

**ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Е.А. МАСЛЮКОВА, С.В. ОДИНЦОВА, Л.И. КОРЫТОВА, А.А. ПОЛИКАРПОВ,
Р.М. ЖАБИНА, С.В. ЗАБРОДА, Е.М. ОБУХОВ

*Российский научный центр радиологии и хирургических технологий,
Ленинградская ул., 70, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758*

Аннотация. Предложен эффективный метод химиолучевого воздействия, который позволяет повысить эффективность лечения больных местно-распространенными формами рака молочной железы с обширным местным или регионарным распространением и наличием отека ткани молочной железы. Метод лечения заключается в последовательном проведении химиоэмболизации или химиоинфузии грудных артерий и введением цитостатиков, с последующей радикальной лучевой терапией. При этом обеспечивается высокий уровень местного и системного контроля над заболеванием за счет синергизма воздействия радиации, химиотерапии, эмболизации, оперативного лечения.

Агрессивное течение местно-распространенного РМЖ (Т4b,Т4d) стадии с наличием отека, расхождения в исследованиях различных авторов, понимание новых механизмов возникновения и течения этого заболевания заставляет по-новому взглянуть на возможности комбинированной терапии.

Анализ проведенных исследований показал, что комбинированное химиолучевое воздействие с использованием химиоэмболизации/химиоинфузии – безопасный и высокоэффективный метод лечения больных РМЖ.

Современная лучевая терапия в сочетании с химиоэмболизацией может приводить к такому уменьшению объема поражения, что становится возможным радикальное удаление опухоли, что приводит к высокой выживаемости на протяжении 5 лет среди пациентов раком молочной железы, успешно завершивших курс запланированного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, системная внутриартериальная полихимиотерапия, химиоэмболизация, химиоинфузия грудных артерий, радикальная лучевая терапия, среднее фракционирование.

**INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN COMBINED TREATMENT OF
PATIENTS WITH BREAST CANCER**

E.A. MASLYUKOVA, S.V. ODINTSOVA, L.I. KORYTOVA, A.A. POLIKARPOV, R.M. ZHABINA,
S.V. ZABRODA, E.M. OBUKHOV

*Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies,
Leningradskaya Str., 70, pos. Sand, St. Petersburg, 197758*

Abstract. The authors proposed the effective method of chemotherapy, which improves the efficiency of treatment of patients with locally common forms of breast cancer with extensive local or regional areas and the presence of edema of the breast tissue. This method consists of consecutive chemoembolization or chemoinfusion of thoracic arteries and the introduction of cytotoxic agents with subsequent radical radiotherapy. This method ensures a high level of local and systemic control of the disease due to the synergistic effects of radiation, chemotherapy, embolization, surgical treatment.

Aggressive course of locally spread breast cancer (T4b,T4d), stages with the presence of edema, differences in the studies of various authors, the understanding of new mechanisms of development and progression of this disease - all this makes a fresh look at the possibilities of combination therapy.

The analysis of the studies has shown that the combined chemotherapeutic effects with the use of chemoembolization/chemoinfusion are safe and highly effective method of treatment of the patients with breast cancer. Modern radiation therapy in combination with chemoembolization may lead to reduced lesion, which makes possible radical removal of the tumor. This leads to a high survival rate over 5 years among patients with breast cancer. These patients have successfully completed a course of the planned treatment.

Key words: breast cancer, systemic intra-arterial chemotherapy, chemoembolization, chemoinfusion thoracic arteries, radical radiation therapy, the average fractionation.

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Заброта С.В., Обухов Е.М. Внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778

В 2013 г. в России зарегистрировано 60701 случаев *рака молочной железы* (РМЖ). Диагноз подтвержден морфологически у 96,5 % больных. Летальность на первом году с момента установки диагноза составила 7,4 % [1].

Отёчный рак молочной железы (ОРМЖ) относится к диффузным формам опухоли и встречается у 1-5% больных РМЖ. По данным различных авторов ОРМЖ является одной из наиболее злокачественных форм опухоли, имеет неблагоприятный прогноз – общая 5-летняя выживаемость в среднем не превышает 12-50%.

