

Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы

Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М.

Научно-исследовательский институт онкологии, Сибирское отделение
Российской академии медицинских наук, Томск, Россия

Статья посвящена проблеме выбора оптимального объема облучения больных раком молочной железы с учётом значимых клинико-морфологических факторов. В исследование включено 196 пациенток с операбельным раком молочной железы T₁₋₃N₀₋₃M₀, получавших комплексное лечение с использованием нео- и адъювантной химиотерапии, радикальной мастэктомии, послеоперационной дистанционной лучевой терапии различного объема облучения. С помощью однофакторного статистического анализа ретроспективно проведена оценка показателей 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от различного объема лучевой терапии с учётом основных клинико-морфологических факторов прогноза заболевания. Разработаны прогностические модели, описывающие вероятность развития местных рецидивов рака молочной железы для индивидуализации тактики лучевой терапии. Проведение лучевой терапии с учётом факторов риска местного прогрессирования позволяет индивидуализировать показания к облучению, снизить неоправданную лучевую нагрузку и не ухудшает отдалённые результаты лечения.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, радикальная мастэктомия, дифференцированный подход, однофакторный анализ, клинико-морфологические факторы, объём облучения.

Актуальность проблемы

В структуре онкологической заболеваемости женского населения, как в мире, так и в России, рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает лидирующие позиции, при этом отмечается неуклонный рост новых случаев заболевания [1, 3].

Несмотря на существенный прогресс в результатах лечения больных с опухолями молочной железы, одной из основных проблем является развитие местных рецидивов опухоли.

Известно, что проведение адъювантной лучевой терапии (АЛТ) позволяет существенно снизить частоту рецидивирования после выполнения радикальной мастэктомии (РМЭ), что подтверждено результатами рандомизированных исследований [12]. Кроме того, представлены результаты, свидетельствующие о том, что максимальный локальный контроль имеет большое значение в достижении высоких показателей не только безрецидивной, но и общей выживаемости. Согласно общепринятому подходу, адъювантная лучевая терапия после РМЭ однозначно показана больным с размером первичного опухолевого очага от 5 см и выше, а также с наличием четырёх и более метастатических аксиллярных лимфатических узлов, подтверждённых результатами морфологического исследования [4, 14, 15]. Спорным остается вопрос, касающийся целесообразности назначения АЛТ больным при опухолях меньшего размера и наличии от одного до трёх поражённых лимфоузлов (N₁). Ряд исследователей полагает, что проведение АЛТ способствует улучшению результатов лечения у всех больных с наличием метастазов в аксиллярных лимфоузлах, независимо от их количества [9, 11]. Однако не все радиологи согласны с такой точкой зрения, объясняя это достаточно низкой частотой локо-регионарного рецидивирования [13].

Старцева Ж.А. – рук. отд., д.м.н.; Симонов К.А.* – врач-онколог; Слонимская Е.М. – рук. отд., д.м.н., проф. ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН.

*Контакты: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5. Тел.: 8 (3822) 42-00-62; e-mail: simonov_ka@bk.ru.

Дискутабельным остаётся вопрос, касающийся определения объёма тканей, подлежащих облучению. Традиционно при наличии таких критериев, как размер первичного очага более 5 см, прорастание опухоли фасции большой грудной мышцы *или наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов* после выполнения РМЭ, передняя грудная стенка должна быть включена в объём облучения. Лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока проводится по показаниям – при метастатическом поражении четырёх и более аксиллярных лимфоузлов (N₂₋₃). При меньшей распространённости опухолевого процесса, единой точки зрения в отношении выбора объёма лучевой терапии не существует [2, 7, 10, 12]. Так, при адекватно выполненной аксиллярной лимфодиссекции нет оснований для проведения АЛТ на подмышечную область, вследствие низкого риска развития регионарного рецидива, но при этом высока вероятность возможных осложнений после облучения. Обсуждается и целесообразность проведения лучевой терапии на парастермальную область, поскольку нередко наблюдаются осложнения со стороны здоровых органов и тканей, попадающих в объём облучения, а значимого улучшения отдалённых результатов лечения не выявлено [6, 14].

