

ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра онкологии  
Кафедра факультетской хирургии

Допускается к защите  
Заведующий кафедрой  
д.м.н., проф., Орлова Р.В.

«   » \_\_\_\_\_ 2017г.

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: Значение хирургического метода в лечении распадающегося рака  
молочной железы

Выполнила студентка 604 группы  
Чистякова Елена Александровна

Научный руководитель  
д.м.н. Орлова Рашида Вахидовна

Научный консультант  
д.м.н. Кащенко Виктор Анатольевич

Санкт-Петербург  
2017

## Оглавление

Перечень условных обозначений и символов .....	3
Введение .....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	7
Глава 2. Материалы и методы.....	16
Глава 3. Результаты исследования.....	33
3.1 Клинико-морфологические особенности распадающегося РМЖ.....	33
3.2 Исследование 5-летней выживаемости прооперированных пациентов.....	37
3.3 Сравнение показателей выживаемости больных распадающимся РМЖ, получавших операцию либо паллиативную системную терапию и последующее оперативное вмешательство.....	40
3.4 Выявление групп пациентов, нуждающихся в первую очередь нуждающихся в хирургическом вмешательстве и определение рациональных объёмов операции.....	43
Заключение .....	43
Выводы.....	43
Список литературы.....	47

## **Перечень условных обозначений и символов**

РМЖ – рак молочной железы

РРМЖ – распадающийся рак молочной железы

МЭ – мастэктомия

НАХТ – неoadьювантная химиотерапия

ГТ – гормональная терапия

## **Введение**

### **Актуальность проблемы**

По данным мировой статистики рак молочной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин [1].

Однако, лишь небольшое число пациенток (5-10%) имеют стадию T4 на момент постановки диагноза[2].

Вопросы необходимости хирургического лечения таких пациентов остаются практически неизученными, поскольку уровень диагностики и своевременная обращаемость в лечебные учреждения в большинстве развитых стран мира настолько высоки, что распадающиеся опухоли молочной железы на сегодняшний день встречаются крайне редко.

Однако в нашей стране всё ещё остаётся достаточно подобных пациентов – в 10-15% случаев у больных раком молочной железы выявляются опухоли с распадом в результате поздней обращаемости, а так же ошибок диагностики и неправильного лечения[3]. Так, например, по данным исследования, проведённого на базе СЗГМУ им И.И.Мечникова, около 6,4% пациентов, ранее получавших системное лечение, выявляли распадающийся рак молочной железы[4].

Распад опухоли проявляется сильнейшей интоксикацией. В результате гибели большого количества клеток высвобождаются калий, фосфаты, мочевая кислота и ее соли, которые, попадая в системный кровоток, существенно нарушают кислотно-щелочное равновесие и повреждают внутренние органы[5; 6]. Проведение адекватной химиотерапии в условиях наличия кровоточащих язв и гнойного отделяемого, а также тяжелой общей интоксикации становится невозможным без предшествующей симптоматической терапии (антибиотики, дезинтоксикационная, кровоостанавливающая, общеукрепляющая), постоянного местного ухода(очищение язвы от некротических масс и обработка антисептиками) и проводится только в случае уменьшения признаков интоксикации. Это приводит к большим временным затратам и возможности

диссеминирования процесса.

К распадающемуся раку молочной железы принято относить опухоли, размерами соответствующие T4 по международной классификации TNM и сопровождающиеся изъязвлением кожи вне зависимости от характеристик N и M.

Вне онкологической службы больные с распадающимся раком молочной железы, необоснованно, без надлежащего обследования, расцениваются как пациенты с IV ст. заболевания. До недавнего времени таким пациентам было показано лишь химиотерапевтическое лечение. Однако, по мере развития понимания биологии опухолевого роста и совершенствования системной терапии с учетом не только стадии опухоли, но и других прогностических признаков, таких как экспрессия ER, PR, HER2/neu, наличие BRCA мутаций, отмечается улучшение показателей выживаемости пациентов с запущенными стадиями [7;8]. Широкое использование более чувствительных диагностических методов, направленных на гистологическую идентификацию опухоли и точное выявление метастатических очагов даёт возможность выделить ту когорту пациентов, для которой оперативное лечение способно значительно увеличить выживаемость.

Таким образом, вопрос о выборе тактики лечения у пациентов с распадающимся раком молочной железы остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

### **Цель исследования:**

Определить место хирургического метода в лечении распадающегося рака молочной железы.

### **Задачи исследования:**

1. Выявление клинико-морфологических особенностей распадающегося рака молочной железы.
2. Оценить возможности хирургического лечения по отдалённым

результатам, анализируя показатели 5-ти летней выживаемости, наличие и частоту местного рецидивирования

3. Сравнить показатели выживаемости у больных с распадающимся раком в группах, получающих на первом этапе хирургическое лечение либо паллиативную системную терапию - химиотерапию, гормонотерапию.
4. Выявить группы пациентов, в первую очередь нуждающихся в хирургическом вмешательстве и рациональный объём операции.

### **Изучаемые явления**

- 1) показатели 5ти летней выживаемости.
- 2) прогностические факторы: возраст пациентов, наличие менопаузы, гистологический тип опухоли, биологический подтип.
- 3) частота и сроки появления регионарных и отдаленных метастазов.

### **Дизайн исследования**

Когортное исследование. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов. Были проанализированы 82 случая.

**Область применения:** хирургия, онкомамология

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рак молочной железы среди злокачественных новообразований у женщин стоит на первом месте по заболеваемости (29% всех случаев) и на втором — по смертности[9]. Особенности биологии опухоли, несвоевременная обращаемость, диагностические ошибки и зачастую неправильное лечение, приводят к тому, что у 20% больных раком молочной железы заболевание сопровождается распадом опухоли[3]. Несмотря на повышение качества диагностики, увеличение количества проводимых лечебно-профилактических и образовательных мероприятий, большое количество пациенток продолжает обращаться за помощью в лечебные учреждения, имея заболевание на поздних стадиях. Так, на долю III и IV стадии РМЖ по данным российской статистики приходится 39,4 % [10]. Подобные показатели в США и странах Европы составляет 15–20 % и, несмотря на значительные финансовые затраты, остаются неизменны в течение последних 10 лет. У 15 % больных обнаруживается РМЖ, осложнённый распадом опухоли.

На сегодняшний день современная литература не даёт чёткого представления о распадающемся раке молочной железы: в связи со сложившимися ранее годы стереотипами[11], некоторые авторы всё ещё относят их к 4 стадии заболевания и считают инкурабельными. В литературе отсутствуют работы, подробно описывающие течение распадающегося рака, закономерности развития осложнений и биологические особенности. Нет единого алгоритма, тактики ведения таких пациентов. Однако, согласно последним рекомендациям [12], при отсутствии отдалённых метастазов стадия TNM для распадающегося рака имеет вид T3N1-3M0 и соответствует 3А и Б стадиям, что является крайне важным при выборе тактики.

Хирургическое вмешательство у пациентов с раком молочной железы может применяться с различными целями – оно может быть направлено на излечение от болезни; либо носить паллиативный характер, т.е.

использоваться для улучшения качества жизни, а так же производиться с диагностической целью, для уточнения диагноза. В случае пациентов с распадающимся раком молочной железы, в связи с размерами опухоли и невозможностью достаточно радикально выполнить резекцию краёв в пределах здоровых тканей, а так же в связи с наличием отдалённого метастазирования, операция в большинстве случаев несёт паллиативный характер.

Санитарные операции имеют большое значение для больных. В различных литературных источниках[13,14,15;16] описываются такие осложнения со стороны первичного опухолевого очага, как изъязвление кожи, прорастание в окружающие ткани, инфекции и кровотечения.

Прорастание опухоли в кожу сопровождается некрозом, в результате вторичного инфицирования образуются неприятно пахнущие незаживающие язвы с обильным отделяемым, которые представляют собой источник кровопотери. Всё это значительно ухудшает течение болезни и снижает качество жизни пациентов. Распад опухоли протекает у больных очень тяжело в связи с наличием интоксикации, развивающейся как в результате действия продуктов распада опухоли, так и благодаря активному местному воспалению, и с анемией вследствие постоянно возникающих кровотечений, которые даже могут быть для пациента фатальными, из-за богатого кровоснабжения передней грудной стенки (Рис.1).



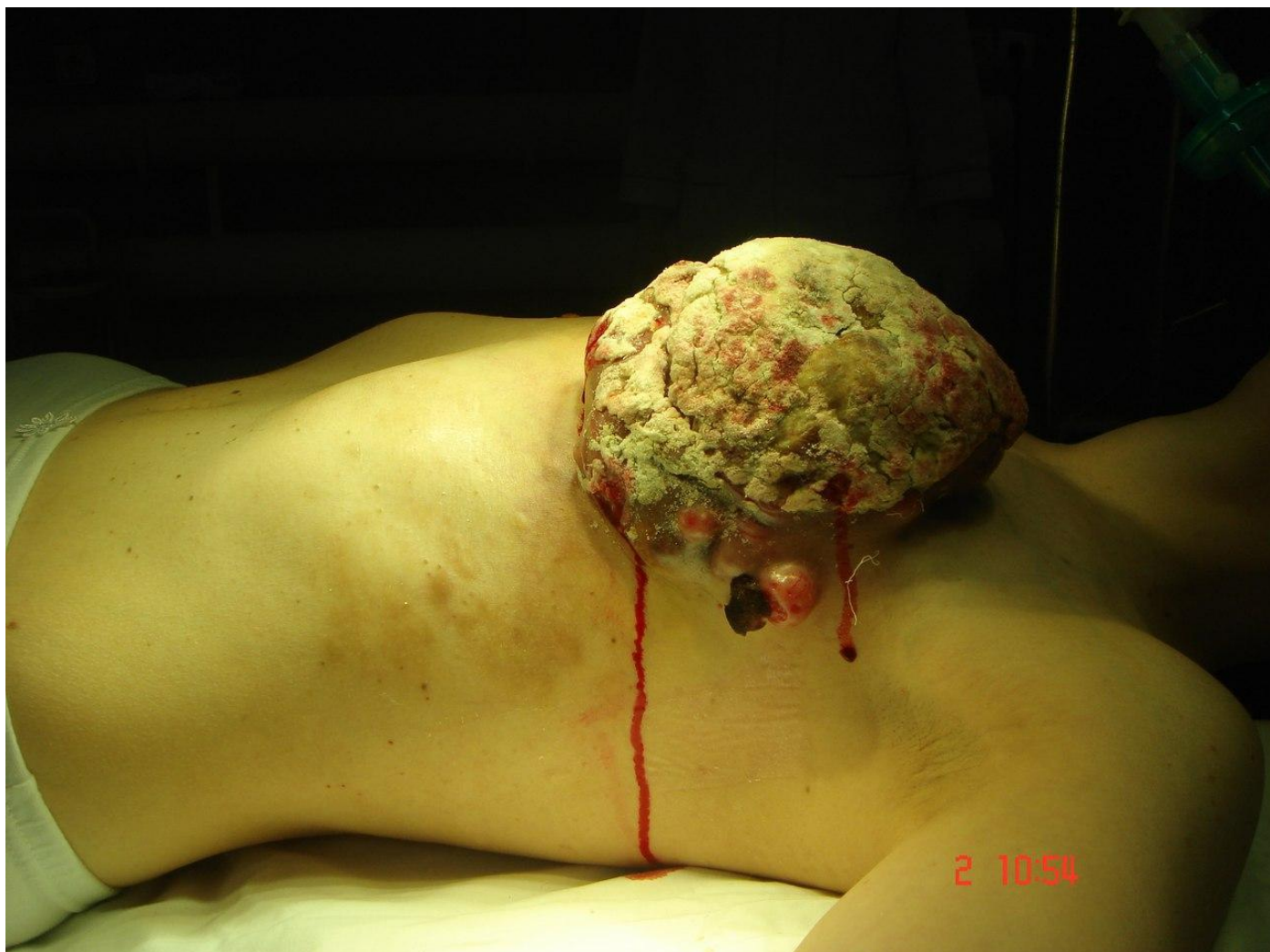


Рисунок 1.

