p < 0,001$); рис. 1.

В подгруппе больных с интактными аксиллярными лимфоузлами (n=562) показатели 5-летней ОВ и БРВ были достоверно хуже у больных с метастатическим поражением ПЛУ (ОВ $79,4 \pm 7,5\%$ против $94,4 \pm 1,0\%$ без поражения, $p = 0,009$; БРВ $74,9 \pm 7,9\%$ против $89,7 \pm 1,4\%$ без поражения, $p = 0,019$); рис. 2. Аналогичные данные получены при сравнении больных, имеющих метастатическое вовлечение подмышечных лимфоузлов (n=582) – ОВ $87,3 \pm 1,4\%$ у больных без поражения ПЛУ и $78,9 \pm 3,4\%$ – с поражением, $p = 0,01$; БРВ $89,7 \pm 1,4\%$ против $66,9 \pm 3,8\%$ с поражением; $p < 0,001$ (рис. 3).

При мультифакторном анализе критериев, влияющих на отдаленные результаты, выявлено, что при совокупном влиянии статистически значимыми факторами явились размеры первичной опухоли (критерий T), состояние подмышечных лимфоузлов и ПЛУ, а также гормональный статус опухоли (табл. 3).

Как было сказано ранее, 52 из 211 пациентов с метастазами в ПЛУ не получили лучевую терапию на парастеральную зону. При сравнении отдаленных результатов в этих группах худшие показатели выживаемости демонстрирова-

Таблица 3. Мультивариантный анализ влияния различных факторов на 5-летнюю ОВ и БРВ*

Фактор	БРВ			ОВ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст (≤35→65 лет)	0,845	0,665–1,073	0,167	1,125	0,813–1,557	0,477
Локализация (латер.→центр, внутр.)	0,830	0,624–1,103	0,199	0,898	0,614–1,312	0,578
Критерий pT (T1→T2, T3, T4)	1,566	1,269–1,931	<0,001	1,588	1,206–2,090	<0,001
Наличие ЛВИ (- → +)	1,162	0,785–1,721	0,453	1,086	0,639–1,844	0,761
Состояние ПЛУ (- → +)	2,242	1,453–3,459	<0,001	2,504	1,413–4,436	0,002
Состояние Nax (- → +)	1,641	1,102–2,442	0,015	1,911	1,105–3,307	0,021
Гормональный статус (+ → -)	0,601	0,424–0,854	0,004	0,501	0,312–0,803	0,004

*Регрессивный анализ пропорциональных рисков Кокса, p<0,0001; Nax – аксиллярные лимфоузлы.

Таблица 4. Влияние лучевой терапии на парастеральный коллектор на показатели выживаемости у больных с поражением этой зоны*

Лучевая терапия	Число больных	Исходы		БРВ, %	p	Исходы		ОВ, %	p
		абс.	%			абс.	%		
Нет	52	20	38,5	61,5±7,6	0,218	14	26,9	76,9±6,5	0,223
Есть	159	49	30,8	72,1±3,7		31	19,5	79,7±3,5	
Всего	211	69	32,7	71,8±3,9		45	21,3	70,1±4,0	

*Лог-ранк-тест (Mantel-Cox).

ли пациенты, не получавшие лучевую терапию на эту область. Однако статистическая значимость не достигнута (табл. 4).

Обсуждение

Недавние рандомизированные клинические исследования показали значимую эффективность лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы, включающие надключичные и парастеральные [22–25].

Особенно убедительным представляется исследование Датской группы по изучению РМЖ (DBCG-IMN), прицельно изучающее влияние парастерального облучения на отдаленные результаты лечения. В исследовании 1597 (52%) больных с левосторонней локализацией РМЖ получили лечение без лучевой терапии на ПЛУ. Напротив, 1492 (48%) больных с поражением правой молочной железы прошли аналогичное лечение с использованием парастерального облучения. В ходе этого исследования было показано, что достоверный абсолютный прирост 7-летней ОВ у больных, получавших парастеральное облучение, составляет 3%. При этом кривые выживаемости продолжают расходиться, и к 8-летнему сроку наблюдения этот прирост уже составляет 3,7% [24, 25].

Результаты исследования EORTC [22], канадского исследования MA.20 [23], а также датского исследования DBCG-IMN [24, 25] значительно усилили доказательную базу, необходимую для формирования всеобъемлющих клинических рекомендаций. В частности, в последних рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США по лечению РМЖ расширены показания к облучению парастерального лимфатического коллектора [3].

Однако большинство экспертов в ходе опросов на консенсусных конференциях по-прежнему сдержанно относятся к расширению полей облучения, опасаясь потенциальной сердечной и легочной токсичности [2].

Персонализация подходов к лечению больных есть ключ к балансу между лечебным эффектом любой процедуры и возможными побочными эффектами от ее применения. В вопросе парастерального облучения таким ключом может послужить морфологическая верификация поражения, к сожалению, редко используемая в текущей практике.