В свете данных о неблагоприятном воздействии терапевтического излучения на организм больной и с целью уменьшения избыточной лучевой нагрузки, особо подчёркивается необходимость дифференцированного подхода к лучевой терапии, который должен базироваться на определении клинко-морфологических факторов, определяющих риск развития локо-регионарного рецидива РМЖ [5, 8, 10, 12]. Однако, как показывает анализ литературных данных, единой точки зрения в оценке значимости клинических и морфологических факторов, определяющих возможный исход заболевания, а, следовательно, и тактику лучевого лечения, до настоящего времени нет [7, 16, 17].

Цель исследования – разработка дифференцированного подхода к назначению и выбору объёма адьювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы T₁₋₃N₀₋₃M₀ после выполнения радикальной мастэктомии.

Материалы и методы

В исследование было включено 196 больных раком молочной железы со стадией процесса T₁₋₃N₀₋₃M₀, проходивших лечение в отделениях общей онкологии и радиологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период с 2005 по 2012 гг. Возраст пациенток варьировал от 23 до 76 лет, средний составил 53,9±0,8 лет. У всех больных диагноз РМЖ был верифицирован морфологически.

Больные получали комплексное лечение с использованием нео- и адьювантной химиотерапии, радикальной мастэктомии и адьювантной лучевой терапии различного объёма. В зависимости от применяемой методики лучевой терапии было сформировано три группы пациенток.

Больным I группы (n=67, исторического контроля) проводили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) только на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования. Разовая очаговая доза (РОД) – 2,0 Гр, 5 фракций в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) – 40-44 Гр. Проведение ДЛТ осуществляли на гамма-аппаратах «Рокус-М», «Theratron Equinox» с энергией 1,25 МэВ, а также на линейном ускорителе Siemens SL 75 с энергией 6 МэВ. Облучение проводили с прямых полей, размеры надподключичной зоны составили 8-10×8 см, подмышечной зоны – 6-8×8 см, парастермальной зоны – 5-6×10-12 см.

Пациенткам II группы (n=64) курс лучевой терапии включал в себя помимо облучения зон лимфооттока проведение электронной терапии на область послеоперационного рубца на малогабаритном бетатроне 7-10 МэВ в режиме: РОД – 3,0 Гр, 5 фракций в неделю, СОД – 38-44 изо-Грей. Лучевую терапию быстрыми электронами выполняли на малогабаритном бетатроне с энергией 7-10 МэВ, при этом 80% изодоза располагалась на глубине 2-2,5 см от поверхности поля облучения. Размеры полей облучения на послеоперационный рубец составляли 6×6-6×18 см².

В III группе (n=65) лучевую терапию проводили дифференцированно: в зависимости от выявленного риска развития местного рецидива объём облучения включал: область послеоперационного рубца (СОД 40-44 Гр), а также область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока (в стандартном режиме фракционирования до СОД 40-44 Гр). Дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии осуществляли с помощью системы XiO 4.4.

Характер и степень выраженности лучевых повреждений оценивали по шкале RTOG/EORTC (1995 г.).

Компьютерную статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7.0. Показатели выживаемости оценивались методом Каплана-Мейера. Анализ независимых качественных данных проводился при помощи критерия χ^2 . В случае неприменимости использовали точный критерий Фишера. Для построения прогностических моделей проводили многомерный анализ данных в программе SPSS v17.0. В качестве метода анализа была выбрана логистическая регрессия.

Результаты и обсуждение

Анализ отдалённых результатов лечения показал, что за 5-летний период наблюдения местные рецидивы РМЖ значительно реже выявлялись у больных, получивших курс АЛТ на зоны регионарного лимфооттока и область послеоперационного рубца, – в 10 (15,6%) случаях, в то время как у пациенток I группы этот показатель был более чем в 2 раза выше и составил – 32,8% (p=0,037). При изучении частоты и сроков возникновения местных рецидивов установлено, что у больных первой группы основное их количество было выявлено в течение первых двух лет наблюдения, тогда как в группе сравнения возврат к местному росту опухоли диагностировали практически равномерно на протяжении всего 5-летнего периода. Преобладающей локализацией местных рецидивов явилась область послеоперационного рубца.

