DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-3-79-87

УДК 618.19-006.6-085.849.1

Клинический случай комплексного лечения первично-неоперабельного местно-распространённого рака молочной железы с применением конформной лучевой терапии

Сарибекян Э.К.¹, Медведев С.В.¹, Власова М.Ю.^{1,2}, Аблицова Н.В.¹, Мительман Л.Ю.¹,
Куприянов П.И.^{1,2}

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Особую сложность в лечении злокачественных новообразований молочной железы представляет местно-распространённый рак. Это наиболее сложная категория больных, лечение которых включает многоэтапное комплексное применение различных противоопухолевых методов с существенными медико-экономическими затратами, длительное лечение и реабилитацию. Лечение местно-распространённого рака молочной железы складывается из предоперационного (индукционного) лекарственного этапа, локо-регионарного воздействия (хирургическое вмешательство и/или проведение лучевой терапии) и адъювантной лекарственной терапии. Важно отметить, что проведение предоперационной химиолучевой терапии предоставляет возможность для выполнения хирургического лечения. В настоящее время индукционная лучевая терапия назначается в случае недостаточного эффекта после неоадъювантной химиотерапии и невозможности выполнения оперативного вмешательства на втором этапе комплексного лечения. В нашей статье описаны особенности комплексного лечения местно-распространённого рака молочной железы на основании данных проанализированной медицинской литературы. Также представлен клинический случай лечения первично-неоперабельного рака. Применение химиолучевой (капецитабин + конформная лучевая терапия) индукционной терапии после неэффективной гормональной терапии позволило полностью резорбировать огромную экзофитную опухоль с изъязвлением, выполнить радикальную мастэктомию и добиться ремиссии в течение последующих 6 месяцев на фоне адъювантного гормонального лечения. При наличии радиочувствительности опухоли возможен выраженный эффект от облучения, приводящий опухоль в операбельное состояние и позволяющий провести комплексное лечение в полном объёме и надеяться на положительный исход лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, местно-распространённый рак молочной железы, конформная лучевая терапия, индукционная терапия, сочетанная химиолучевая терапия, предоперационная лучевая терапия, неоадъювантная терапия местно-распространённого рака молочной железы, комплексное лечение, неоперабельная опухоль, экзофитная опухоль.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей патологией среди женского населения России, составляя в структуре онкологической заболеваемости 20,9% по данным 2018 г. [1]. Особую сложность в лечении представляют запущенные случаи злокачественной патологии молочной железы. Несмотря на существенные успехи ранней диагностики, частота выявления местно-распространённого РМЖ составляет 20,6% [2]. Понятие местно-распространённого рака включает в себя опухоли III стадии (T3N1M0, T0-3N2-3M0 и T4N0-3M0) [3, 4]. Это наиболее сложная категория больных, лечение которых включает многоэтапное комплексное применение различных противоопухолевых методов с существенными медико-экономическими затратами на лечение, диагностику и реабилитацию [5].

Сарибекян Э.К. – в.н.с., д.м.н.; Медведев С.В. – с.н.с., к.м.н.; Власова М.Ю.* – врач, аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; Аблицова Н.В. – врач, к.м.н.; Мительман Л.Ю. – врач; Куприянов П.И. – врач, аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. Тел.: 8-985-071-84-78; e-mail: vlasova_maria2092@mail.ru.

Согласно рекомендациям RUSSCO (Российского общества клинической онкологии), лечение местно-распространённого рака необходимо начинать с неоадъювантной химио- или гормональной терапии, при планировании которого целесообразно использовать весь комплекс диагностических методов [6]. Лекарственное лечение является обязательным условием при местно-распространённом раке, так как его рассматривают как потенциально системное заболевание. Так, по данным Лядова В.К., у 37,3% женщин с заболеванием РМЖ при постановке диагноза были обнаружены циркулирующие опухолевые клетки [7]. Лечение местно-распространённого РМЖ складывается из предоперационного (индукционного) лекарственного этапа, локо-регионарного воздействия (операция и/или лучевая терапия) и адъювантной лекарственной терапии [8-13]. Особый интерес составляет предоперационная химиолучевая терапия, предоставляющая возможность выполнения хирургического лечения [9, 10, 12].