**Распадающийся рак молочной железы, кровотечение из опухоли**

Еще одним жизнеугрожающим состоянием пациента с РРМЖ является гиперкальциемия. Рак молочной железы стоит на втором месте по частоте возникновения гиперкальциемии среди всех злокачественных заболеваний[41]. Главную роль в возникновении этого синдрома играет процесс очагового разрушения костной ткани (остеолиза), который возникает в результате действия определённых цитокинов, выделяемых опухолевыми клетками. Вследствие деструкции костной ткани содержание кальция в крови настолько повышается, что уровень экскреции почками уже не позволяет его снизить. Кроме того, клетки опухоли осуществляют продукцию факторов, способных усиливать реабсорбцию ионов кальция в собирательных

трубочках почек. В случаях, когда не выполняется своевременная и адекватная коррекция гиперкальциемии, у пациентов последовательно развивается дегидратация, почечная недостаточность, кома, и в результате наступает гибель больного. Клиническая картина гиперкальциемии складывается из проявлений со стороны множества органов и систем. Так, со стороны центральной нервной системы могут наблюдаться головные боли, судороги и мышечная слабость, в ряде случаев даже наблюдается кома; Для ЖКТ характерны такие жалобы, как тошнота и рвота, у пациентов может развиваться кишечная непроходимость, панкреатит ; Гиперкальциемия может проявляться брадикардиями, аритмией, гипотонией, асистолией ; Часто возникают нарушения со стороны почек: полиурия, азотемия, почечная недостаточность. В обзорах современных препаратов для консервативной терапии гиперкальциемии описываются тяжелые побочные эффекты - тромбоцитопения, повышение уровня креатинина, тошнота и рвота, а так же необходимость длительного применения этих препаратов.[45,46,47] В ряде работ[42,43] замечено, что оперативное удаление опухоли в комбинации с химиотерапией сопровождаются нормализацией уровня кальция в плазме.[44]. К тому же из-за резкого зловонного запаха и необходимости многократных перевязок в течение суток больные становятся социально изолированными, что так же усугубляет их прогноз. Вышеперечисленные особенности течения распадающегося РМЖ не дают возможности проводить таким больным адекватное противоопухолевое лечение, так как в условиях общей интоксикации и дополнительного воздействия на пациента химиопрепаратами, так же имеющими высокую токсичность, процессы заживления язв значительно затягиваются. В этих ситуациях на первое место ставят симптоматическую терапию, включающую купирование всех основных проявлений процесса распада РМЖ (воспаление, кровотечение, неприятный запах). Когда подобная картина распада выявляется у больных с опухолями, характеризующимися медленным ростом и относительно доброкачественным течением, предпочтение продолжают отдавать

консервативному симптоматическому лечению, на него уходит большое количество времени, и при задержке оперативного вмешательства это может привести к прогрессированию опухоли, и перевод пациента в разряд неоперабельных, вопрос о радикальном лечении снимается. Вне онкологической службы пациентов с распадом часто расценивают как инкурабельных, и применяют к ним только симптоматическую терапию, тем самым обрекая их на генерализацию процесса и ухудшение течения заболевания. В то время как даже для больных с метастазами проведение операции способно улучшить их качество жизни и прогноз, избавить от рецидивирующих кровотечений и постоянного гнойного процесса. Однако, нет никаких сомнений, что стабилизация пациента и подготовка к операции необходимы. Так, при выраженной интоксикации с болевым синдромом, обильным гнойным отделяемым из язвы и активном местном воспалении начинать следует с парентерального введения антибактериальных препаратов с широким спектром действия и выполнения посева для определения чувствительности, так же необходима детоксикационная терапия и гемотрансфузии для коррекции анемии[39,40]. В некоторых источниках предлагается вторичная хирургическая обработка опухолевой язвы - удаление некротизированных тканей с местным применением антисептиков, антибиотиков и протеолитических ферментов[36, 37,38]. При этом необходимы очень частые перевязки - не менее 12 раз в день, что в реальных условиях возможно далеко не всегда. Нужно помнить, что причина всех осложнений - постоянный рост и гибель опухолевых клеток, это поддерживает условия для развития гноеродных микроорганизмов, а значит, эффект от симптоматической терапии лишь временный, и пациенту необходимо активное патогенетическое лечение[44].

В случае уменьшения признаков интоксикации удастся начать активную противоопухолевую терапию. В литературе до сих пор нет единого мнения о тактике патогенетического лечения таких больных, о том, первично ли операционное вмешательство, или ему должно предшествовать

неoadьювантное лечение. Таким образом, вопрос о выборе лечебной тактики больных с распадающимся раком молочной железы далек от окончательного решения и требует дальнейшего изучения.

По мнению ряда авторов [17;18;19] хирургическое вмешательство способно привести к увеличению роста метастазирования и тем самым навредить пациенту. Эта гипотеза основана на том, что хирургические манипуляции влияют на процесс ангиогенеза, способствуя росту опухоли.

Согласно такой модели, хирургическая резекция приводит к растормаживанию ангиогенеза с помощью различных механизмов, в том числе в результате выделения факторов ангиогенеза и подавлению факторов анти-ангиогенеза. Таким образом, баланс смещается в сторону усиления ангиогенеза в опухолевой ткани и, как следствие, к росту опухоли.

Хирургические вмешательства и выполнение общей анестезии, может привести к снижению эффективности иммунного ответа[20;21], что так же рассматривается в качестве фактора, способствующего увеличению роста опухоли и ускорению метастазирования.

Однако в результате крупных клинических исследований[22] не было выявлено различий в прогрессировании метастазирования среди прооперированных и непрооперированных пациентов. Напротив, результаты исследований демонстрируют преимущество в выживаемости у пациентов с T4 стадией рака молочной железы, подвергшихся хирургическому вмешательству в области первичного очага. Кроме того, положительное влияние операции подтверждается исследователями на примере других опухолей [25-28] - снижение общей опухолевой нагрузки привело к увеличению выживаемости, через множество механизмов, включая общий циторедуктивный эффект, который приводит к улучшению результатов химиотерапевтического и радиационного лечения. Удаление первичного очага теоретически так же даёт преимущество, избавляя пациента от потенциального источника метастазирования. В некоторых

работах[29] описано, что местно-распространённый рак молочной железы, частным случаем которого и является распадающийся рак, всегда имеет ярко выраженную способность к местному рецидивированию. Если после системной терапии удастся добиться полного клинического, эффекта, и больная не получает местного лечения, как правило, первый рецидив болезни наблюдается в молочной железе. Ретроспективный анализ результатов лечения 1896 больных МР РМЖ в РОНЦ [30] показал, что включение операции в комплекс лечебных мероприятий сопровождается более высокими показателями БРВ (5-летняя –  $47,4 \pm 1,3$  % и 10-летняя –  $35,8 \pm 1,5$  %) по сравнению с пациентками, получавшими только консервативное лечение (5-летняя –  $26,4 \pm 3,0$  % и 10-летняя –  $17,2 \pm 3,2$  %). Однако, следует проявлять осторожность, применяя эту гипотезу. Так, невозможность выполнения радикальной мастэктомии при больших размерах опухоли нивелирует вышеупомянутое преимущество в отсутствии потенциального источника метастазирования. К тому же, при прогнозировании следует учитывать биологию опухоли.

На данный момент среди литературы[22,23,24] имеется множество работ, доказывающих эффективность удаления первичного очага при метастатическом раке молочной железы, особенно в группах пациентов с единичными метастазами в кости, эти данные возможно экстраполировать и на пациентов с распадающимся раком молочной железы.

Несмотря на то, что паллиативная функция хирургической операции в подавляющем большинстве случаев для больных распадающимся раком молочной железы является основной, в некоторых случаях вмешательство может быть направлено не только на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности, но и на излечение. Так, в исследовании [31] примерно в половине случаев удалось получить негативные края резекции, а в группе больных для проведения текущего исследования у половины не было выявлено признаков отдалённого метастазирования, а у

20% даже регионарного, что при возможности полного удаления опухоли позволяет говорить о радикальном лечении. Согласно современным стандартам рак молочной железы на стадии T3a-bN является курабельным, и такие пациенты должны получать комбинированное лечение в полном объёме. Однако, вид выполняемой операции должен определяться индивидуально, в зависимости от размеров опухоли, наличия её прорастания в мышцу, общего соматического статуса пациента. В погоне за радикальностью нельзя забывать о качестве жизни пациента и тяжести состояния больных распадающимся раком. Так, в Техасе было проведено исследование, в ходе которого тяжелым пациентам с распадающимся раком молочной железы, у которых опухоль прорастала в грудную стенку, выполнялась резекция передней части грудной стенки, с последующим замещением полипропиленовой сеткой и кожно-мышечным лоскутом[34]. При этом, пациенты не проживали более одного года, а так же у них наблюдались фистулы, пневмонии, тяжелейшая дыхательная недостаточность, не говоря о местных рецидивах. В данном случае объём вмешательства был нерациональным и наносил больший вред больным, чем само заболевание. С другой стороны, были попытки выполнения органосохраняющих вмешательств, но результаты так же не были утешительными, наблюдалось очень большое число местных рецидивов, поэтому размер опухоли, соответствующий стадии T3 и больше является абсолютным противопоказанием к органосохранной операции согласно рекомендациям Российского Общества Онкомаммологов за 2015 год[35].