Данные, полученные при определении частоты местных рецидивов, нашли отражение на показателях 5-летней безрецидивной выживаемости (рис. 1). В группе пациенток, которым проводили облучение в полном объёме, они оказались достоверно выше и составили 87,5±4,72%, тогда как у больных, получавших лучевую терапию только на зоны регионарного лимфооттока, – 70,1±7,9% (p=0,044).

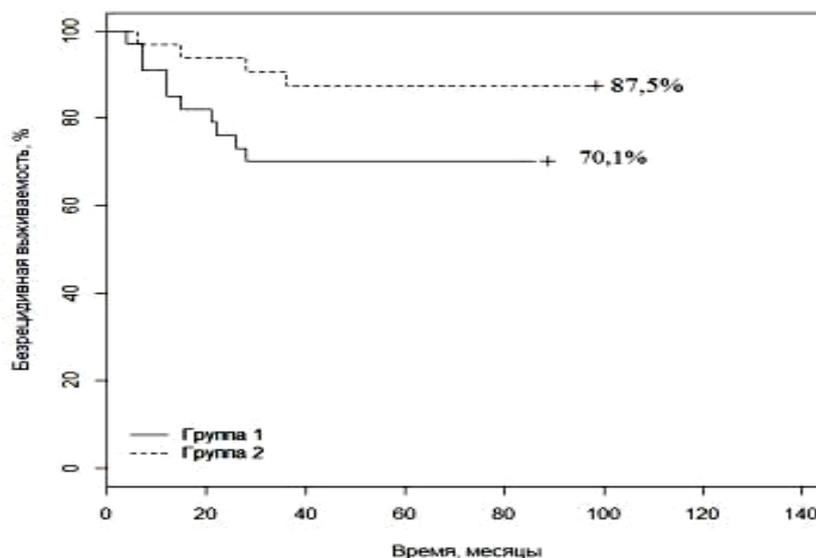


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от объёма лучевой терапии.

В процессе динамического наблюдения отдалённые метастазы опухоли выявлены у 18 (26,8%) из 67 больных, которым проводилась АЛТ только на зоны лимфооттока, и у 16 (25%) пациенток, получивших адъювантную лучевую терапию как на зоны регионарного лимфооттока, так и на область послеоперационного рубца ($p=0,96$). Показатели 5-летней безметастатической выживаемости в изучаемых группах оказались практически одинаковыми и составили $73,3\pm 7,4\%$ и $75\pm 7,22\%$ соответственно ($p=0,46$).

От прогрессирования заболевания погибли 10 (14,9%) пациенток, получивших дистанционную гамма-терапию только на зоны лимфооттока, и 6 (9,3%) больных, которым дополнительно с зонами регионарного лимфооттока проводилось облучение области послеоперационного рубца ($p=0,48$). Показатели 5-летней общей выживаемости составили $90,6\pm 4,02\%$ и $85,1\pm 5,1\%$ соответственно ($p=0,49$).

Таким образом, проведение лучевой терапии в объёме зон регионарного лимфооттока и области послеоперационного рубца способствует значительному снижению числа местных рецидивов по сравнению с пациентками, которым осуществлялось облучение только зон регионарного лимфооттока.

Нами был проведён анализ частоты появления местных рецидивов относительно первичной распространённости опухолевого процесса. В результате оказалось, что в группе пациенток, получавших в полном объёме курс адъювантной лучевой терапии, были выявлены местные рецидивы, а их возникновение ассоциировалось с исходно обширным опухолевым поражением ($T_2N_{2-3}M_0$ и $T_3N_2M_0$).