Различают первичную отёчную форму (синонимы – истинно отёчный, маститоподобный, инфламаторный или воспалительный рак, раковый мастит, панцирный рожистоподобный рак, кожный лимфатический канцероматоз, инфильтративно-отёчный рак и т.д.) и вторичную отечную форму рака молочной железы. По международной классификации злокачественных опухолей *TNM* (6-е издание, 2002 г.) первичный ОРМЖ обозначается как *T4d*, и вторичный – как *T4b*. Термин «воспалительная форма РМЖ – *inflammatory breast cancer* (IBC)» чаще применяется в англоязычной литературе и относится к первичному отечному РМЖ. *Вторичная форма ОРМЖ* (ВРМЖ) встречается чаще – у 25% пациенток, и в отличие от первичной формы, представляет собой местно распространенный узловый рак молочной железы, осложненный лимфогенным метастазированием, блоком оттока лимфы и присоединившимся отеком молочной железы [3].

У пациенток с отечной формой рака, в большинстве процентов случаев в процесс вовлечены регионарные лимфатические узлы. У таких пациентов продолжительность жизни статистически меньше, чем у больных без вовлечения регионарных узлов [6, 9, 10].

Обширная эритема, отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона, и присутствие мутаций в *p53* гене также связаны с более плохими результатами лечения больных РМЖ [11].

Имеются разные мнения относительно подхода к лечению у данной категории больных. Вопрос мастэктомии до сих пор остается спорным. Исторически, у пациентов с ВРМЖ, которым проводилась только мастэктомия, результаты были неутешительными, и большинство хирургов считало диагноз противопоказанием к хирургии. Точно так же лучевая терапия в моно режиме или комбинация радиации и хирургии не привели к улучшению выживаемости [8].

Способы лечения первично-неоперабельных больных *T4b, T4d* стадии значительно развились за последнее время, и теперь они включают в себя хирургию, лучевую терапию и химиотерапию для локального и отдаленного контроля над заболеванием. Однако же, на сегодняшний день не определено четкого стандарта лечения. Проблема лечения местно-распространенного РМЖ, в том числе воспалительной формы и форм, сопровождающихся отеком, диктует необходимость в разработке новых методов лечения [12].

Цель исследования – повышение эффективности комбинированного химиолучевого лечения больных инфильтративно-отечным РМЖ с использованием селективной внутриартериальной полихимиотерапии в режиме химиоэмболизации или химиоинфузии внутренней и (или) наружной грудных артерий, с последующей радикальной лучевой терапией.

Материалы и методы исследования. За период с 2000 по 2014 гг. проведено комбинированное лечение местно-распространенного РМЖ *T4b, T4d* у 179 первично-неоперабельных пациенток в возрасте от 32 до 68 лет. Средний возраст в контрольной группе составил 47,6 года, в исследовательской – 48,6 лет. Несмотря на запущенные стадии злокачественного процесса в молочной железе в исследуемой группе преобладающее большинство женщин (89,5%) было взято под наблюдение в первые 6 мес. с момента появления первых симптомов заболевания. Давность заболевания от одного до двух лет отмечена у (11,5%) в исследуемой группе. У 60 женщин в исследуемой группе диагностирована *IIIb* стадия, опухолевый рост сопровождался наличием вторичного отека молочной железы, эритемой, наличием так называемой «лимонной корки», у 7 пациенток имелись отдаленные метастазы. В контрольную группу отбирались пациенты по принципу биологических пар. Отсутствие различий по биологическому типу опухоли, стадии, возрасту в группах сравнения представлено в табл. 1.

В исследуемой группе – селективная внутриартериальная полихимиотерапия в неoadьювантном режиме с последующей радикальной лучевой терапией была проведена у 67 (37,4%) пациенток с первично-неоперабельным (*T4b,d*) РМЖ. Контрольную группу составили 112 (62,6%) пациенток РМЖ. По методам лечения больные распределялись следующим образом (табл. 2).

