

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Н.Р. Молодикова, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов,
А.В. Тригolosов, М.В. Черных, Н.В. Бекузарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

PREDICTORS OF A LOCAL RECURRENCE AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR EARLY BREAST CANCER: STATE-OF-THE-ART

N.R. Molodikova, M.I. Nechushkin, V.A. Uimanov, A.V. Trigolosov, M.V. Chernykh, N.V. Bekuzarova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

There are currently many unsolved problems associated with the optimization of treatment in patients with breast cancer (BC) who have undergone organ-preserving operations. The occurrence of BC recurrences after organ-preserving treatment, their determination and prognostic factors are a challenge.

Key words: breast cancer, local recurrence, prognostic factors

Проблема

Рост выявления ранних форм рака молочной железы (РМЖ) и связанное с этим улучшение показателей выживаемости, а также повышение требований пациенток и врачей к эстетическим результатам лечения повлекли за собой изменение подходов к лечению данной патологии и позволили начать широкое применение органосохраняющего лечения (ОСЛ) РМЖ.

Отход от устоявшейся в течение долгого времени агрессивной хирургической тактики объясняется следующими причинами (Т. Rissanen, 1998): увеличением числа больных с ранними стадиями РМЖ; созданием эффективной комбинации оперативного вмешательства с лучевым и химиогормональным воздействием; пересмотром клинко-биологических концепций течения опухолевого процесса, совершенствованием инструментальной диагностики.

В настоящее время существует ряд многочисленных нерешенных проблем, связанных с оптимизацией лечения больных, перенесших органосохраняющие операции (ОСО). Остро встает вопрос о проблеме развития рецидивов РМЖ после ОСЛ, их определения и прогностических факторах возникновения.

По определению Е.В. Хмелевского [1], под рецидивами РМЖ подразумевают возобновление опухолевого роста на одноименной половине грудной стенки или в зонах расположения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), обнаруживаемое в различные сроки после радикального лечения. По пространственно-тканевой принадлежности местные рецидивы делятся на локальные (местные) и регионарные.

В 1993 г. Н.А. Краевский отмечал, что цитогенез рецидивов до сих пор точно не установлен. В одних случаях местные рецидивы опухоли развиваются из резко анаплазированных клеток, в других — в пролиферацию вступают высокодифференцированные опухолевые клетки, ранее находившиеся в фазе G₁ или G₀.

Только в 1994 г. на уровне ВОЗ между клиницистами и патологоанатомами была достигнута договоренность в вопросе разделения продолженного роста и местного рецидива опухоли. Болезнь считается неизлеченной в случаях обнаружения опухоли в течение 6 мес после окончания лечения, тогда как рост новообразования по истечении этого срока относится уже к рецидиву.

В большинстве стран мира ОСЛ РМЖ является стандартным видом терапии, поэтому встает вопрос о прогностических факторах, влияющих на возникновение рецидивной опухоли. Можно выделить следующие наиболее важные параметры: возраст больных, размер опухоли, ее гистологический тип, статус ЛУ, рецепторный и Her-2/neu статус, «чистота» хирургических краев, внутритротоковый компонент, при котором наблюдается большая частота мультицентричного роста.

Значение *молодого возраста* как прогностического фактора развития рецидива РМЖ по-прежнему широко обсуждается при проведении консервативной терапии. На сегодняшний день нет точного объяснения увеличения риска рецидива в молочной железе у молодых женщин, подвергшихся консервативному лечению [2].

Возраст больной необходимо отнести к одному из важных критериев прогноза развития мест-

ного рецидива РМЖ, что обусловлено особенностями функционально-обменных процессов в тканях молочной железы у пациенток репродуктивного периода.

У пациенток моложе 30 лет частота местного рецидива составила 35%, а у больных старше 30 — 4% (J.R. Vilcoq и соавт., 1981). Авторы обнаружили прямую корреляцию между молодым возрастом и более частым выявлением обширного интрадуктального компонента — EIC (extensive intraductal component), перитуморальной лимфоидной инфильтрацией и высоким митотическим индексом опухоли [3].