По последним рекомендациям ESMO[32] радикальная мастэктомия показана всем пациентам с местно-распространённым раком молочной железы, для пациентов с отсутствием отдалённых метастазов и желанием сохранить железу так же может рассматриваться выполнение органосохраняющей операции. Однако согласно другим рекомендациям [33] канадской медицинской ассоциации выполнение органосохраняющих операций пациентам с местно-распространённым раком молочной железы не показано

и снижает выживаемость, а реконструктивные операции могут повлечь за собой осложнения, задерживающие назначение химио- и лучевой терапии. Данные разных источников по поводу органосохранных операций довольно противоречивы, однако всё равно не имеют большого значения для выбора объёма операции при распадающемся раке молочной железы, поскольку в большинстве случаев размеры опухоли настолько велики, что не позволяют выполнить экономную операцию, и мастэктомия или «санитарная» ампутация остаются единственно возможными видами вмешательств.

В данной работе изучены возможности и целесообразность хирургического лечения больных распадающимся раком молочной железы.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование был включён ретроспективный анализ 81 истории болезни с 2004 по 2011 год пациенток, находившихся на лечении в клинике им. Петра Великого при СЗГМУ им. И.И. Мечникова с диагнозом распадающийся рак молочной железы.

Всем пациентам было проведено обследование в следующем объёме:

1. Физикальное обследование
2. УЗИ органов брюшной полости
3. Рентгенография органов грудной клетки,
4. Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, головного мозга
5. Радиоизотопное исследование костей скелета
6. Макро- и микроскопическое изучение операционного препарата (световая микроскопия, проведение иммуногистохимического исследования: определение рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестеронов в клетках опухоли, эпидермального фактора роста опухоли HER2).

Для определения стадии заболевания использовалась современная классификация TNM:

- T— Первичная опухоль
- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — преинвазивная карцинома (карцинома in situ).  
Tis (DCIS) — интрадуктальная карцинома in situ.  
Tis (LCIS) — лобулярная карцинома in situ.



Tis (Paget) — болезнь Педжета соска без наличия опухолевого узла.

*Примечание. Болезнь Педжета, при которой пальпируется опухолевый узел, классифицируется по его размерам.*

- T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T1mic (микроинвазия) — до 0,1 см в наибольшем измерении. *Примечание.*

*Микроинвазия — распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилегающие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификация проводится по наибольшему измерению.*

*Нельзя использовать сумму фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено, так же как это делается при множественных инвазивных карциномах.*

T1a — до 0,5 см в наибольшем измерении.

T1b — до 1 см в наибольшем измерении.

T1c — до 2 см в наибольшем измерении.

- T2 — опухоль до 5 см в наибольшем измерении.
- T3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
- T4 — опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу так, как описано в T4a — T4d.

*Примечание. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но не включает грудные мышцы.*

T4a — распространение на грудную стенку.

T4b — отек (включая «лимонную корочку»), или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже железы.

T4c — признаки, перечисленные в 4a и 4b.

T4d — воспалительные формы рака.

*Примечание. Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна или нет локализованной опухолевой массы, при*

*патологической классификации используется категория pTx, а при клинической — T4d. При оценке категории pT определяется инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к T4b и T4d, могут оцениваться как T1, T2 и T3, не влияя на классификацию.*

- N — Регионарные лимфатические узлы
- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических(ом) узлах(е) на стороне поражения.
- N2 — метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированных друг с другом или клинически определяемые метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

N2a — метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированных друг к другу или к другим структурам.

N2b — метастазы, определяемые только клинически, во внутренних лимфатических узлах молочной железы при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

- N3 — метастазы в подключичных лимфатических узлах с или без метастазов в подмышечные лимфатические узлы или клинически определяемые метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах; или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения с или без метастазов в подмышечных или внутренних лимфатических узлах молочной

железы.

N3a — метастазы в подключичных лимфатических узлах.

N3b — метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения.

N3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах.

Примечание. Клинически определяемые означает выявление метастазов в лимфатических узлах при физикальном осмотре или методах визуализации (исключая лимфосцинтиграфию)

- M — Отдаленные метастазы
- Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.
- MO — нет признаков отдаленных метастазов.
- M1 — имеются отдаленные метастазы.

Категории M1 или pM1 могут быть дополнены в зависимости от локализации отдаленных метастазов:

- Легкое риг
- Кости OSS
- Печень ИГР
- Головной мозг BRA
- Лимфатические узлы ГУМ
- Другие ОTH
- Костный мозг MAR

- Плевра РГГ
- Брюшина PER
- Надпочечники ADR
- Кожа SKI

В соответствии с рекомендациями ROOM, к регионарным лимфоузлам принято относить:

Подмышечные (на стороне поражения): уровень I(нижние подмышечные), уровень II(средние подмышечные и интерпекторальные), уровень III (апикальные подмышечные).

*Примечание. Интрамаммарные лимфатические узлы кодируются как аксиллярные (подмышечные).*

Подключичные на стороне поражения.

Внутренние лимфатические узлы молочной железы (на стороне поражения)

Надключичные на стороне поражения.

Метастазы в любые другие группы лимфоузлов расцениваются, как отдалённые.

На основании иммуногистохимического исследования определялся биологический подтип опухоли. Принято выделять следующие биологические подтипы рака молочной железы:

- Люминальный А. Самый распространённый подтип, характеризуется экспрессией ER,PR, отсутствием экспрессии HER2, низким митотическим индексом(Ki67<14%). Отличаются меньшей агрессивностью, высокой степенью дифференцировки, более поздним

возрастом пациентов и самую длительную выживаемость.

- Люминальный В. Характеризуется положительной экспрессией ER, PR. Выделяют HER2 положительный и HER2 негативный. Имеет высокий пролиферативный индекс (Ki67 > 14%). Как следствие, более агрессивный, выявляется в молодом возрасте, отличается большими размерами опухоли и более активным метастазированием.
- Трижды негативный. По частоте встречаемости стоит на втором месте после люминального А подтипа. Эти опухоли являются эстроген- и прогестерон-негативными, не экспрессируют HER2, высоко агрессивны, поражают людей молодого возраста, активно метастазируют, характерны некрозы.
- HER2 позитивный (нелюминальный). Самый редкий подтип. Эстроген- и прогестерон-отрицательный, обладает высоким Ki67. Характерна низкая степень дифференцировки и большой размер опухоли.

При анализе электронной базы данных учитывались следующие данные: сохранность менструальной функции, возраст, гистологический подтип опухоли, наличие предшествующего химиотерапевтического лечения, наличие или отсутствие регионарного метастазирования, наличие или отсутствие отдалённого метастазирования, пятилетняя выживаемость пациентов. Возраст больных варьировал от 35 до 91 года (средний возраст  $60,2 \pm 13,6$ ) (табл. 1).

**Распределение пациентов по возрасту.**

	Абс	В %
До 40	4	5
40-49	16	19,7
50-59	22	27,2
60-69	16	19,7
Старше 69	23	28,4
Итого	81	100

Среди пациенток сохранная менструальная функция наблюдалась у 11%, у 89%, соответственно, наблюдалась менопауза.(табл.2)

Таблица 2.

**Распределение пациентов по наличию\отсутствию сохранной менструальной функции**

	Абс.	%
сохранна	9	11,1
менопауза	72	88,9
ИТОГО	81	100

Данная выборка в зависимости от биологического типа опухоли была разделена на 4 группы: 28 случаев(36,3%) – люминальный А, 25 случаев(32,5%) – трижды негативный, 21 случай(27,2%) – люминальный В, и лишь в трёх случаях(4%) был выявлен HER-позитивный рак молочной железы. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3.

**Распределение опухолей по биологическому типу**

	N	%
Трижды негативный	25	32,5
Люминальный А	28	36,3
Люминальный В	21	27,2
HER +	3	4
Итого	77	100

**Распределение пациентов по возрасту и биологическому типу опухоли.**

	Люминальный А	Люминальный В	Трижды негативный	HER2+
До 40 лет	1(1,3%)	1(1,3%)	2(2,6%)	-
40-49 лет	5(6,5%)	3(4%)	6(7,8%)	1(1,3%)
50-59 лет	5(6,5%)	4(5,2%)	11(14,2%)	1(1,3%)
60-69 лет	6(7,8%)	7(9,1%)	3(4%)	-
>69 лет	11(14,2%)	5(6,5%)	4(5,2%)	1(1,3%)
итого	28(36,4%)	21(27,3%)	25(32,5%)	3

Как видно из таблицы 4, в результате исследования было установлено, что наиболее часто трижды негативный распадающийся рак выявляется у лиц возрастной категории 50-59 лет, в то время как люминальный А превалирует у пожилых женщин за 70 лет. HER+ тип вне зависимости от возраста



встречается среди распадающихся опухолей крайне редко.

Таблица 5.

**Распределение по наличию/отсутствию регионарного метастазирования среди различных биологических типов у больных распадающимся РМЖ (Т4)**

	N	%	pTNM	n	%
Трижды негативный	25	32,5	N0	7	28
			N1	18	72
Люминальный А	28	36,3	N0	6	21,4
			N1	22	78,6
Люминальный В	21	27,2	N0	4	19
			N1	17	81
HER+	3	4	N0	0	-
			N1	3	-
Итого	77	100			

Как видно из таблицы 5, регионарное метастазирование (N+) не зависело от биологического подтипа опухоли и, в равной степени, было выявлено примерно у 20% пациентов в каждой группе. Однако, более 70% пациентов с трижды негативным и люминальным А подтипом опухоли имели регионарные метастазы. Отдалённое метастазирование по результатам исследований не было выявлено у 53% пациентов.

**Предшествующее противоопухолевое лечение по поводу  
распадающегося РМЖ**

	Химиотерапия n/%	Гормонотерапия n/%
Трижды негативный	19(50)	0
Люминальный А	9(24)	8(66,7)
Люминальный В	9	4(33,3)
HER+	1	

Из таблицы 6 видно, что из пациентов, у которых распадающийся рак развился на фоне неoadьювантной химиотерапии, - 50% больные с трижды негативным подтипом рака молочной железы.