Иную картину наблюдали у больных I группы. Так, в 36,2% рецидивы были диагностированы при размере первичного опухолевого очага, не превышающего 5 см в диаметре и наличии менее четырёх метастатических лимфоузлов. Данный факт указывает на то, что на возникновение местного рецидива оказывает влияние не только распространённость опухолевого процесса, но и другие параметры, которые были проанализированы на втором этапе настоящего ис-

следования. Так, было оценено влияние основных клинико-морфологических факторов прогноза на риск возникновения местных рецидивов у больных РМЖ после проведения комплексного лечения с использованием АЛТ. Оказалось, что наиболее значимыми параметрами, влияющими на течение и исход заболевания, явились возраст больных от 51 года и старше ($p=0,02$), менструальный статус ($p=0,02$), размер первичной опухоли до 5 см в диаметре ($p=0,003$), мультицентричный характер роста опухоли ($p=0,001$), III степень злокачественности ($p=0,01$), а также отрицательный статус рецепторов эстрогена и прогестерона ($p=0,004$).

Однако большинство прогностически значимых факторов, рассматриваемых отдельно друг от друга, не являются определяющими в плане исхода заболевания и, соответственно, выбора тактики лечения. Для комплексной оценки клинико-морфологических критериев необходимо построение математической модели.

С целью дифференцированного подхода к назначению больным курса лучевой терапии, в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов, были разработаны 2 математические модели.

1. Прогностическая модель риска возникновения рецидива при отсутствии метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов (N_0). В соответствии с современными представлениями, лучевая терапия не показана пациенткам без метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов (N_0). Однако, полученные нами данные, а также данные литературы, указывают на тот факт, что больные с отсутствием метастазов в лимфоузлах, но с наличием неблагоприятных факторов прогноза, имеют высокий риск местного рецидивирования.

С целью прогнозирования риска развития местных рецидивов у больных РМЖ без метастазов в аксиллярных лимфоузлах (N_0) необходимо учитывать следующие клинико-морфологические характеристики: степень злокачественности опухоли, статус рецепторов прогестерона, характер роста опухоли, состояние менструальной функции пациенток (табл. 1).

Таблица 1

Значимые факторы прогноза у больных без метастатического поражения лимфоузлов

	Показатель	B	p	RR
	Константа	-2,783	0,000	
X_1	III степень злокачественности	2,289	0,004	9,863
X_2	PR	2,023	0,007	7,558
X_3	Мультицентричный характер роста	1,775	0,039	5,901
X_4	Сохраненная менструальная функция	1,348	0,048	3,848

Расчёт производили по следующей формуле:

$$f_{\text{рец}} = -2,783 + 2,289 \cdot X_1 + 2,023 \cdot X_2 + 1,775 \cdot X_3 + 1,348 \cdot X_4,$$

где $f_{\text{рец}}$ – значение уравнения регрессии; (-2,783) – значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 – степень злокачественности (0 – низкая/умеренная, 1 – высокая); X_2 – статус рецепторов прогестерона (0 – позитивный, 1 – негативный); X_3 – характер роста опухоли (0 – мультицентричный; 1 – мультицентричный); X_4 – менструальный статус больных (0 – менопауза, 1 – цикл сохранен).

Значение вероятности развития рецидивов определяется по формуле:

$$P_{\text{рецидива}} = \frac{1}{1 + e^{-f_{\text{рец}}}},$$

где P – значение вероятности развития признака; e – математическая константа, равная 2,72.

При вероятности $P \geq 0,5$ у больных определяется высокий риск развития местного рецидива, что требует усиления местного воздействия в виде проведения лучевой терапии на область передней грудной стенки.

При вероятности $P < 0,5$ – низкий риск развития местного рецидива, в этом случае нет оснований для облучения.

Чувствительность модели в данном случае составила 87,8%, специфичность – 69,2%.

2. Вторая математическая модель оценивает вероятность появления местного рецидива опухоли у больных с метастазами в 1-3 аксиллярных лимфоузла (N_1) в зависимости от сочетания факторов риска, представленных в табл. 2.