По данным ряда авторов [4], при наблюдении 1703 пациенток с I стадией РМЖ установлено, что молодой возраст сопровождается значительно более низкой выживаемостью и более высокой частотой развития местного и отдаленного рецидива заболевания. Выявлено уменьшение риска рецидива на 4% за каждый год жизни.

Важным прогностическим фактором развития рецидива РМЖ является *гистологический тип опухоли*. Отмечена недостоверно большая частота возникновения локорегиональных рецидивов у пациенток с инфильтративным дольковым раком по сравнению с протоковой карциномой (11 и 6% соответственно) [5].

Размер первичной опухоли является одним из основных прогностически значимых факторов возникновения локорегионального рецидива РМЖ после ОСЛ. По мнению В.В. Вишняковой, имеется значительное влияние размера первичной опухоли на риск развития местного рецидива и генерализации заболевания. Так, при размере опухоли до 1 см 7-летний риск развития рецидива составил 2,6%, а генерализации — 16%, а уже при размере опухоли 3 см и более — 16,4 и 36% соответственно.

Немаловажным прогностическим фактором течения РМЖ служит *наличие метастазов в аксиллярных ЛУ* и степень их поражения. Одними из первых влияние этого фактора на частоту местных рецидивов установили G. Bonadonna и U. Veronesi [6], выявив положительную корреляцию между размером опухоли, степенью поражения регионарных ЛУ и риском развития местного рецидива и отрицательную корреляцию этих факторов с общей выживаемостью больных.

Многими исследователями отмечается более высокая частота рецидивирования при увеличении размеров первичной опухоли начального РМЖ. Так, при опухолях размером <1 см в диаметре без метастазов в регионарных ЛУ через 20 лет после радикального лечения рецидивы возникли у 12% больных, а при размерах опухоли от 1,1 до 2 см — у 28%.

Остается открытым вопрос о «чистоте» хирургических краев удаляемого препарата молочной

железы при выполнении ОСЛ. В настоящее время лишь относительно небольшое число опубликованных исследований по изучению влияния статуса краев на последующий риск местного рецидива при проведении ОСЛ РМЖ продемонстрировали значимый эффект ($p < 0,05$) статуса краев на его развитие в сохраненной железе.

В многочисленных исследованиях показано, что даже при тщательном соблюдении принципов абластики оперирования в смывах с операционной раны обнаруживаются раковые клетки. Возможность нахождения опухолевых клеток по краю резекции при размере первичного очага 10 мм (рак *in situ*) достигает приблизительно 70%.

Немаловажную роль в возникновении рецидива РМЖ играет наличие *внутрипротокового компонента в опухоли*. Основным фактором местного рецидивирования заболевания после ОСЛ являются оставшиеся в молочной железе очаги опухоли, главный источник которых EIC. Пациентки, имеющие EIC(+)-опухоли, на сегодняшний день относятся к группе риска развития рецидива в сохраненной молочной железе, особенно при «неизвестных» (не осмотренных патоморфологом) краях резекции.

Мультицентричность очагов опухолевого роста наблюдается в 80% случаев преобладания внутрипротокового компонента в опухоли, в 50% — при дольковом инвазивном раке и в меньшей степени (20%) — при протоковом [7].

В то же время некоторые авторы утверждают, что EIC(+)-опухоли значительно более вероятно имеют остаточные очаги в ткани молочной железы, являясь преимущественно инвазивными и располагаясь на большем расстоянии от первичного опухолевого узла, чем EIC-негативные опухоли. В этом исследовании было продемонстрировано, что после удаления первичной опухоли очаги мультифокального роста обнаруживаются в 42% случаев при ширине краев резекции 2 см, в 17% — при ширине краев резекции 3 см и в 10% — 4 см. Наличие этого факта является обязательным показанием к проведению послеоперационной лучевой терапии (ЛТ).