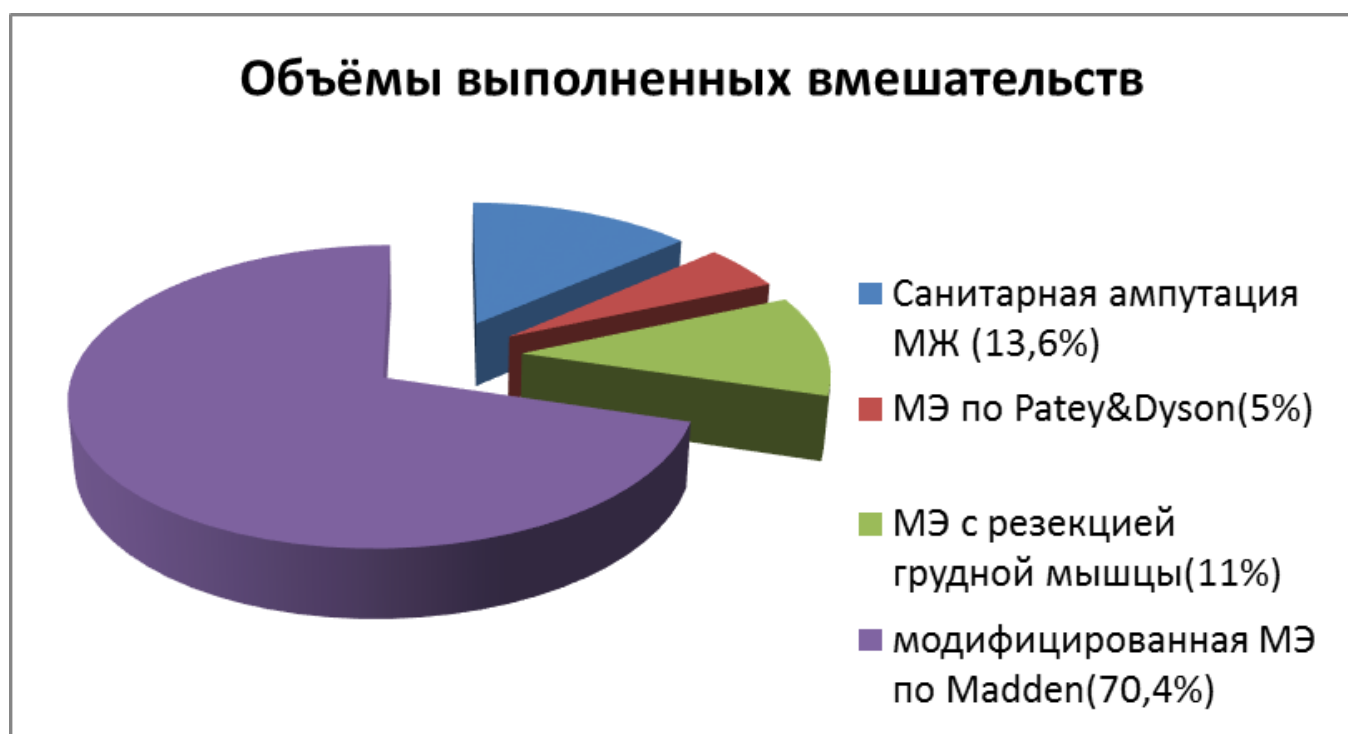
**Отсутствие предшествующего лечения по поводу распадающегося РМЖ**

	Без НАХТ n/%	Без НАГТ n/% 69
Трижды негативный	6(15)	27(40)
Люминальный А	19(49)	21(30)
Люминальный В	12(31)	18(26)
HER+	2(5)	3(4)

Среди тех, у кого распадающийся рак развился в отсутствие химиотерапевтического лечения, напротив, абсолютное большинство(80%) - это гормонозависимые опухоли.

Затем, в зависимости от размеров и расположения опухоли, выполнялись хирургические вмешательства различных объёмов(рис.2).

Рисунок 2.



В большинстве случаев, когда, опухоль не прорастала в мышцы, пациентам выполнялась **модифицированная мастэктомия по Маддену**.

При этом производится удаление молочной железы, подлежащей фасции, подлопаточной, подмышечной 1-2-го уровня и межмышечной клетчатки с лимфатическими узлами. Положение пациентки на спине, стол наклоняется в сторону ассистента, рука пациентки на стороне пораженной молочной железы отводится под углом 90 градусов.

Разрез при мастэктомии проводится в виде полуовала. После того, как кожа рассечена, ее начинают отсепаровывать. Второй ассистент с помощью

зажимов Кохера приподнимает края кожного разреза, оператор отделяет кожу от подкожной клетчатки на расстоянии около 5 – 6 см. Далее производится отделение молочной железы от малой и большой грудных мышц.

Следующим этапом операции является лимфодиссекция. В соответствии с международными стандартами, при выполнении хирургических вмешательств по поводу рака молочной железы, необходимо производить диссекцию лимфоузлов 1 и 2 уровней. Лимфатические узлы 1 уровня располагаются латеральнее малой грудной мышцы, а лимфатические узлы 2 уровня – ниже малой грудной мышцы. Производится удаление не менее 10 групп лимфоузлов. Выполнение лимфодиссекции начинается с выделения подмышечной вены (*v. axillaris*) по ходу ее в подмышечной ямке. После острой диссекции подмышечных лимфоузлов на уровне подкожного слоя и после отделения подмышечной фасции, выполняется тупая диссекция (тупфером) жировой клетчатки до обнаружения латеральной грудной и торакоэпигастральной вен. Затем выполняется постановка крючков под малую грудную мышцу и у латерального края кожного разреза, что необходимо для достаточного обзора всех анатомических структур подмышечной ямки и для выделения переднего сегмента подмышечной вены. Поверхностные вены перевязываются и пересекаются. Необходимо соблюдать меру предосторожности для сохранения межрёберно-плечевых нервов. Диссекция начинается с удаления лимфоузлов, расположенных ниже малой грудной мышцы. Все сосудисто-нервные пучки, входящие в большую грудную мышцу с латерального края, должны быть сохранены. Жировая клетчатка отделяется тупым и острым способом от грудной стенки. Диссекция проводится до места вхождения сосудисто-нервного пучка в широчайшую мышцу спины. По завершении лимфодиссекции обеспечивается доступ к следующим анатомическим структурам: сверху – *v. axillaris*; сзади – широчайшая мышца спины, а так же подлопаточная; медиально – грудная стенка с нервом к передней зубчатой мышце; спереди –

малая грудная мышца.(Рис.3.)



Рисунок 3.

**Удалён препарат молочной железы, произведена лимфодиссекция, гемостаз.**

После тщательной ревизии и гемостаза в рану устанавливается два дренажа, накладываются кожные швы, производится обработка антисептиком и наложение повязки. Иногда после удаления молочной железы могут образовываться обширные дефекты кожи, и ее натяжение, в таком случае, затрудняет сшивание краев раны. Для этого выполнялись послабляющие разрезы – насечки на коже с боков раны.(рис.4.)





Рисунок 4.

### **Послабляющие разрезы**

**Санитарная ампутация** молочной железы включала в себя удаление молочной железы с опухолью. При этом регионарные лимфоузлы и грудные мышцы не были удалены. Таким образом, операция не являлась радикальной.

### **Мастэктомия по Patey&Dyson.**

Пациент располагается на операционном столе с отведённой рукой. Разрез поперечный, с возможностью продления латерально, для манипуляций в подмышечной впадине. Производится каудальная диссекция: разрез до фасции большой грудной мышцы, отделение фасции, коагуляция и перевязка вентральных артерий и межрёберных сосудов. Диссекция ткани молочной железы выполняется вместе с фасцией большой грудной мышцы, продолжается в подмышечную впадину. Краниальная диссекция

осуществляется точно так же. Диссекция в подмышечной впадине продолжается вдоль лимфатических коллекторов. Все сосуды берутся на зажим и перевязываются в целях профилактики лимфореи. Наиболее краниальной точкой является вершина подмышечной впадины. По мере углубления диссекции большая грудная мышца отводится кручками Фарабефа медиально, тем самым обнажая малую грудную мышцу. Удаляются лимфоузлы между грудными мышцами и фасция малой грудной мышцы. Длинный грудной и грудоспинной нервы выделяются и сохраняются. В наиболее краниальной точке – у подмышечной вены, ткани подмышечной впадины и молочной железы пересекаются между зажимами. В случаях, когда опухоль располагается рядом с малой грудной мышцей, последняя пересекается в месте её прикрепления и удаляется. В завершении операции в ране устанавливаются два дренажа, накладываются подкожные и кожные швы. Для наложения подкожных и кожных швов использовался атравматический шовный материал Викрил 3\0-4\0, в виду сильного натяжения тканей, швы накладывались одиночные узловые.

### **Мастэктомия с резекцией большой грудной мышцы**

Заключается в радикальном удалении поражённой молочной железы вместе с большой и малой грудными мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной жировой клетчаткой с лимфатическими узлами. Кожу отсепааровывают кверху до ключицы, медиально до грудины, книзу до верхней трети прямой мышцы живота, латерально до широчайшей мышцы спины. Удаляют единым блоком молочную железу, большую и малую грудные мышцы и подключично-подмышечно подлопаточную клетчатку с лимфатическими узлами.

Данную операцию в настоящее время выполняют только при прорастании опухоли в большую грудную мышцу. При этом допускается сохранение части большой грудной мышцы.



Рисунок 5.

**Послабляющие разрезы, заживление**



## Глава 3.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клинико-морфологические особенности распадающегося рака молочной железы

Наибольшее число случаев было отмечено в возрастных категориях 50-59 лет и старше 69 (см. Рис 6.), что в первом случае может объясняться гормональной перестройкой организма женщины в связи с наступлением менопаузы, а во втором с низким социальным уровнем обследуемых. Абсолютное большинство случаев (88,8%) было выявлено после наступления менопаузы, что так же говорит о том, что распадающийся рак – проблема пожилых женщин, по тем или иным причинам переставших следить за собой.