Таблица 2

Значимые факторы прогноза у больных с поражением 1-3 аксиллярных лимфоузлов

	Показатель	B	p	RR
	Константа	-2,686	0,000	
X_1	Мультицентричный характер роста	2,681	0,004	14,607
X_2	III степень злокачественности	2,300	0,008	9,977
X_3	Кол-во метастатических лимфоузлов 2	2,172	0,020	8,773

Модель имеет следующий вид:

$$f_{\text{рец}} = -2,686 + 2,681 \cdot X_1 + 2,3 \cdot X_2 + 2,172 \cdot X_3,$$

где $f_{\text{рец}}$ – значение уравнения регрессии; (-2,686) – значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 – характер роста опухоли (0 – уницентричный; 1 – мультицентричный); X_2 – степень злокачественности (0 – низкая/умеренная, 1 – высокая); X_3 – количество метастатических лимфоузлов (0 – один поражённый лимфоузел, 1 – два-три поражённых лимфоузла). Значение вероятности развития рецидивов определяется по формуле:

$$P_{\text{рецидива}} = \frac{1}{1 + e^{-f_{\text{рец}}}},$$

где P – значение вероятности развития признака; $f_{\text{рец}}$ – значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72.

При вероятности $P \geq 0,5$ у больных с наличием метастазов в 1-3 лимфоузла (N_1) определяется высокий риск развития местного рецидива, что требует проведения лучевой терапии как на зоны регионарного лимфооттока, так и на область послеоперационного рубца.

При вероятности $P < 0,5$ – низкий риск развития местного рецидива, в этом случае нет оснований для облучения. Чувствительность метода составила 76,9%, специфичность – 85,4%, точность – 82,1%.

Эффективность разработанного дифференцированного подхода к назначению адъювантной лучевой терапии оценивали при выполнении проспективного этапа исследования у больных III группы (n=65). В зависимости от риска развития местного рецидива лучевую терапию назначали дифференцированно. При анализе отдалённых результатов показатели 2-летней безрецидивной выживаемости в исследуемой группе оказались достоверно выше по сравнению с пациентками, получавшими курс ДЛТ только на зоны регионарного лимфооттока, и составили $96,9 \pm 3,2\%$ и $76,1 \pm 6,8\%$ соответственно ($p=0,004$). Кроме того, показатели выживаемости без признаков рецидивирования в III группе оказались несколько выше по сравнению с больными, которым проводилось облучение в полном объёме, – $93,8 \pm 3,5\%$, выявленные различия были статистически недостоверны ($p>0,05$).

Заключение

Таким образом, при планировании адъювантной лучевой терапии у больных РМЖ кроме стандартных параметров необходимо учитывать дополнительные прогностические критерии, сопряжённые с риском развития местного рецидива. Показано, что их сочетание может оказаться решающим для прогнозирования риска возникновения рецидива РМЖ, что, в свою очередь, служит весомым аргументом в пользу назначения лучевой терапии. Определение показаний и выбор адекватного объёма адъювантной лучевой терапии на основе разработанного дифференцированного подхода позволяет персонализировать тактику лечения и снизить лучевую нагрузку на организм больной.