Патогенетическая роль рецепторного статуса опухоли в развитии и прогрессировании РМЖ в настоящее время не вызывает сомнений. Это представление основано на многочисленных экспериментальных и клинических данных. Е.М. Погодина [8] отметила, что возникновение местных рецидивов наиболее характерно для опухолей, не содержащих рецепторов к эстрогенам. Известно, что опухоли молочной железы, содержащие оба или хотя бы один из рецепторов стероидных гормонов, имеют более благоприятное течение и послеоперационный прогноз. У больных с такими опухолями независимо от проводимого

адъювантного лечения, отдаленный результат лучше, чем у пациенток с рецептор-отрицательными опухолями. Наиболее важной в практическом отношении областью использования результатов определения рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (РП) является отбор больных, чувствительных к эндокринной терапии. Практическое значение определения ЭР и РП для назначения эндокринной терапии подтверждено метаанализом, включавшим 37 тыс. больных операбельным РМЖ, участвовавших в 55 рандомизированных исследованиях.

Прогностическое значение ЭР-статуса опухоли объясняется его корреляцией с другими факторами, определяющими неблагоприятный прогноз: молодой возраст, высокая степень гистологической злокачественности, высокий пролиферативный индекс. В отсутствие адъювантной гормонотерапии показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных с ЭР-положительными (ЭР+) опухолями при наличии метастазов в подмышечных ЛУ на 20% выше, чем у пациентов с ЭР-отрицательными (ЭР-) опухолями.

Появляются сообщения о том, что некоторые (ЭР+)-опухоли характеризуются отсроченным агрессивным потенциалом. Эти опухоли биологически и патогенетически отличны от (ЭР-)-опухолей.

P. Ravdin [9] сообщил о результатах анализа более 17 тыс. случаев РМЖ T1N0M0 при сроке наблюдения 10 лет и более. Оказалось, что у больных с ЭР(-)-опухолями показатель смертности достигает максимума через 3 года после окончания лечения, в то время как при ЭР(+)-опухолях этот показатель нарастает медленно и достигает пика через 8,5 года.

Важнейшим прогностическим признаком является также гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста *Her-2/neu*. Говоря о прогностическом значении гиперэкспрессии гена *c-erbB-2*, то, несмотря на гигантский материал, единого мнения о прогностической ценности *Her-2/neu* пока нет. Некоторые авторы отмечают его неблагоприятное влияние на безрецидивную выживаемость больных с ранними стадиями РМЖ, другие не находят достоверной взаимосвязи этих показателей [10].

В литературе уделяется много внимания вопросу влияния местного рецидивирования на прогноз заболевания. Это имеет большое значение, учитывая тот факт, что каждый год около 300 тыс. женщин с I и II стадиями РМЖ во всем мире подвергаются ОСЛ [6].

Пациентки с рецидивом вне первичного расположения опухоли имеют лучший прогноз, чем больные, у которых рецидив возник в месте или рядом с расположением первичной опухоли [11]. Наиболее вероятное объяснение этого факта за-

ключается в том, что у первой группы много случаев развития второго рака в оперированной железе, в то время как рецидивы, локализующиеся в месте или рядом с первичной опухолью, являются настоящими рецидивами, развивающимися из остатков опухолевой ткани, не удаленной во время первичной операции.

Во многих исследованиях пациентки с местными рецидивами в пределах 2 или 3 лет после первичного лечения имеют худший прогноз по сравнению с больными, у которых безрецидивный период длился больше 3 лет [12–14]. Истинные рецидивы, по-видимому, характеризуются наличием более короткого безрецидивного интервала, чем те, которые могут считаться новыми первичными опухолями. Этим объясняется, почему соотношение пациенток с новыми опухолями обычно преобладает в исследованиях с более длительными сроком наблюдения и почему поздние рецидивы, по результатам исследований, имеют лучший прогноз, чем ранние.