Настоящее исследование включило 1144 больных, прошедших удаление ПЛУ малоинвазивным методом видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии. Мы отдаем себе отчет в невысокой мощности анализа, так как в исследование вошли неотобранные, последовательно на-

бранные больные, в дальнейшем изученные ретроспективно. Кроме того, у малого числа больных был известен биологический фенотип опухоли.

Тем не менее были изучены факторы, независимо влияющие на метастазирование в ПЛУ. К ним относятся внутренняя и центральная локализация первичной опухоли в молочной железе, увеличение размеров первичной опухоли, вовлечение аксиллярных лимфоузлов, лимфоваскулярная сосудистая инвазия (см. табл. 1).

Кроме того, полученные результаты подтверждают неблагоприятное прогностическое влияние поражения ПЛУ на все количественные показатели отдаленных исходов лечения больных, а также на показатели 5-летней ОВ и БРВ в подгруппах как с интактными, так и с пораженными аксиллярными лимфоузлами (см. рис. 2, 3).

Метастазы в ПЛУ показали независимое неблагоприятное прогностическое влияние на выживаемость наряду с такими общепризнанными критериями, как увеличение размеров опухоли, поражение подмышечных лимфоузлов, а также отрицательный гормональный статус (см. табл. 3).

При сравнительной оценке выживаемости больных с метастазами в парастеральный коллектор (n=211), получавших и не получавших лучевую терапию на эту зону, статистическая значимость различий не получена, по-видимому, ввиду количественного несоответствия в подгруппах. Сбалансированный анализ возможен лишь при большем количестве наблюдений. Тем не менее в абсолютном выражении прирост БРВ у больных с метастазами в ПЛУ, получивших лучевую терапию на эту зону, составил 10,6%, а ОВ – 2,8% (см. табл. 4). Этот показатель приближается к данным, полученным в ходе исследования DBCG-IMN [25], хотя в нем морфологическое состояние ПЛУ было неизвестным.

Заключение

Использование разных методов морфологической идентификации состояния ПЛУ (тонкоигольная биопсия под контролем ультразвукового исследования, интраоперационная биопсия, торакоскопическое удаление) является, на наш взгляд, целесообразным. Помимо адекватного стадирования это позволит персонализировать лучевую терапию, назначая ее только тем больным, которым это действительно необходимо. Для окончательного суждения о роли парастерального облучения представляется необходимым проведение рандомизированных клинических исследований у больных с морфологически доказанными пораженными ПЛУ.

Литература/References

1. Taghian A, Jagsi R, Makris A et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: Practice is culture driven rather than evidence based. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 706–14.
2. Coates S, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1533–46.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. v. 2.2016// http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): 8–30.
5. Dutch national guideline for the treatment of breast cancer, v. 2.0; <http://www.oncolinen.nl/mammacarcinoom>
6. Chang JS, Park W, Kim YB et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II–III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86 (5): 867–72.
7. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86 (5): 860–6.
8. Overgaard M. Evaluation of radiotherapy in high risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 25-year update of the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82B&C trial. *Radiother Oncol* 2011; 99 (1): S81.
9. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116–26.
10. 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 randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
11. EBCTCG (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 (9935): 2127–35.
12. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE et al. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2004; 10 (8): 935–41.
13. Leidenius MHK, Krogerus LA, Toivonen TS et al. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (3): 321–6.
14. Madsen E, Gobardhan P, Bongers V et al. The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (4): 1486–92.
15. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol* 2008; 19: 1553–60.
16. Bourre JC, Payan R, Collomb D et al. Can the sentinel lymph node technique affect decisions to offer internal mammary chain irradiation? *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2009; 36 (5): 758–64.
17. Coombs NJ, Boyages J, French JR et al. Internal mammary sentinel nodes: ignore, irradiate or operate? *Eur J Cancer* 2009; 45 (5): 789–94.
18. Heuts EM, Van der Ent FWC, Von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer – A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 252–7.
19. Postma EL, van Wieringen S, Hobbelenk MG et al. Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134 (2): 735–41.
20. Gnerlich JL, Barreto-Andrade JC, Czechura T et al. Accurate Staging with Internal Mammary Chain Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (2): 368–74.
21. Caudle AS, Yi M, Hoffman KE et al. Impact of Identification of Internal Mammary Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (1): 60–5.
22. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–27.
23. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–16.
24. Thorsen LBJ, Thomsen MS, Berg M et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol* 2014; 53: 1027–34.
25. Thorsen LBJ, Offersen BV, Damo H et al. DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 314–20.

Сведения об авторах

Триголюсов Аркадий Вячеславович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина». E-mail: trigoloso@mail.ru

Уйманов Виктор Алексеевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Черных Марина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Петровский Александр Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Никитина Екатерина Андреевна – аспирант отд-ния радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Нечушкин Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния радиохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»