Литература

1. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. М., 2012. С. 307.
2. **Жоги́на Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М.** Показания к выбору объёма адъювантной лучевой терапии при радикальной мастэктомии у больных раком молочной железы //Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 3-10.
3. **Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.** Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
4. **Мусабаева Л.И., Жоги́на Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А.** Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Томск: Изд-во НТЛ, 2003. 200 с.
5. **Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М.** Отдалённые результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объёма адъювантной лучевой терапии //Сибирский онкологический журнал. 2013. Т. 56, № 2. С. 30-35.
6. **Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S., Maingon P., Dubois J.B., Datchary J., Carrie C., Roulet B., Suchaud J.P., Teissier E., Lucardi A., Gerard J.P., Belot A., Iwaz J., Ecochard R., Romestaing P.** Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013. V. 86, N 5. P. 860-866.
7. **Kong M., Hong S.E.** Which patients might benefit from postmastectomy radiotherapy in breast cancer patients with t1-2 tumor and 1-3 axillary lymph nodes metastasis? //Cancer Res. Treat. 2013. V. 45, N 2. P. 103-111.
8. **Dai Kubicky C., Mongoue-Tchokote S.** Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in women with T1-2N1 breast cancer treated with mastectomy: should patients with 1, 2, and 3 positive lymph nodes be grouped together? //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013. V. 85, N 5. P. 1200-1205.
9. **Marks L.B., Zeng J., Prosnitz L.R.** One to three versus four or more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the debate //J. Clin. Oncol. 2008. V. 26, N 13. P. 2075-2077.
10. **Moo T.A., McMillan R., Lee M., Stempel M., Patil S., Ho A., El-Tamer M.** Selection criteria for postmastectomy radiotherapy in T1–T2 tumors with 1 to 3 positive lymph nodes //Ann. Surg. Oncol. 2013. V. 20, N 10. P. 3169-3174.
11. **Offersen B.V., Brodersen H.J., Nielsen M.M., Overgaard J., Overgaard M.** Should postmastectomy radiotherapy to the chest wall and regional lymph nodes be standard for patients with 1-3 positive lymph nodes? //Breast Care (Basel). 2011. V. 6, N 5. P. 347-351.
12. **Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J.** Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials //Radiother. Oncol. 2007. V. 82, N 3. P. 247-253.
13. **Paul S., Srivastava K., Chaudhuri T., Rathor S.** Post-mastectomy radiotherapy for one to three axillary node positive early breast cancer: To radiate or not to radiate? //Clin. Cancer Investig. J. 2013. V. 2, N 1. P. 14-19.
14. **Poortmans P.** Evidence based radiation oncology: Breast cancer //Radiother. Oncol. 2007. V. 84. P. 84-101.
15. **Taylor M.E., Haffty B.G., Rabinovitch R., Arthur D.W., Halberg F.E., Strom E.A., White J.R., Cobleigh M.A., Edge S.B.** ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. V. 73, N 4. P. 997-1002.
16. **Tendulkar R.D., Rehman S., Shukla M.E., Reddy C.A., Moore H., Budd G.T., Dietz J., Crowe J.P., Macklis R.** Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. V. 83, N 5. P. 577-581.
17. **Trovo M., Durofil E., Polesel J., Roncadin M., Perin T., Mileto M., Piccoli E., Quitadamo D., Massarut S., Carbone A., Trovo M.G.** Locoregional failure in early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy and adjuvant systemic therapy: which patients benefit from postmastectomy irradiation? //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. V. 83, N 2. P. 153-157.

Differentiated approach to the use of adjuvant radiation therapy for patients with operable breast cancer

Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M.

Tomsk Cancer Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences,
Tomsk, Russia

The authors discuss the problem of choice of optimal radiation treatment volume of breast cancer with account of meaningful morphological factors. Patients (196) with operable breast cancer T₁₋₃N₀₋₃M₀ were given complex treatment: chemotherapy, radical treatment with neo- and adjuvant chemotherapy, radical mastectomy and postoperative external beam radiation therapy for different radiation treatment volumes. Using single-factor statistical analysis we estimated retrospectively 5-year disease-free survival rates in relation to a radiation treatment volume and major morphological prognostic factors of the disease. Prognostic models describing probability of local recurrences of breast cancer were developed for individualization of radiation therapy tactics. Taking into account risk factors for local tumor progression allows a physician to individualize indications for radiation therapy, thereby reducing unjustified radiation dose without deterioration of delayed treatment outcomes.

Key words: radiation therapy, breast cancer, radical mastectomy, differentiated approach, single-factor analysis, clinico-morphological factors, radiation treatment volume.