Некоторые исследователи считают, что не только локализация рецидива, но и его размер являются важной информацией о риске развития отдаленных метастазов. У больных с рецидивом <1 см меньше риск отдаленного метастазирования по сравнению с пациентками с рецидивом >1 см.

Как показали многочисленные исследования последних десятилетий, объем и качество выполнения лечебных мероприятий играют огромную роль в профилактике местного рецидивирования при ОСЛ РМЖ. К профилактическим лечебным мероприятиям можно отнести послеоперационную ЛТ, методы и объем системной противоопухолевой терапии, а также объем оперативного вмешательства на аксиллярных ЛУ.

Одним из актуальных вопросов в плане лечения РМЖ является вопрос о необходимости и объеме удаления аксиллярных ЛУ. При исследовании результатов экономных операций у 298 больных РМЖ Г.В. Голдобенко и соавт. [15] пришли к выводу о высокой эффективности трехуровневой аксиллярной лимфодиссекции в профилактике регионарных рецидивов. Установлено, что при наличии <3 пораженных ЛУ лимфаденэктомия является достаточным лечебным мероприятием, исключающим проведение дополнительной послеоперационной ЛТ. Из общего числа наблюдаемых пациенток аксиллярный рецидив появился только у 1 (0,4%).

В ряде отечественных и зарубежных исследований последних десятилетий выявлено, что показатели выживаемости после выполнения тотальной лимфаденэктомии и лимфаденэктомии I–II уровня при ОСО по поводу РМЖ I–II стадии не имеют различий. Кроме того, лимфодиссекция III уровня значительно увеличивает риск развития послеоперационных осложнений — с 6 до 37% [2].

Хирургический метод, дополняемый в случае проведения ОСО ЛТ, остается основным лечебным воздействием, и от качества его выполнения во многом зависит исход заболевания. Проведенный в Оксфорде метаанализ результатов лечения 20 тыс. больных РМЖ с 20-летним периодом наблюдения убедительно показал (по крайней мере, для больных моложе 50 лет), что неадекватное местное лечение (без послеоперационной ЛТ) приводит не только к увеличению риска возникновения местно-регионарного рецидива на 60%, но и к достоверному снижению выживаемости на 3–6% [16]. Эта статистика касается больных РМЖ Ib–IIa стадии (T2–3N1–2) с заведомо системным заболеванием [17]. Если же отдельно анализировать пациенток с клинически ранними стадиями РМЖ (I–IIa), подвергавшихся ОСО (>4000 больных), то и здесь прослеживается аналогичная ситуация. Дополнительная интенсификация местного лечения с помощью послеоперационной ЛТ сокращает риск местного рецидива на 60% и улучшает 20-летнюю общую выживаемость [02].

В результате накопленного клинического опыта и проведенных исследований рекомендуемая адекватная суммарная очаговая доза на молочную железу после ОСО 50 Гр, а в случаях высокой вероятности развития рецидива (вышечеречисленные гистологические формы, «позитивные» края резекции) подводится *дополнительная доза (boost-доза)* на ложе удаленной опухоли от 10 до 20 Гр.

Буст увеличивает поглощенную дозу на ложе опухоли, что, по мнению большинства радиологов, будет способствовать уменьшению частоты местных рецидивов. Не так давно эта гипотеза, основывающаяся на ретроспективных данных [18], была подтверждена в 3 рандомизированных исследованиях [19]. Следует отметить, что абсолютное влияние этого фактора проявляется у женщин моложе 40 лет (10,2% местных рецидивов с бустом по сравнению с 19,5% без буста), чем у женщин в постменопаузе (2,8% против 4,6% соответственно).