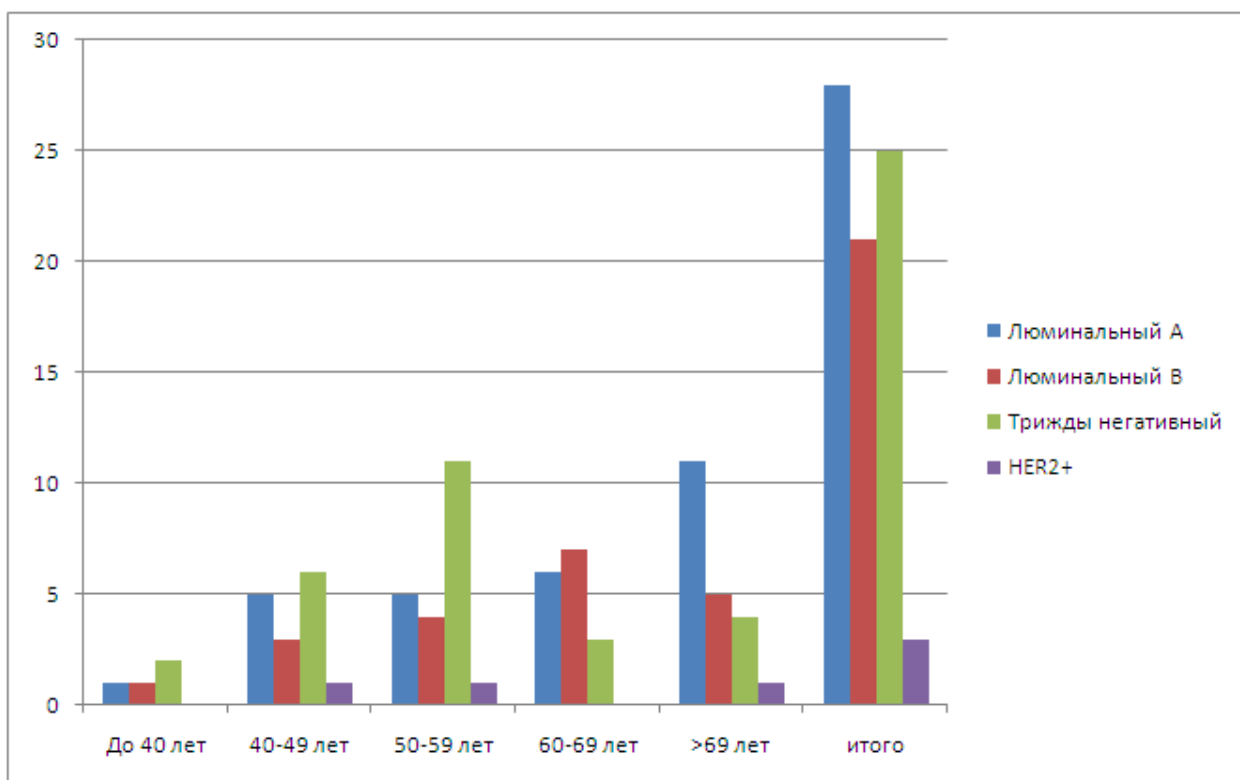


Рисунок 6. Распределение биологических подтипов РРМЖ по возрастам

При исследовании частоты встречаемости различных биологических подтипов чаще выявлялся гормонозависимый, люминальный подтип, на втором месте трижды негативный, несмотря на то, что предполагалось

преобладание трижды негативного рака.(см. Рисунок 7.)

### Распределение опухолей по биологическому подтипу



Рисунок 7. Распределение опухолей по биологическому подтипу.

Это может объясняться тем, что трижды негативные опухоли характеризуются высокой агрессивностью и быстрее дают метастазы, а значит, пациенты с этим биологическим подтипом имеют меньшую вероятность дожить до распада опухоли. В тоже время гормонозависимый рак молочной железы, особенно люминальный А подтип, который был выявлен в наибольшем числе случаев, является прогностически благоприятным, имеет низкий индекс Ki-67, и поэтому именно категория пациентов с таким медленным течением заболевания доживает до распадающегося рака.

Это так же объясняет и наличие большой категории пациентов с распадающимся раком молочной железы, не имеющей признаков

отдалённого, а иногда даже регионарного метастазирования(Рисунки 8 и 9).

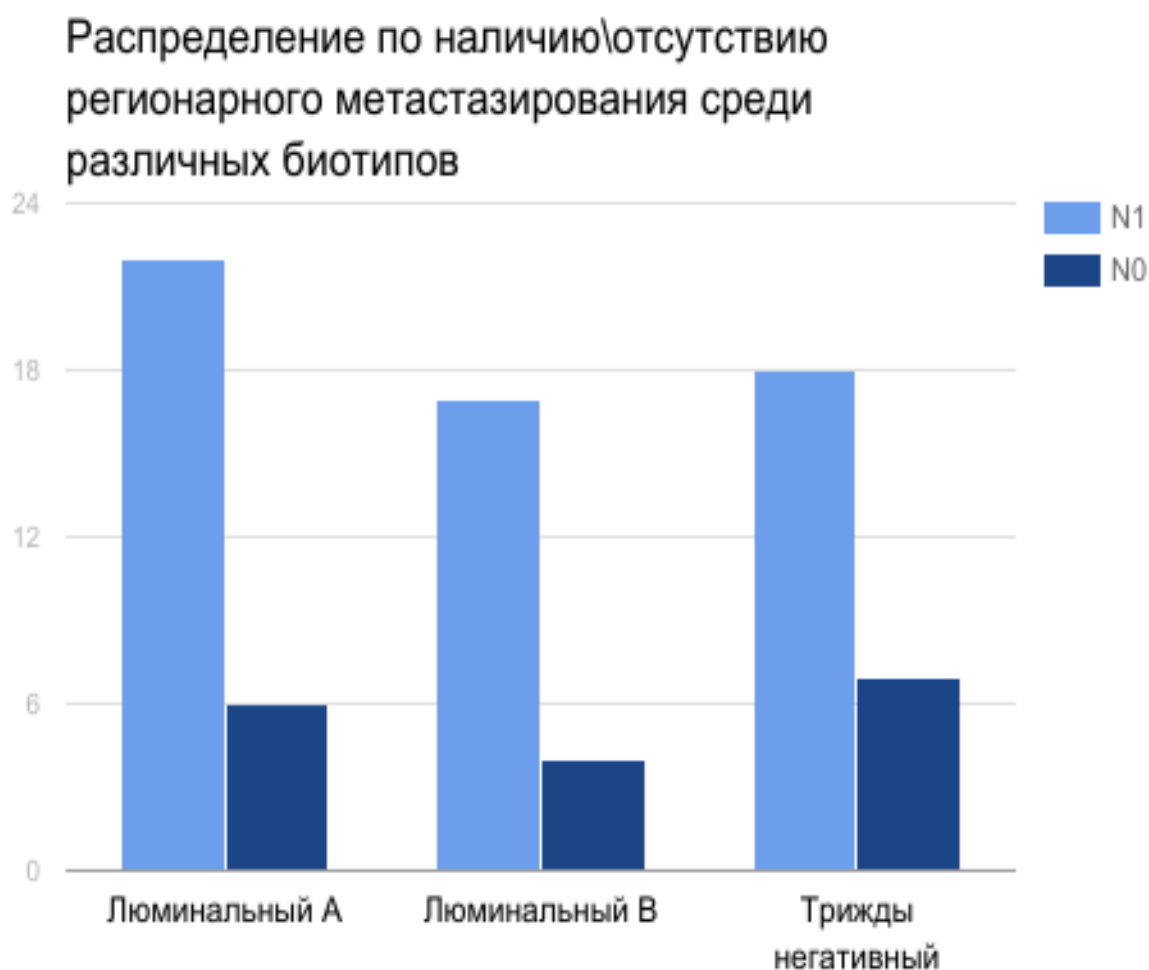
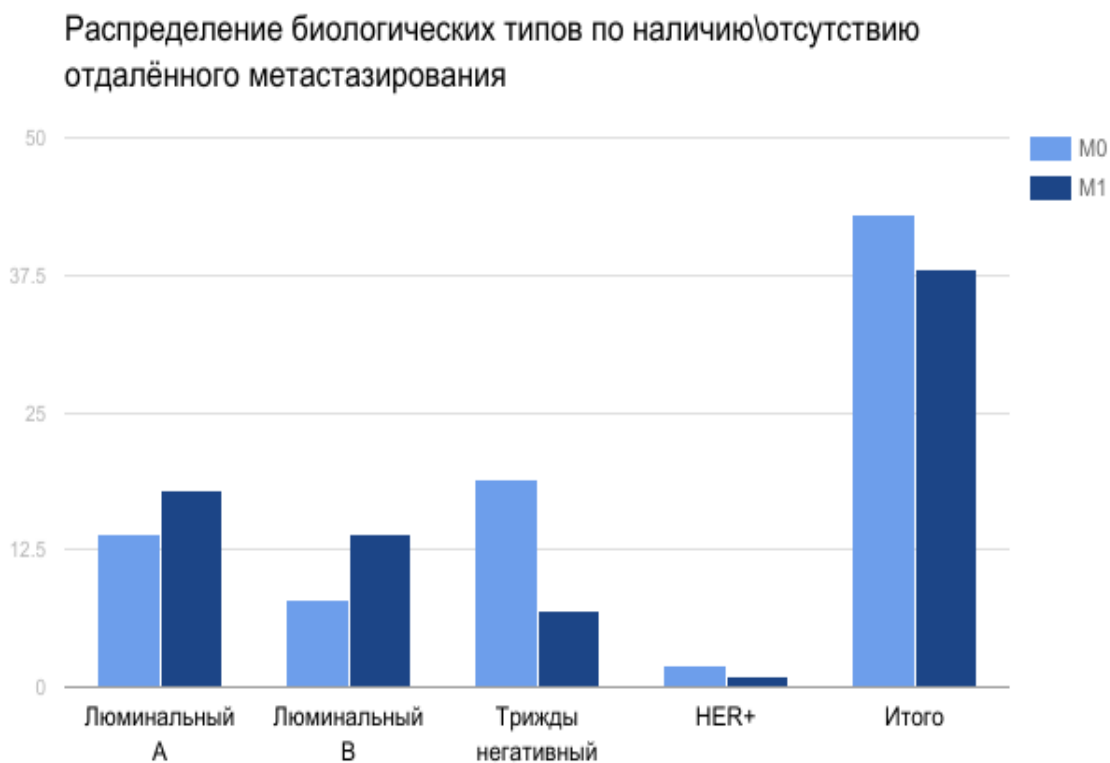


Рисунок 8. Распределение опухолей по показателю N и биологическому подтипу.

Так, было выявлено, что около 20% пациентов с каждым биологическим подтипом не имели регионарных метастазов. Несмотря на это, подавляющее большинство(> 70%) пациентов с трижды негативным и люминальным А подтипом опухоли имели регионарные метастазы. Это можно объяснить длительным временем роста опухолей и большими размерами первичного очага.



**Рисунок 9. Распределение опухолей в зависимости от биологического типа и параметра М.**

Было выявлено, что для HER2+ подтипа рака молочной железы течение с распадом не характерно. При исследовании распределения опухолей по гистологическому типу данные совпали с мировой статистикой по общей заболеваемости раком молочной железы. Что интересно, среди всех случаев распада было выявлено 2 филоидные доброкачественные опухоли, которые не были включены в исследование. Так же наблюдалось преобладание трижды-негативного рака с распадом у более молодых женщин до 40 лет, что объясняется его высокой агрессивностью. Люминальный тип, напротив, отмечался в молодом возрасте редко, что обусловлено длительным течением. Было проанализировано количество распадающихся опухолей разных биологических подтипов, возникших на фоне НАХТ. При этом чаще всего на фоне НАХТ распад возникал у больных трижды негативным раком, а без НАХТ у больных гормонозависимым раком. Это может быть важным при

выборе тактики ведения пациентов.