В настоящее время лучевая терапия до операции назначается в случае недостаточного эффекта от неоадъювантной химиотерапии и невозможности выполнения оперативного вмешательства. Предоперационная лучевая терапия способствует снижению степени злокачественности опухоли за счёт гибели малодифференцированных и анаплазированных клеток, имеющих ведущее значение в развитии местного рецидива и отдалённых метастатических очагов [14].

Naagensen С. рассматривал местно-распространённый рак как неоперабельный процесс. По его определению, операбельность при РМЖ подразумевает не только возможность полного удаления опухоли, но и достижение стойкого местно-регионарного контроля [8, 15]. McLaren D.B. et al. опубликовали результаты ретроспективного анализа результатов комплексного лечения 91 пациентки с местно-распространённым РМЖ. Авторами было отмечено, что неоадъювантная химиотерапия была эффективна в 61% случаев, а дополнительное проведение лучевой терапии повышало эффективность лечения до 93% (complete response – 56%). Хирургическое лечение было проведено в 31% случаев, 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составили 18 и 8% соответственно. Прогрессирование заболевания в 31% случаев было связано с развитием местного рецидива и в 15% с одновременным развитием местных и отдалённых опухолевых очагов [8]. Авторы Singh P., Hoffman K. et al. в 2019 г. опубликовали данные о том, что неоадъювантная лучевая терапия создаёт благоприятные условия для последующего проведения мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочных желез [16]. Больные РМЖ с полным регрессом опухолевого очага на фоне проведённого лечения являются кандидатами для радикальной мастэктомии, благодаря которой достигается стойкий местно-регионарный контроль болезни [8]. Следует отметить, что наличие неоперабельной опухоли вследствие огромной местной распространённости процесса часто является поводом для отказа от попыток полноценного комплексного лечения, включающего химиолучевой и хирургический этапы. Таким пациентам назначается паллиативная лекарственная терапия с очевидным неблагоприятным прогнозом жизни.

Мы представляем случай эффективного комплексного лечения местно-распространённого РМЖ с применением на первом этапе химиолучевой терапии.

Описание клинического случая

Пациентка К., 73 лет, обнаружила опухоль в левой молочной железе в апреле 2017 г. За медицинской помощью не обращалась. С течением времени опухолевое образование увеличивалось в размерах, сформировался массивный экзофитный компонент в парастернальной области слева. В октябре 2018 г. пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. Установлен

клинический диагноз: рак левой молочной железы IIIB стадии, cT4bN1M0, G3, люминальный тип В, Her2-негативный подтип (рецепторы эстрогена – 5 баллов, рецепторы прогестерона – 8 баллов, Her2/neu – отрицательная экспрессия, Ki67 – 70%). Клиническая ситуация обсуждена на консилиуме с участием онколога-хирурга, радиотерапевта, химиотерапевта. С учётом первичной неоперабельности опухоли вследствие местной распространённости процесса и возраста пациентки рекомендовано проведение гормональной терапии – приём тамоксифена 20 мг/сут. На фоне проводимого лекарственного лечения отмечен кратковременный положительный эффект в виде уменьшения экзофитной опухоли. Однако, в феврале 2019 г. по данным обследования отмечена отрицательная динамика в виде продолженного роста новообразования (рис. 1А).

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 11.02.2019 г.: в левой молочной железе определяются два опухолевых образования. Одно образование размером 56×53×75 мм расположено в проекции парастернальной области слева с признаками вовлечения прилежащих грудных мышц. В верхне-наружном квадранте визуализируется второе, аналогичное по структуре опухолевое образование, размером 43×38×32 мм. Имеется выраженный отёк кожи – эхографически толщиной до 11 мм. В левой аксиллярной области визуализируется плотный лимфатический узел до 15 мм (рис. 1Б).

Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Размеры опухолевых узлов обозначены красной линией. А – вид грудной стенки на уровне Th5 позвонка; Б – вид грудной стенки на уровне Th6 позвонка.

Учитывая отрицательную динамику опухолевого роста, неоперабельность процесса, пациентке рекомендована попытка проведения химиолучевой терапии.

В отделении лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена с 14.03.2019 г. по 16.04.2019 г. проведён радикальный курс конформной дистанционной лучевой терапии на ускорителе электронов Elekta Infinity, оборудованном 160 многолепестковым коллиматором с толщиной пластины 2,8 мм, энергией фотонов 6 МэВ, с модуляцией интенсивности по объёму арками (IMRT-VMAT, volumetric modulated arc therapy). Лучевую терапию проводили с использованием тканеэквивалентного болюса толщиной 10 мм, с еженедельным контролем положения пациентки перед сеансами лучевой терапии (IGRT) с помощью контрольного КТ-исследования – XVI-X-ray volume imaging, совмещением изображений срезов с результатами разметочной КТ с помощью программного алгоритма Fusion и коррекцией положения изоцентра.

Область облучения: первичная опухоль, левая молочная железа, передняя боковая поверхность грудной стенки слева с регионарными лимфатическими узлами слева, РОД 2,5 Гр, СОД 45 Гр; затем локально на опухоль передней поверхности грудной стенки слева, опухолевые очаги по данным разметочной КТ в левой молочной железе и левой аксиллярной области, РОД 2,5 Гр, СОД 15 Гр.

СОД за весь курс химиолучевой терапии (за оба этапа, без перерыва) на опухоль на передней поверхности грудной клетки слева, опухолевые очаги по данным разметочной КТ в левой молочной железе и левой аксиллярной области составила 60 Гр (биологическая эффективная доза (BED), рассчитываемая на основе LQ и используемая для стандартизации доз, в данном случае составила 66 Гр/экв, при $\alpha/\beta=3$). Дозное распределение в мишени представлено на рис. 2.

Рис. 2. Дозное распределение в объёме облучения (в процентах указаны 95% и 80% изодозные кривые).

Радиотерапию проводили одновременно с химиотерапией капецитабином 1000 мг 2 раза в сутки (суммарно 2000 мг) ежедневно. Лучевые повреждения после первого этапа лучевой терапии на СОД 45 Гр (эквивалент 50 Гр): дерматит 1 степени (по шкале RTOG).

В результате химиолучевой терапии достигнута выраженная положительная динамика, значительный регресс первичной опухоли, что представлено на рис. 3, 4.

На фоне проведённого химиолучевого лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде полной резорбции метастатически изменённых лимфатических узлов аксиллярной области, уменьшения размеров опухолевого образования более чем на 50% от первоначальной величины (усT4bN0M0 PR). После проведения курса химиолучевой терапии отмечены явления дерматита 1-2 степени (RTOG).

По данным ПЭТ/КТ от 26.07.2019 г.: невысокий метаболизм ФДГ в структуре образования верхне-внутреннего квадранта левой молочной железы. Образование в верхне-наружном квадранте не определяется (рис. 5А, Б).

Рис. 3. Вид первичной опухоли перед началом проведения химиолучевой терапии.

Рис. 4. Вид пациентки после окончания химиолучевой терапии.

А

Б

Рис. 5. Картина КТ грудной клетки после проведения химиолучевой терапии.
А – вид грудной стенки на уровне Th5 позвонка; Б – вид грудной стенки на уровне Th6 позвонка.