References

1. **Davydov M.I., Aksel E.M.** Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2010 g. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS in 2010]. Moscow, 2012. p. 307.
2. **Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Slonimskaya E.M.** Pokazaniya k vyboru ob"ema ad"yuvantnoi luchevoi terapii pri radikal'noi mastektomii u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [Indications for the choice of adjuvant radiotherapy extent for patients with breast cancer after radical mastectomy]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2005, no. 3, pp. 3-10.
3. **Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V.** Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu [The state of cancer care to the population of Russia in 2012]. Moscow, FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii – Hertenzen Moscow Cancer Research Institute Publ., 2014. 250 p.
4. **Musabaeva L.I., Zhogina Zh.A., Slonimskaya E.M., Lisin V.A.** *Sovremennyye metody luchevoi terapii raka molochnoi zhelezy* [Modern radiation therapy techniques for breast cancer]. Tomsk, Izd-vo NTL – NTL Publ., 2003. 200 p.
5. **Simonov K.A., Startseva Zh.A., Slonimskaya E.M.** Otdalennyye rezul'taty kompleksnogo lecheniya bol'nykh rakom molochnoi zhelezy s ispol'zovaniem razlichnogo ob"ema ad"yuvantnoi luchevoi terapii [Long-term outcomes in breast cancer patients after complex treatment with adjuvant radiation therapy]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2013, vol. 56, no. 2, pp. 30-35.
6. **Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S., Maingon P., Dubois J.B., Datchary J., Carrie C., Rouillet B., Suchaud J.P., Teissier E., Lucardi A., Gerard J.P., Belot A., Iwaz J., Ecochard R., Romestaing P.** Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, vol. 86, no. 5, pp. 860-866.
7. **Kong M., Hong S.E.** Which patients might benefit from postmastectomy radiotherapy in breast cancer patients with t1-2 tumor and 1-3 axillary lymph nodes metastasis? *Cancer Res. Treat.*, 2013, vol. 45, no. 2, pp.103-111.

8. **Dai Kubicky C., Mongoue-Tchokote S.** Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in women with T1-2N1 breast cancer treated with mastectomy: should patients with 1, 2, and 3 positive lymph nodes be grouped together? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, vol. 85, no. 5, pp. 1200-1205.
9. **Marks L.B., Zeng J., Prosnitz L.R.** One to three versus four or more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the debate. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26, no. 13, pp. 2075-2077.
10. **Moo T.A., McMillan R., Lee M., Stempel M., Patil S., Ho A., El-Tamer M.** Selection criteria for postmastectomy radiotherapy in T1-T2 tumors with 1 to 3 positive lymph nodes. *Ann. Surg. Oncol.*, 2013, vol. 20, no. 10, pp. 3169-3174.
11. **Offersen B.V., Brodersen H.J., Nielsen M.M., Overgaard J., Overgaard M.** Should postmastectomy radiotherapy to the chest wall and regional lymph nodes be standard for patients with 1-3 positive lymph nodes? *Breast Care (Basel)*, 2011, vol. 6, no. 5, pp. 347-351.
12. **Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J.** Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother. Oncol.*, 2007, vol. 82, no. 3, pp. 247-253.
13. **Paul S., Srivastava K., Chaudhuri T., Rathor S.** Post-mastectomy radiotherapy for one to three axillary node positive early breast cancer: To radiate or not to radiate? *Clin. Cancer Investig. J.*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 14-19.
14. **Poortmans P.** Evidence based radiation oncology: Breast cancer. *Radiother. Oncol.*, 2007, vol. 84, pp. 84-101.
15. **Taylor M.E., Haffty B.G., Rabinovitch R., Arthur D.W., Halberg F.E., Strom E.A., White J.R., Cobleigh M.A., Edge S.B.** ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, vol. 73, no. 4, pp. 997-1002.
16. **Tendulkar R.D., Rehman S., Shukla M.E., Reddy C.A., Moore H., Budd G.T., Dietz J., Crowe J.P., Macklis R.** Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, vol. 83, no. 5, pp. 577-581.
17. **Trovo M., Durofil E., Polesel J., Roncadin M., Perin T., Mileto M., Piccoli E., Quitadamo D., Massarut S., Carbone A., Trovo M.G.** Locoregional failure in early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy and adjuvant systemic therapy: which patients benefit from postmastectomy irradiation? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, vol. 83, no. 2, pp. 153-157.