### 3.2 Изучение выживаемости прооперированных пациентов

В процессе изучения выживаемости в группах пациентов с наличием(группа 2) и отсутствием(группа 1) отдалённых метастазов было выявлено статистически значимое различие медианы общей выживаемости после проведённого оперативного вмешательства( Рисунок 10.). При сравнении общей выживаемости прооперированных пациентов с наличием или отсутствием регионарного метастазирования не было выявлено статистически значимых различий(Рисунок 11.).

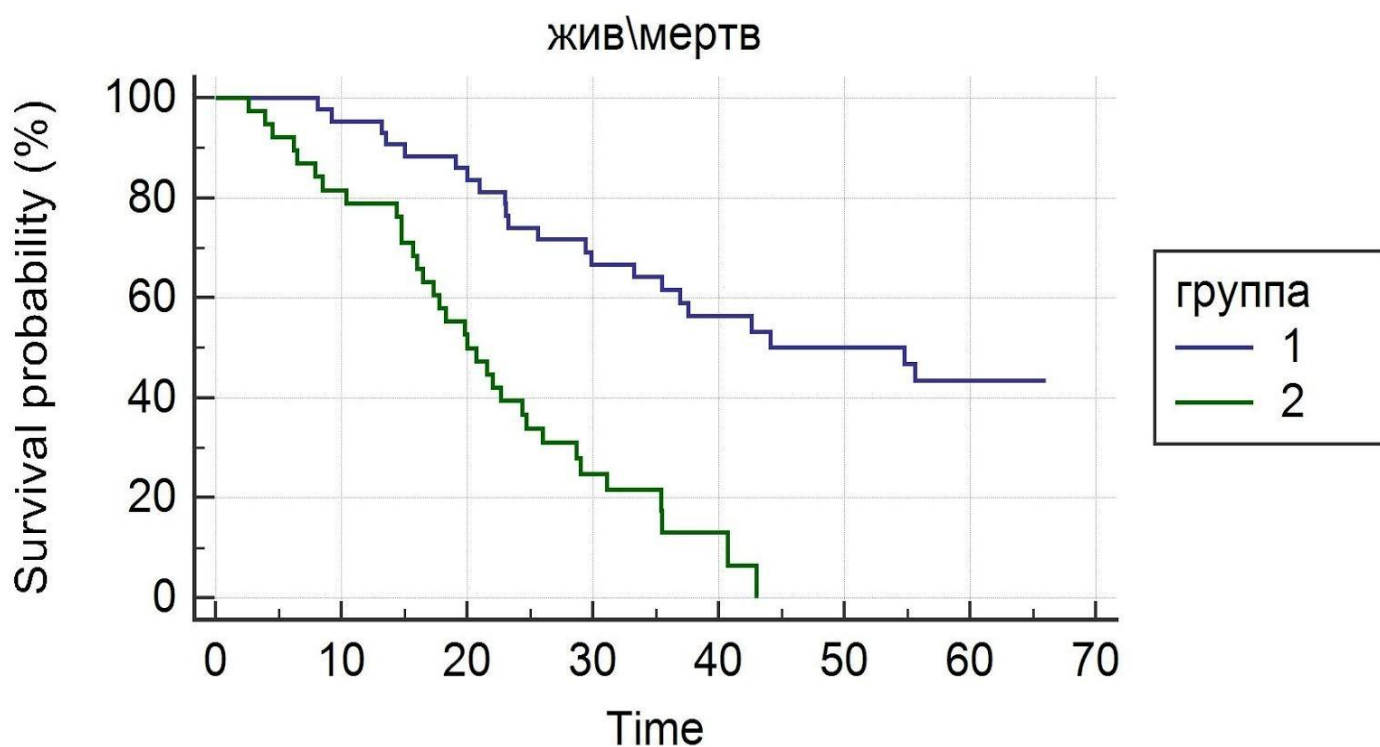


Рисунок 11.

**Общая выживаемость прооперированных пациентов в зависимости от наличия или отсутствия отдалённых метастазов( $P < 0,0001$ ). Анализ по Каплану-Майеру.**

Так же был произведён расчёт пятилетней выживаемости для каждой из групп, в результате было выявлено что пятилетняя выживаемость после операции у пациентов без отдалённого метастазирования 63,1%, а в группе с отдалёнными метастазами практически в два раза меньше – 31,6%. Выживаемость в группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия регионарного метастазирования была одинакова.

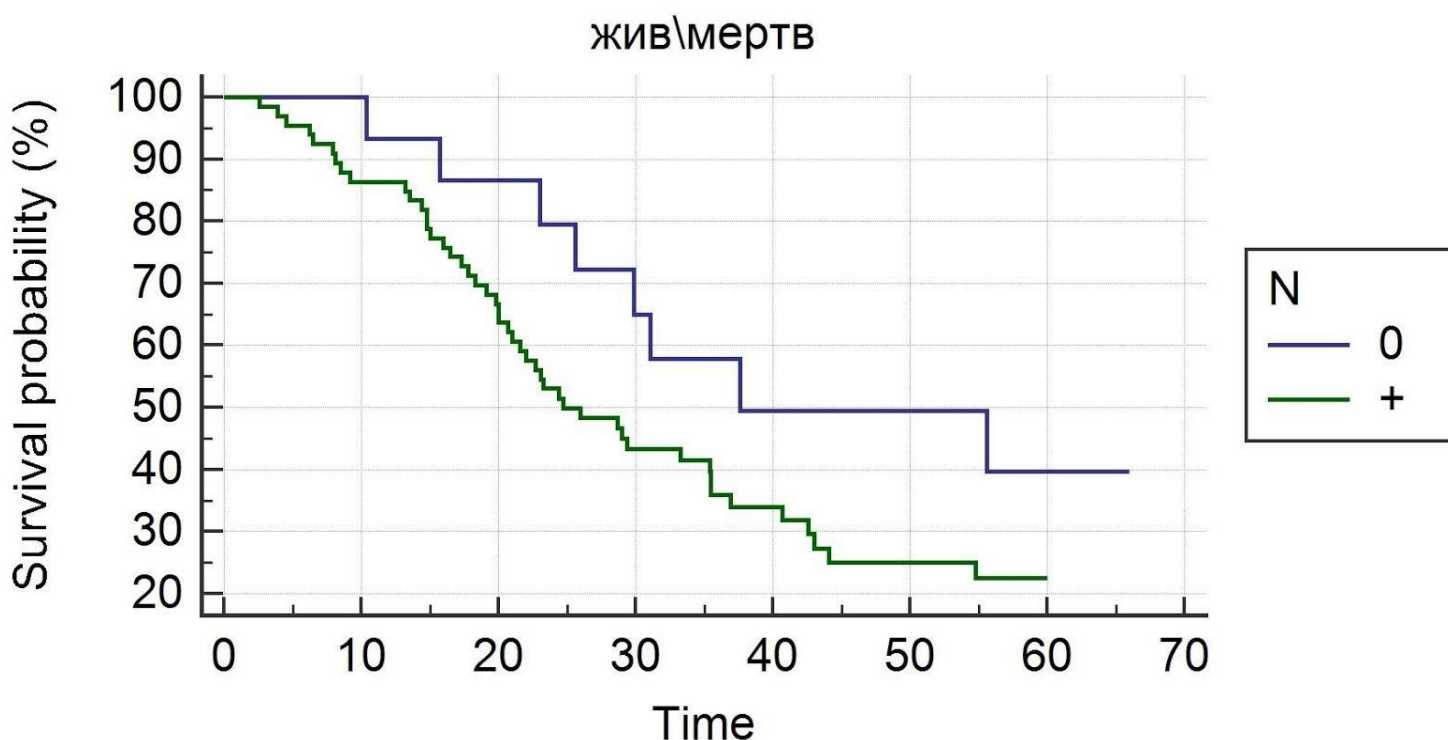


Рисунок 12.

**Общая выживаемость прооперированных пациентов с наличием регионарных метастазов и без них.(P=0,1159)**

### 3.3. Сравнение показателей выживаемости больных распадающимся РМЖ, получавших операцию либо паллиативную системную терапию и последующее оперативное вмешательство.

Как видно из рисунка 13, большинство больных раком молочной железы люминального А и В подтипов(80%), осложнившимся распадом, не получали предшествующей гормональной терапии.