Клиническая ситуация повторно обсуждена на консилиуме. Принято решение о возможности выполнения хирургического вмешательства. 17.09.2019 г. выполнена радикальная мастэктомия. Во время операции проведена максимальная отсепаровка прилежащих мягких тканей с целью закрытия обширного дефекта. При плановом морфологическом исследовании в участ-

ке уплотнения ткани молочной железы прорастающего в дерму, определяются немногочисленные, небольшие по площади комплексы инфильтративного рака с выраженной дистрофией клеток. Лечебный патоморфоз 3 степени. Второй опухолевый очаг не определяется. В 2 из 15 исследованных лимфатических узлов, выделенных из подмышечно-подлопаточной клетчатки, определяется очаговое субкапсулярное фиброзирование лимфоидной ткани – лечебный патоморфоз 4 степени. Установлен окончательный диагноз: рак левой молочной железы IIIB стадии, cT4bN1M0, ypT4bN0cM0, G3.

В дальнейшем пациентке рекомендована лекарственная монотерапия с учётом сопутствующей кардиальной патологии: капецитабин 2000 мг/м² и гормональная терапия в течение 5 лет – ингибиторы ароматазы.

Из особенностей послеоперационного периода – имела длительная лимфорея до 5 месяцев. При осмотре спустя 6 месяцев данных за продолженный рост и рецидив не выявлено.

Заключение

При обширном злокачественном местно-распространённом процессе (опухолях молочной железы более 8-10 см, прорастании опухоли грудных мышц, конгломератах метастатических лимфатических узлов) достичь значительного уменьшения огромной опухолевой массы с помощью лекарственной терапии сложно, независимо от состава цитостатиков. Многие авторы объясняют это тем, что с увеличением массы опухоли снижается доля пролиферирующей фракции и появляются резистентные клоны. Описанный нами случай даёт основание полагать, что при отсутствии эффекта от индукционной лекарственной терапии необходимое локальное воздействие может быть достигнуто с большей эффективностью и меньшими издержками при применении лучевой терапии. Целесообразно рассмотреть вопрос о проведении конформной дистанционной лучевой терапии, в том числе сочетанной с химиопрепаратами антиметаболитной группы – капецитабином. При наличии радиочувствительности опухоли возможен выраженный эффект от облучения, приводящий опухоль в операбельное состояние и позволяющий провести комплексное лечение в полном объёме и надеяться на положительный исход лечения.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2019. 236 с.
3. **Al-Hilli Z., Boughey J.C.** The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer //Chin. Clin. Oncol. 2016. V. 5, N 3. P. 37-47. DOI: 10.21037/cco.2016.03.26.
4. **Yee C., Alayed Y., Drost L., Karam I., Vesprini D., McCann C., Soliman H., Zhang L., Chow E., Chan S., Lee J.** Radiotherapy for patients with unresected locally advanced breast cancer //Ann. Palliat. Med. 2018. V. 7, N 4. P. 373-384.
5. **Демидов С.М., Петкау В.В., Лан С.А.** Результаты лечения больных местно-распространённым раком молочной железы //Профессиональные канцерогены и рак. 2008. Т. 51, № 11. С. 98-102.
6. **Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. Фролова М.А.** Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. М: Фонд «Онкопрогресс», 2019. Т. 9, № 3s2. С.128-163.
7. **Лядов В.К., Скрыпникова М.А., Попова О.П.** Выделение циркулирующих в крови опухолевых клеток методом «изоляции по размеру (ISET)». Обзор //Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 5. С. 548-552.
8. **Портной С.М.** Роль хирургического метода в лечении местно-распространённого и диссеминированного рака молочной железы //Практическая онкология. 2000. Т. 1, № 2. С. 57-60.
9. **Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф.** Опыт лечения больных местно-распространённым раком молочной железы //Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. Т. 2, № 1. С. 27-29.
10. **Matuschek C., Nestle-Kraemling C., Haussmann J.** Long-term cosmetic outcome after preoperative radio-/chemotherapy in locally advanced breast cancer patients //Strahlentherapie und Onkologie. 2019. V. 195, N 7. P. 615-628.
11. **Kaidar-Person O., Kuten A., Belkacemi Y.** Primary systemic therapy and whole breast irradiation for locally advanced breast cancer: a systematic review //Crit. Rev. Oncol./Hematol. 2014. V. 92, N 2. P. 143-152.
12. **Roth S.L., Audretsch W., Bojar H., Lang I., Willers R., Budach W.** Retrospective study of neoadjuvant versus adjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer //Strahlentherapie und Onkologie. 2010. V. 186, N 6. P. 299-306.
13. **Артамонова Е.В.** Общие принципы лекарственного лечения первично-операбельного и местно-распространённого рака молочной железы //Опухоли женской репродуктивной системы. 2014. Т. 4, № 3. С. 29-33.
14. **Слонимская Е.М., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Шагиахметова Р.А., Жогина Ж.А.** Комплексная терапия местно-распространённого рака молочной железы с применением нейтронно-фотонной терапии //Сибирский онкологический журнал. 2002. № 2. С. 21-26.
15. **Giuliano A.E., Connolly J.L., Edge S.B., Mittendorf E.A., Rugo H.S., Solin L.J., Weaver D.L., Winchester D.J., Hortobagyi G.N.** Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual //CA Cancer J. Clin. 2017. V. 67, N 4. P. 290-303.
16. **Singh P., Hoffman K., Schaverien M.V.** Neoadjuvant radiotherapy to facilitate immediate breast reconstruction: a systematic review and current clinical trials //Ann. Surg. Oncol. 2019. V. 26, N 10. P. 3312-3314.