По данным ряда авторов, число рецидивов у больных с ранними стадиями РМЖ, перенесших только ОСО (квадрантэктомию), достигает 29% (10 лет). Применение ЛТ после хирургических манипуляций позволяет снизить их долю до 14%. Использование boost-дозы на ложе опухоли достоверно снижает число местных рецидивов до 7% (за 5 лет) и 11% (за 10 лет) по сравнению с 13 и 17% соответственно.

U. Veronesi и соавт. [6], проводя сравнительный анализ результатов лечения больных РМЖ с опухолью <2,5 см, наглядно показали более высокую частоту развития локальных рецидивов — 8,8% в группе пациенток, перенесших квадрантэктомию и аксиллярную диссекцию без дополни-

тельного облучения молочной железы, по сравнению с 0,3% в группе с дополнительной ЛТ.

В работе Г.В. Голдобенко и соавт. [15], основанной на анализе результатов 298 больных РМЖ I стадии, выявлено, что при отсутствии выраженного внутрипротокового компонента превышение дозы в 50 Гр не уменьшает частоту локальных рецидивов, но ухудшает косметические результаты. Достоверно положительное влияние применения высоких доз ионизированного излучения (60–65 Гр) отмечается только при опухолях >2 см в диаметре.

Таким образом, необходимость применения ЛТ как дополнительного метода при ОСО для предотвращения вероятности развития местного рецидива не вызывает сомнения. При этом необходимо оптимальное сочетание объема хирургического вмешательства и ЛТ.

По результатам 5-летнего наблюдения за 576 пациентками после комплексного консервативного лечения РМЖ В.Ф. Семиглазов выявил, что ЛТ в большей степени удлиняет безрецидивный период, т.е. замедляет рецидивирование [2].

Зарубежные исследователи проанализировали значение сроков проведения ЛТ с точки зрения риска возникновения местных рецидивов РМЖ. Была произведена ретроспективная оценка результатов лечения 3843 больных с I–II стадией, получавших лечение в 1991–1995 гг. Средний срок наблюдения составил 4,1 года; средний интервал между лампэктомией и ЛТ — 12,9 (2,6–52,3) нед. Частота местных рецидивов — 8,2% (n=315). Многофакторный анализ показал, что интервал между хирургическим лечением и началом ЛТ не влиял на частоту возникновения местных рецидивов. Эти результаты хотя и являются ретроспективными, весьма значимы в клинической практике. Подобные исследования послужили основанием рекомендовать проведение ЛТ только после завершения адъювантной системной химиотерапии (ХТ) [16].

Сегодня открытым остается вопрос о необходимости и суммарной дозе облучения зон регионарных ЛУ при ранних стадиях РМЖ после ОСЛ. Некоторые авторы пишут о высокой эффективности и необходимости лучевого воздействия на зоны регионарного метастазирования в дозе 40–50 Гр независимо от стадии заболевания [20].

Однако D. Cowen и J. Jaeguemier [21] не считают нецелесообразным облучать регионарные зоны при опухолях <1,5 см в диаметре (кроме центральной и медиальной локализации) и при отсутствии метастазов в удаленных аксиллярных ЛУ.

Вопрос о необходимости послеоперационного системного воздействия при ранних стадиях РМЖ продолжает обсуждаться в мировой печати. В целом *адъювантная ХТ* приводит к увеличению показателей 10-летней выживаемости у больных

РМЖ без метастазов в ЛУ с 71 до 78%, а у больных с метастазами — с 42 до 53% [2].

Тщательную проверку в течение последних 15 лет проходила в основном адъювантная ХТ по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) и, в меньшей степени, антрациклинсо-держащая ХТ (FAC — 5-фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид, AC — доксорубицин, циклофосфамид, CAF — циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил). С помощью метаанализа группой EBCTCG доказано, что проведение такого адъювантного лечения приводит к пропорциональному (относительному) сокращению рецидива заболевания на 25% и уменьшению смертности от РМЖ на 18–20%. Схемы ХТ, включающие антрациклины, по некоторым сообщениям, имеют преимущества перед схемой CMF [16]. Однако абсолютные отличия показателей выживаемости больных, получавших и не получавших ХТ, невелики: от 10% в пременопаузе до 2% в постменопаузе. Большие надежды связываются с введением в схемы адъювантного лечения таксанов (таксотер, таксол) [13].