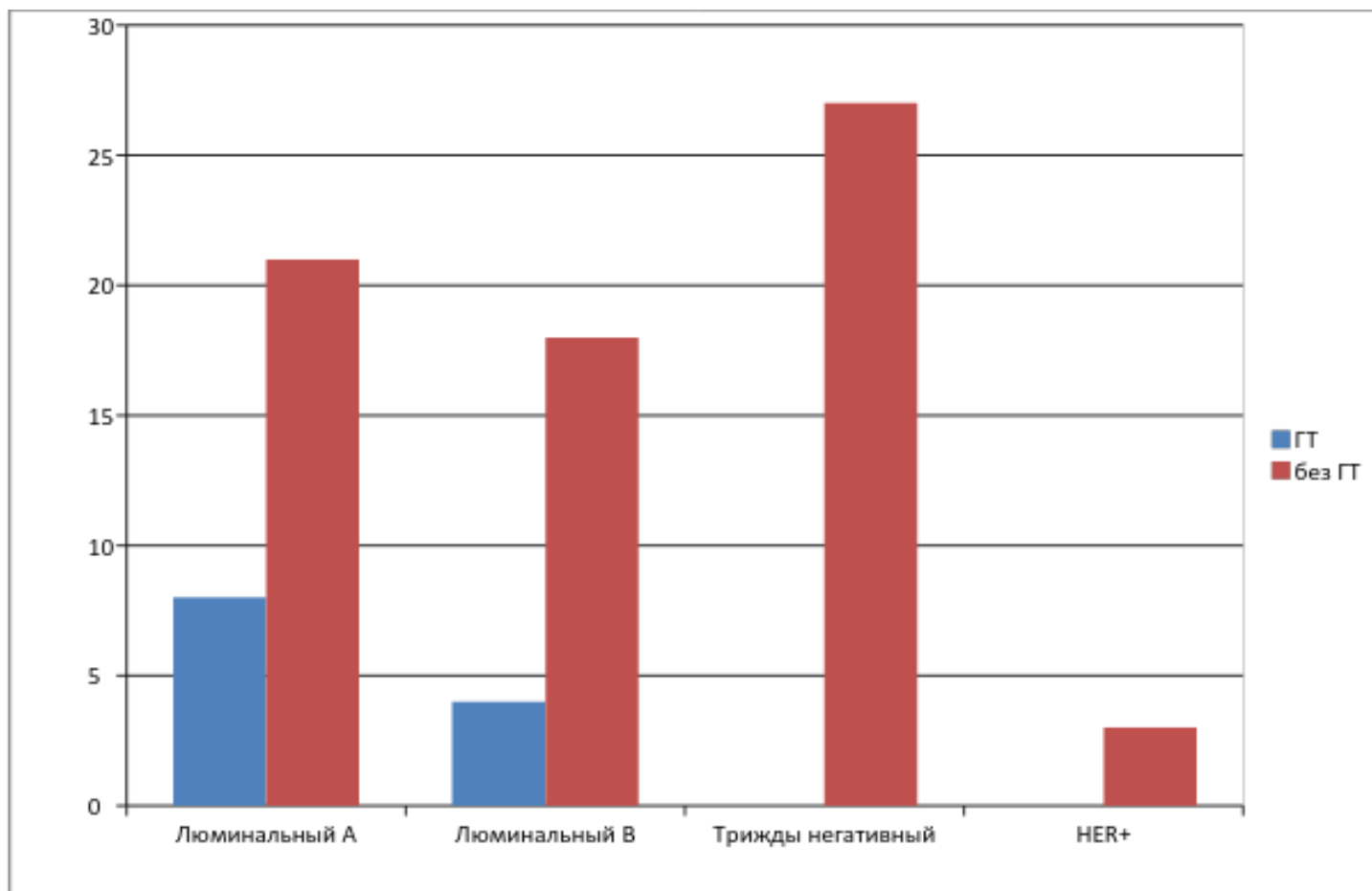


Рисунок 13.

**Пятилетняя выживаемость больных распадающимся РМЖ в зависимости от биологического подтипа и тактики предшествующего лечения**

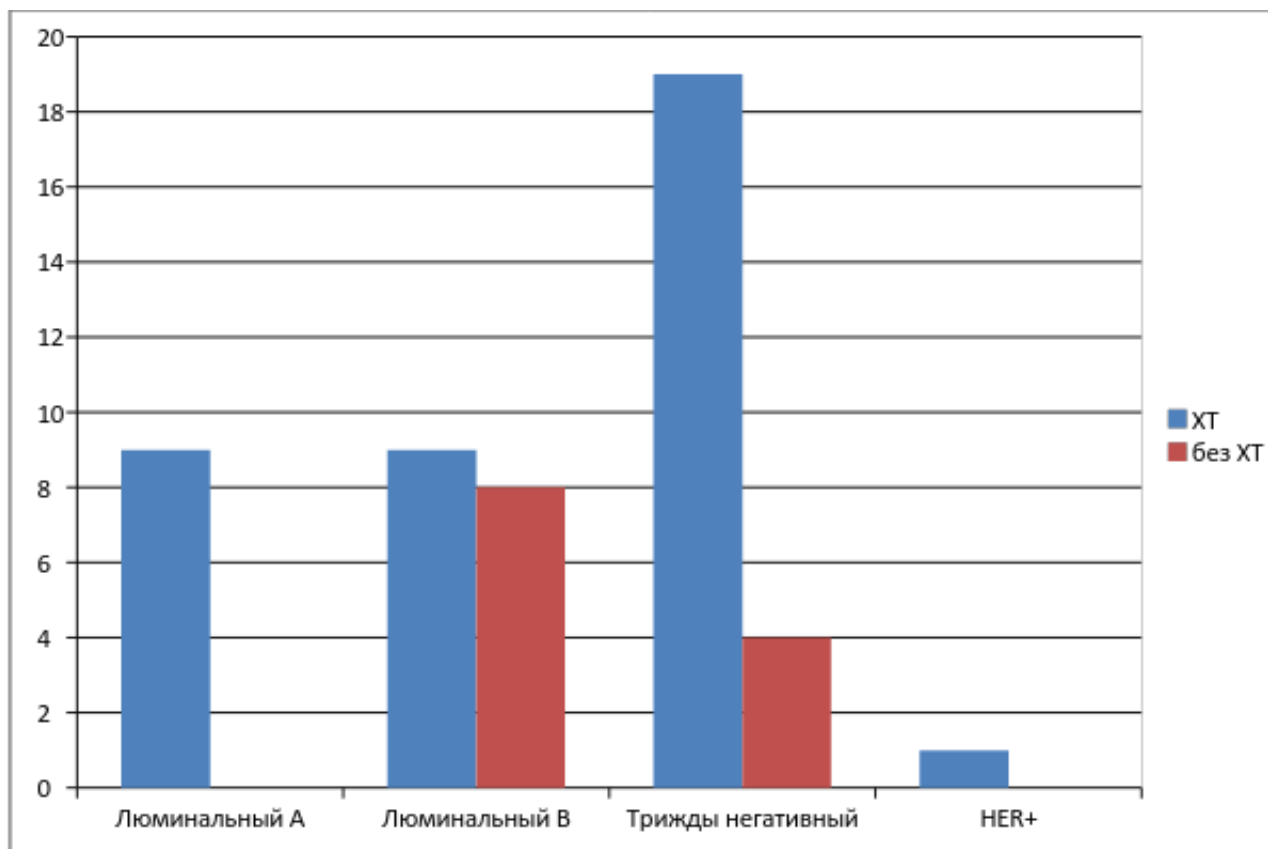


Рисунок 14.

**Пятилетняя выживаемость пациентов в зависимости от биологического подтипа опухоли и наличия\отсутствия паллиативной химиотерапии.**

Среди пациентов с раком молочной железы, распад чаще всего развивался на фоне паллиативной химиотерапии, вне зависимости от биологического подтипа.

**3.4 Выявление групп пациентов, нуждающихся в первую очередь нуждающихся в хирургическом вмешательстве и определение рациональных объёмов операции**

Были произведены анализ и сравнение пятилетней и общей выживаемости в группах пациентов, получавших неоадъювантную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством, и тех, кому изначально была проведена операция, а затем назначено химиотерапевтическое лечение (Табл.8).



**Оценка 5летней выживаемости больных распадающимся РМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли и тактики ведения**

Операция + АХТ	НАХТ+операция+АХТ	
21(50%)	19(49%)	Все
0	3(16%)	Трижды негативный
11(58%)	8(88%)	Люминальный А
69(50%)	6(67%)	Люминальный В
1	1	HER2+

Из таблицы 8 видно, что при лечении пациентов с трижды негативным подтипом рака по схеме операция+АХТ ни один из исследуемых не преодолел порог пятилетней выживаемости. В случае пациентов с люминальным А подтипом при лечении по схеме операция+АХТ пятилетняя выживаемость составила более 50%, однако более высоких цифр выживаемости(88%) позволило добиться проведение хирургического вмешательства после неoadъювантного химиотерапевтического лечения. В случае люминального В подтипа опухоли наиболее высокая выживаемость так же оказалась у пациентов, получавших химиотерапию перед оперативным вмешательством.

На основании проведённого исследования среди пациентов с распадающимся раком молочной железы можно выделить те группы, для которых хирургическая операция позволит не только улучшить качество жизни, но и увеличить её продолжительность и в некоторых случаях даже способствовать

излечению. В первую очередь это пациенты без признаков отдалённого метастазирования, для этой категории было доказано статистически значимое увеличение выживаемости. Причём, наличие регионарного метастазирования никак не повлияло на дальнейший прогноз. Местные рецидивы в течение последующих 5 лет (Рисунок 15.) после оперативного вмешательства были выявлены у 8 больных, что составило около 7% от общего числа прооперированных пациентов. Из них на люминальный А и люминальный В подтипы пришлось по 37,5%, в то время как среди больных с трижды негативным РМЖ местный рецидив опухоли был обнаружен лишь в одном случае.

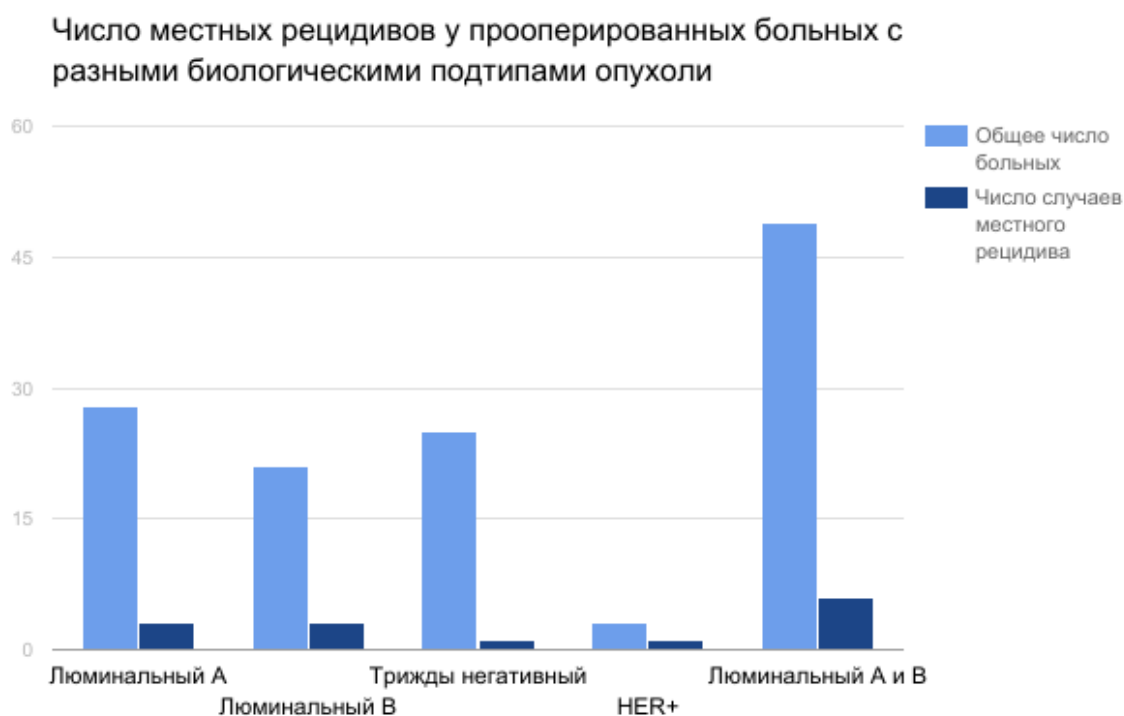


Рисунок 15. **Число местных рецидивов у прооперированных больных в зависимости от биологического подтипа опухоли.**