Application of conformal radiotherapy for multimodality treatment of primary inoperable locally advanced breast cancer. Clinical case

Saribekyan E.K.¹, Medvedev S.V.¹, Vlasova M.Yu.^{1,2}, Ablitsova N.V.¹, Mitelman L.Yu.¹, Kupriyanov P.I.^{1,2}

¹ P.A. Hertsen MORC – branch of FSBI NMRRС of the Ministry Health of Russia, Moscow;

² First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Locally advanced breast cancer is one of the malignant neoplasms of the breast with poor prognosis for treatment. However, the multimodality treatment of the disease and the following rehabilitation result in favorable outcomes. The treatment plan consists of pre-operative drug therapy, loco-regional surgery and/or radiation therapy in the course of adjuvant chemotherapy. It is important to stress that preoperative (Induction) chemoradiation therapy makes possible the following surgery. Currently, induction radiation therapy is recommended if neoadjuvant therapy is insufficient and surgery at the second stage of the treatment is impossible. In the article the authors review previously published features of complex treatment of locally advanced breast cancer. They also present clinical case report with details of the treatment of inoperable primary locally advanced breast cancer. The patient K., 73 y.o, found herself the tumor in the left breast in 04.2017, she did not visit a doctor. In 18 month she visited a doctor for the first time, the tumor size increased, exophytic component was formed in the parasternal region at the left. Clinical diagnosis was established: left breast gland cancer, stage III, cT4bN1M0, G3, luminal type B, Her2-negative subtype (estrogene receptors – 5 balls progesterone receptors – 8 balls, Her2/neu – negative expression, Ki67 – 70%). Induction chemoradiation therapy (capecitabine + conformal radiotherapy with total radiation dose to the target – 60 Gy) followed ineffective hormonal therapy resulted in complete reabsorption of huge exophytic ulcerous tumor, the next modality was radical mastectomy followed by the remission in the course of adjuvant hormonal therapy. If a tumor is radiosensitive, radiotherapy effect is pronounced, tumor becomes operable and the following treatment plan can be implemented on a full scale. That gives a favorable chance for future health life.

Key words: breast cancer, locally advanced breast cancer, conformal radiation therapy, induction therapy, combined chemoradiotherapy, preoperative radiation therapy, neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer, multimodality treatment, inoperable tumor, exophytic tumor.