В комплексном лечении больных РМЖ широко применяется эндокринная терапия, кото-рая также за последние десятилетия претерпела

изменения в связи с появлением возможности оценки рецепторного статуса. У пациенток постменопаузального возраста применение тамоксифена сокращает вероятность возникновения местного рецидива заболевания на 29%, а смертность — на 20% [17].

Обзор 86 наиболее крупных исследований продемонстрировал, что общий объективный ответ на применение тамоксифена у больных распространенным РМЖ достигает 34%. У женщин старше 70 лет этот показатель увеличивает-ся до 43%.

Сейчас в группе пациенток менопаузального возраста с положительным статусом стероидных рецепторов в опухоли все чаще используются не антиэстрогены, а ингибиторы ароматазы (летро-зол, анастрозол).

Подводя итог, хочется подчеркнуть, что про-блема местного рецидивирования при консерва-тивном лечении РМЖ весьма актуальна, особенно с точки зрения биологических характеристик опу-холи. Неоднозначность трактовки результатов, полученных разными авторами, свидетельствует о необходимости проведения дальнейших иссле-дований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хмелевский Е.В. Лучевая терапия рецидивов рака молочной железы. *Вопр онкол* 2000;46(2):167.
2. Семглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001.
3. Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J.T. et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2637–44.
4. De La Rochefordiere A., Asselain B., Campana F. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;(341):1039–43.
5. Clemente C.G., Boracchi P., Del Vecchio M. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary carcinoma. *Cancer* 2000;(69):1396–403.
6. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;(347):1217–32.
7. Gump F.E. Multicentricity in early breast cancer. *Semin Surg Oncol* 2001;177:330–7.
8. Погодина Е.М. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
9. Ravdin P., Olivetto I.A., Speers C. et al. Should estrogen receptor (ER) negativity alone be an indication for chemotherapy in T1N0 breast cancer? *Proc ASCO* 2003;22:abstr 55.
10. Kaptain S., Tan L.K., Chen B. Her-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001;10(3):139–52.
11. Krauss D.J., Kestin L.L., Mitchell C. et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):731–40.
12. Fredriksson I., Liljgren G., Arnesson L. et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002;38(14):1860.
13. Vicini F., Harris J. New/alternative treatment approaches in local management of patients with early breast cancer. *ASCO educational book*, 2002. p. 296–303.
14. Elkhuizen P.H., Hermans J., Leer J.W. et al. Isolated late local recurrences with high mitotic count and early local recurrences following breast-conserving therapy are associated with increased risk on distant metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):387–96.
15. Голдобенко Г.В., Михина З.П., Магилия Я., Курдюкова Л.Н. К проблеме органосохранного лечения больных раком молочной железы ранних стадий. В сб.: *Высокие технологии в онкологии: Материалы V Всерос. съезда онкологов*. Казань, 2000. Т. 3. с. 22–4.
16. Rajan R., Joseph L., Mailhot V. et al. Risk of local recurrence with delays in adjuvant radiotherapy for women with stage I or II breast cancer: an historical cohort study. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20–23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstr 306.
17. Fisher B., Dignam J. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for cancer patients with negative lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529–42.
18. Van Tienhoven G., Voogd A.C., Peterse J.L. et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35(1):32–8.
19. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378–87.
20. Pergolizzi S., Maisano R., Toscano G. Long-term survival in supraclavicular lymph node metastasis breast cancer as only site of disseminated disease. *Pr Of Ascov* 1999;474:18.
21. Cowen D., Jaeguemier J. Local and distant recurrence after conservative management of low risk breast cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 1998;41:801–7.