## Выводы

1. Распад первичной опухоли при РМЖ наиболее характерен для женщин в постменопаузальном периоде, их наблюдалось 89%, старше 50 лет(75%) при люминальных(64%) подтипах опухоли (Люминальный А, Люминальный В Her2-+ отрицательный). До стадии распада практически не доходит HER2+положительный РМЖ, его обнаруживали лишь в 4% случаев.
2. Для распадающегося РМЖ в большинстве случаев характерен низкий метастатический потенциал( $Ki67 < 14\%$ ) при длительном периоде роста первичной опухоли - лишь в 47% случаев обнаруживались отдалённые метастазы.
3. Характерно выявление распада первичной опухоли молочной железы на фоне паллиативной химиотерапии – в особенности у пациентов с трижды негативным раком молочной железы(в 50% случаев). Это может быть связано с низкой эффективностью проводимой этим больным паллиативной системной химиотерапии. Кроме того, 56% пациентов с люминальным подтипом опухоли, доживших до распада, не получали гормонотерапию. Это указывает на необходимость назначения системной терапии рака молочной железы в зависимости от его биологического подтипа, в соответствии с современными стандартами.
4. Пятилетняя выживаемость после операции у пациентов без отдалённого метастазирования 63,1%, а в группе с отдалёнными метастазами практически в два раза меньше – 31,6%. Выживаемость в группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия регионарного метастазирования была одинакова. Таким образом, наличие регионарных метастазов не влияет на выживаемость у пациентов с распадающимися опухолями, в то время как при наличии отдалённых метастазов пятилетняя выживаемость снижается в два раза. А значит, наличие регионарного

метастазирования не должно влиять на объёмы операции, хирургическое вмешательство в данном случае направлено на излечение пациента. В то время как для пациентов с отдалёнными метастазами операция носит паллиативный характер и направлена на улучшение качества жизни, поэтому объёмы вмешательства для данной категории пациентов должны выбираться с учётом общего состояния пациента, его соматического статуса, и могут быть уменьшены.

5. Выявлено, что вне зависимости от биологического типа рака молочной железы проведение НАХТ перед оперативным вмешательством позволяет увеличить пятилетнюю выживаемость. Так, при проведении НАХТ больным люминальным А подтипом РМЖ 5летняя выживаемость увеличилась на 30% по сравнению с больными тем же подтипом, не получившими НАХТ. В случае трижды негативного рака молочной железы 5летняя выживаемость на фоне НАХТ была выше на 16%, в случае с люминальным В подтипом – на 17%. Следовательно, проведение хирургического вмешательства после НАХТ для всех групп пациентов является наиболее эффективным.
6. Объёмы вмешательства определяются в первую очередь размерами опухоли и наличием ее прорастания в окружающие ткани, в большинстве случаев было возможно выполнение модифицированной мастэктомии по Patey&Dyson, в группах пациентов с прорастанием опухоли с мышцу и наличием большого числа отдалённых метастазов рекомендуемый объём - санитарная мастэктомия. В условиях отсутствия отдалённых метастазов вне зависимости от наличия или отсутствия регионарного метастазирования пациентам может выполняться мастэктомия. Местные рецидивы были выявлены лишь у 7% пациентов, что говорит о возможности удаления распадающейся опухоли в пределах здоровых тканях в большинстве случаев.

## Список литературы

1. Office for National Statistics. Cancer statistics registrations: registrations of cancer diagnosed in 2008, England. (Series MB1, no 39.) ONS, 2010.
2. *Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK* . SEER Cancer Statistics Review, 1975– 2008, National Cancer Institute.
3. *R. V. Orlova, N. V. Tyukavina, S. N. Sadigova* Role of palliative operations at a breast cancer according to an immunohistochemical subtype of a tumor//Theoretical and practical journal of federal medical and biological agency № 3 (09) 2014, с 21-25.
4. *Топузов Э.Э., Садыгова С.Н., Лемехов В.Г., Аристов Р.Л., Данилов А.Г., Божок А.А., Касянова М.Н., Климов Н.А., Приходько Е.В., Овсянников А.А.* Перспективы хирургического лечения распадающегося рака молочной железы// Профилактическая и клиническая медицина №4, 2012, с 34-37
5. *Baeksgaard L., Sorensen J.B.* Acute tumor lysis syndrome in solid tumors: a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51:187–92.
6. *Семенова А.И.* Гиперкальциемия и синдром распада опухоли//Практ онкол 2006;7(2):101-7
7. *Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al.* Is breast cancer survival improving?//*Cancer*. 2004;100(1):44–52.
8. *Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al.* Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3302–8

9. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012//International journal of cancer, p.7/76
10. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Основные показатели состояния онкологической помощи населению республик, краев и областей России при злокачественных новообразованиях молочной железы в 2009 г// ВЕСТНИК РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН УДК 616  
Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии Основан Том 22, №3 (85), прил. 1 Июль — сентябрь 2011 г., с 26.
11. *Haagensen C.D. и Stout A.P.* Carcinoma of the breast; criteria of operability//Ann. Surg. №118, p. 1032, 1943.
12. NCCN Guidelines Version 3.2015 Breast Cancer
13. *Haisfield-Wolfe ME, Rund C:* Malignant cutaneous wounds: A management protocol. *Ostomy Wound Manage* 1997;43:56–66.
14. *Naylor W:* Malignant wounds: Aetiology and principles of management. *Nurs Stand* 2002;16:45–56.
15. *Collier M:* The assessment of patients with malignant fungating wounds—A holistic approach: Part 1. *Nurs Times* 1997;93(Suppl):1–4.
16. *Wilkes L, White K, Smeal T, Beale B:* Malignant wound management: What dressings do nurses use? *J Wound Care* 2001;10:65–69.
17. *Bethesda M.D., Demicheli R., Valagussa P, Bonadonna G.* Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases?// *Br J Cancer* 2001; 85:490–492.
18. *Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P.* *Hypothesis:* Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients.//*Breast Cancer Res* 2004; 6:R372–374.
19. *Hormbrey E, Han C, Roberts A, McGrouther DA, Harris AL.* The relationship

of human wound vascular endothelial growth factor (VEGF) after breast cancer surgery to circulating VEGF and angiogenesis.// Clin Cancer Res 2003; 9:4332–4339.

20. McCulloch P, Choy A, Martin L. Association between tumour angiogenesis and tumour cell shedding into effluent venous blood during breast cancer surgery.// Lancet 1995; 346:1334-1335.

1. Jubert AV, Lee ET, Hersh EM, McBride CM. Effects of surgery, anesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence.// J Surg Res 1973; 15:399–403.

1. Ryan C. Fields, Donna B. Jeffe, Kathryn Trinkaus, Qin Zhang, Carey Arthur, Rebecca Aft, Jill R. Dietz, Timothy J. Eberlein, William E. Gillanders and Julie A. Margenthaler Surgical Resection of the Primary Tumor is Associated with Increased Long-Term Survival in Patients with Stage IV Breast Cancer after Controlling for Site of Metastasis// Ann Surg Oncol Vol.14 №12, 2007.

1. Elly Harris, Mitchel Barry, and Malcolm R. Kell Meta-Analysis to Determine if Surgical Resection of the Primary Tumour in the Setting of Stage IV Breast Cancer Impacts on Survival// Ann Surg Oncol 2013; 20:2828–34

1. 3. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. //Ann Surg Oncol 2006

1. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response.// Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36:201–220.

1. Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C. Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. //Semin Surg Oncol 2000; 19:42–48.

1. Hotta T, Takifuji K, Ariei K, et al. Potential predictors of longterm survival after surgery for patients with stage IV colorectal cancer. //Anticancer Res 2006; 26:1377–1383.

1. *Young SE, Martinez SR, Essner R.* The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. //J Surg Oncol 2006; 94:344– 351.
1. *Портной С.М.* Лечение местно-распространённого рака молочной железы//Сибирский онкологический журнал, 2008, приложение 2.
1. *Шомова М.В.* Местно-распространённый рак молочной железы (лечение и факторы прогноза). //Автореферат дисс. д.м.н. М. 1999, 45 с.
1. *Elisabetta Rapiti, Helena M. Verkooijen, Georges Vlastos, Gerald Fioretta, Isabelle Neyroud-Caspar, André Pascal Sappino, Pierre O. Chappuis, and Christine Bouchardy* Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis// Journal of clinical oncology Vol.24 №18, 2006.
1. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) 2016
1. *Tamara Shenkier, Lorna Weir, Mark Levine, Ivo Olivotto, Timothy Whelan, Leonard Reyno,* for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer - Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer// CMAJ MAR. 16, 2004; 170 (6)
1. McKenna et al: Chest Wall Resection in Breast Cancer Patients //The Annals of Thoracic Surgery Vol 38 No 5 November 1984
1. Проф. В.Ф. Семиглазов Проф. В.П. Летягин Проф. В.В. Семиглазов Д.м.н. А.Г. Манихас К.м.н. Р.М. Палтуев//Рекомендации по органосохраняющему лечению рака молочной железы 2015
1. В. М. Моисеенко, О. Н. Волков Симптоматическое лечение: Уход за опухолевой язвой// Практи- ческая онкология. 2000. Т.2. С. 54–56.
1. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome // Semin. Oncol. – 2001. – Vol. 28. – P.9.
1. Merza T, Kleina C, Uebachb B, et al. Multidimensional Challenge in Palliative



Care. Breast Care. 2011;6:21-4. Russian.

1. Guseynov AZ, Istomin DA. Zabolevaniya molochnoy zhelezy: monografiya [Diseases of the breast: a monograph]. Tula; 2011. Russian.
1. Baeksgaard L., Sorensen J.B. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors – a case report and review of the literature // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2003. – Vol. 51. – P.187.
1. Esbrit P. Hypercalcemia of malignancy – new insights into an old syndrome // Clin Lab. – 2001. Vol. 47. – P. 67.
1. Capparelli C., Kostenuik P.J., Morony S. et al. Osteoprotegerin prevents and reverses hypercalcemia in a murine model of humoral hypercalcemia of malignancy // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 783.
1. Huggia F.M. Overview of cancer related hypercalcemia: epidemiology and etiology // Semin. Oncol. – 1990. – Vol. 17. – P. 3-9.
1. Khakimov GA. Opyt lecheniya bol'nykh mestno-rasprostranennym rakom molochnoy zhelezy [Experience in the treatment of patients with locally advanced breast cancer]. OZhRS. 2009;1-2:27-9. Russian.
1. Yim B.T., Sims-McCallum R.P., Chong P.H. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia // Ann. Pharmacother. – 2003. – Vol. 37. – P.1047.
1. Russell R.G., Rogers M.J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again // Bone. – 1999. – Vol. 25. – P. 97.
1. Major P., Lortholary A., Hon J. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 558.
- 1.