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Заброта С.В., Обухов Е.М. Внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778

Пациенты и характеристика заболевания

	Исследовательская группа N=67	Контрольная группа N=112	<i>p</i>
Средний возраст	48,6	47,6	
Менопаузальный статус			
Пременопауза	36	60	<i>P</i> =0,98
Постменопауза	31	52	
Клиническая стадия			
IIIb	60	92	<i>P</i> =0,18
IV	7	20	
Сторона поражения			
Правая молочная железа	36	62	<i>P</i> =0,83
Левая молочная железа	31	50	
Биологический подтип			
<i>ER\PR-positive</i>	30	57	<i>P</i> =0,73
<i>ER\PR-positive HER2/neu (3+)</i>	9	15	
<i>ER\PR-negativeHER2/neu (3+)</i>	9	16	
<i>TNBC (ER\PR-negative, HER2\neu-negative)</i>	12	16	
<i>unknown</i>	7	8	
N1	10	16	<i>P</i> =0,19
N2	39	66	
N3	18	30	

Таблица 2

Распределение больных по методам лечения

	Исследовательская группа (n=67)	Контрольная группа (n=112)
Ангиография (химиоэмболизация/химиоинфузия)	43/24	--
Лучевая терапия самостоятельная	67	46
Лучевая терапия послеоперационная	–	49
Неoadьювантная системная ПХТ (4-6 циклов)	67	112
Адьювантная ПХТ 2-4 цикла	67	112
Операция	25	66

Первым этапом лечения в исследуемой группе являлась *внутриартериальная химиотерапия* (ПХТ) по схеме *CMF* (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) или по схеме АТ. Проводили масляную *химиоэмболизацию* (ХЭ) (*n*=43) или химиоинфузию (*n*=24) внутренней и/или наружной грудных артерий с использованием 50 мг метотрексата, 1000 мг 5-фторурацила, смешанных с 2-5 мл липиодола (*n*=36). В другой группе 80-100 мг таксотера и 4 мл липиодола (*n*=31). Остальные дозы химиопрепаратов вводили системно, согласно площади тела пациента.

Использовалась следующая методика внутрисосудистой (рентгено-эндоваскулярной) терапии РМЖ. Пунктировали бедренную артерию, хотя использовали и доступ из подмышечной или плечевой артерии со стороны, соответствующей пораженной молочной железе. Катетер 4-5F (*IF*=0,33) той или иной конфигурации (в зависимости от предпочтения оператора) устанавливали в подключичной артерии и выполняли ангиографию. На снимках оценивали источники кровоснабжения молочной железы и опухоли. После этого выполняли селективную катетеризацию внутренней и (или) латеральной грудной артерий тем же катетером или микрокатетером 2,5 F (рис.1).

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Забрда С.В., Обухов Е.М. Внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778



Рис. 1. Ангиограмма левой внутренней грудной артерии (а – определяется выраженная опухолевая неоваскуляризация; в – после химиоэмболизации определяется накопление масляного эмболизата в опухоли, окклюзия питающих артерий)

Выполняли селективную ангиографию указанных сосудов, затем через тот же катетер вводили 2-3 мл раствора метиленового синего. Благодаря этому простому и эффективному приему через 1-2 мин. кожа грудной стенки и ткань молочной железы окрашивались в синий цвет, что позволяло судить о притоках кровоснабжения «зоны интереса» из той или иной артерии (рис. 2).



Рис.2. Введение метиленового синего в источники кровоснабжения (а – кровоснабжение опухоли в основном из левой наружной грудной артерии; в – кровоснабжение опухоли из левой внутренней и наружных грудных артерий)

Катетер (или микрокатетер) устанавливали в выбранном сосуде и в зависимости от задач проводили селективную эмболизацию или химиоинфузию. В 8 случаях, когда кровоснабжение железы и опухоли осуществлялось из множественных мелких сосудов, проводилась инфузия в подключичную артерию с пережатием на это время подмышечной артерии.

Через 1 сут. после ХЭ или ХИ начинали *лучевую терапию* (ЛТ). Облучение проводили 5 р/нед., в режиме среднего фракционирования дозы (3 Гр) до суммарной дозы на основании МЖ 45–48 Гр, на зоны регионарного лимфооттока 36–39 Гр фигурным полем.

Через 2-3 нед. после окончания ЛТ проводили СХТ по схеме *CMF* (5 циклов) или по схеме *AT* (также 5 циклов).