References

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2019. 250 p. (In Russian).
2. *The status of cancer care for the population in Russia in 2018*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, NMRRС, 2019. 236 p. (In Russian).
3. **Al-Hilli Z., Boughey J.C.** The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin. Clin. Oncol.*, 2016, vol. 5, no. 3, pp. 37-47. DOI: 10.21037/cco.2016.03.26.
4. **Yee C., Alayed Y., Drost L., Karam I., Vesprini D., McCann C., Soliman H., Zhang L., Chow E., Chan S., Lee J.** Radiotherapy for patients with unresected locally advanced breast cancer. *Ann. Palliat. Med.*, 2018, vol. 7, no. 4, pp. 373-384.
5. **Demidov S.M., Petkau V.V., Lan S.A.** Results of treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Professional'nye kantserogeny i rak – Occupational Carcinogens and Cancer*, 2008, vol. 51, no. 11, pp. 98. (In Russian).
6. **Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A.** Practical recommendations for drug treatment of invasive breast cancer. Malignant tumors:

Saribekyan E.K. – Sen. Researcher, MD; **Medvedev S.V.** – Sen. Researcher, C. Sc., Med.; **Vlasova M.Yu.*** – Physician, Postgraduate of First Moscow SMU; **Ablitsova N.V.** – Physician, C. Sc., Med.; **Mitelman L.Yu.** – Physician; **Kupriyanov P.I.** – Physician, Postgraduate of First Moscow SMU. P.A. Hertsen MORC.

*Contacts: 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284. Tel.: 8-985-071-84-78; e-mail: vlasova_maria2092@mail.ru.

- practical recommendations of RUSSCO. Moscow, Fond «Onkoprogres», 2019, vol. 9, no. 3s2, pp. 128-163. (In Russian).
7. **Lyadov V.K., Skrypnikova M.A., Popova O.P.** Isolation of tumor cells circulating in the blood by the method of "isolation by size (ISET)" (review). *Voprosy onkologii – Questions of Oncology*, 2014, vol. 60, no. 5, pp. 548-552. (In Russian).
 8. **Portnoj S.M.** The role of the surgical method in the treatment of locally advanced and disseminated breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya – Practical Oncology*, 2000, vol. 1, no. 2, pp. 57-60. (In Russian).
 9. **Hakimov G.A., Shayusupov N.R., Miryusupova G.F.** Experience in treating patients with locally advanced breast cancer. *Opukholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy – Tumors of the Female Reproductive System*, 2009, vol. 2, no. 1, pp. 27-29. (In Russian).
 10. **Matuschek C., Nestle-Kraemling C., Haussmann J.** Long-term cosmetic outcome after preoperative radio-chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2019, vol. 195, no. 7, pp. 615-628.
 11. **Kaidar-Person O., Kuten A., Belkacemi Y.** Primary systemic therapy and whole breast irradiation for locally advanced breast cancer: a systematic review. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.*, 2014, vol. 92, no. 2, pp. 143-152.
 12. **Roth S.L., Audretsch W., Bojar H., Lang I., Willers R., Budach W.** Retrospective study of neoadjuvant versus adjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2010, vol. 186, no. 6, pp. 299-306.
 13. **Artamonova E.V.** General principles of drug treatment of primary operable and locally advanced breast cancer. *Opukholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy – Tumors of the Female Reproductive System*, 2014, vol. 4, no. 3, pp. 29-33. (In Russian).
 14. **Slonimskaya E.M., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Shagiahmetova R., Zhogina Zh.A.** Complex therapy of locally advanced breast cancer using neutron-photon therapy. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2002, no. 2, pp. 21-26. (In Russian).
 15. **Giuliano A.E., Connolly J.L., Edge S.B., Mittendorf E.A., Rugo H.S., Solin L.J., Weaver D.L., Winchester D.J., Hortobagyi G.N.** Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J. Clin.*, 2017, vol. 67, no. 4, pp. 290-303.
 16. **Singh P., Hoffman K., Schaverien M.V.** Neoadjuvant radiotherapy to facilitate immediate breast reconstruction: a systematic review and current clinical trials. *Ann. Surg. Oncol.*, 2019, vol. 26, no. 10, pp. 3312-3314.