Статистический анализ проводился с использованием *STATISTICA 12*. Для сравнения клинико-патологических характеристик использовались χ^2 , тесты Фишера. *Общая выживаемость* (ОВ) была оп-

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Забрда С.В., Обухов Е.М. Внутривенная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778

ределена как продолжительность жизни (в месяцах) между датой постановки диагноза и датой смерти. Метод Каплана-Мейера был использован для построения кривых выживания, а тест Кокса и *Вилконсона* – для оценки статистических различий между этими двумя группами. $P < 0,05$ считалось статистически достоверным.

Результаты и их обсуждение. Все больные исследуемой группы завершили терапию в установленные сроки. Лучевые реакции в ходе проведения лучевой терапии были умеренно выраженными (I-II степени) и купировались применением салфеток колетекс-димексид, колегель с инкорпорированными лекарственными препаратами с деринатом и лидокаином, а также Колетекс-СМЧ с мочевиной на текстильной основе. Следует отметить, что салфетки колетекс применялись для профилактики с первого дня и месяц после окончания лучевой терапии.

Было одно осложнение ангиографии: у 33 летней пациентки, при введении контраста, наблюдался спазм сонных артерий, повлекший за собой такие симптомы, как динамическое нарушение мозгового кровообращения: головокружение, выпадение полей зрения. Данное состояние купировалось введением дексаметазона, спазмолитиков, химиоэмболизация не проводилась.

Нами был оценен первичный ответ на проведенное химиолучевого воздействие в исследовательской группе и ответ на проведение неоадьювантной химиотерапии в контрольной группе, который оценивался на операционном материале у тех больных, которым выполнили мастэктомию (табл. 3).

Таблица 3

Ответ на неоадьювантную терапию (по данным операционного материала)

	Исследовательская группа (n=25)	Контрольная группа (n=66)	p
Полный ответ	16	24	$p=0,017^*$
Частичный ответ	9	42	

Для оценки эффекта до операции использовались УЗИ, рентгеномаммография, МРТ, ПЭТ КТ (рис.3).

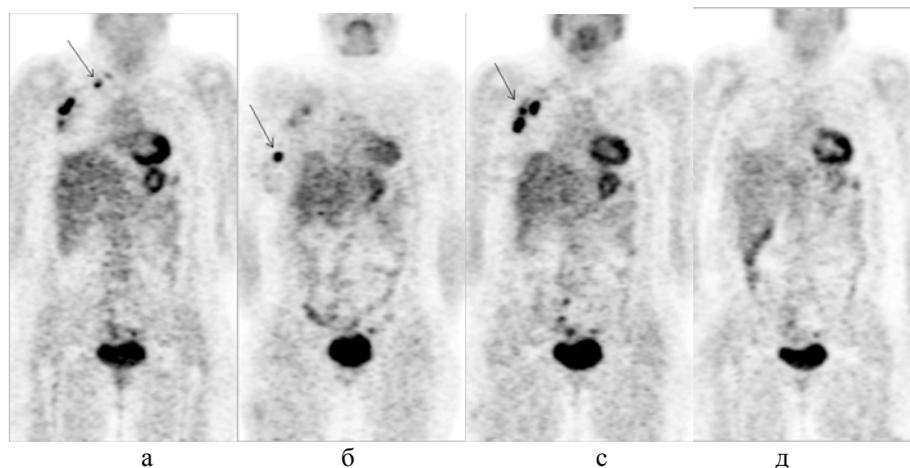


Рис.3. Накопление радиофармпрепарата (РФП) по данным ПЭТ у больной исследуемой группы (а,б,с – до лечения; д – отсутствие накопления РФП после проведенного лечения)

Для оценки отдаленных результатов лечения использовали метод Каплана-Мейера для расчета актуальной выживаемости. Умершие больные кодировались как законченный случай, остальные цензурировались по дате последнего обращения к врачу.

Актуальная выживаемость представлена на рис. 4.

Выживаемость больных в исследуемой группе была достоверно выше, чем в контрольной. Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась Gehan's Wilcoxon и Cox's F-Test.

Годичная выживаемость в исследуемой группе составила 99%, 2 года – 92,3, 3 года – 80,7%, 5 лет – 66,8%

Годичная выживаемость в контрольной группе составила 95,3%, 2 года – 83,7%, 3 года – 65,9%, 5 лет – 38,8%.

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Заброта С.В., Обухов Е.М. Внутривенная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778

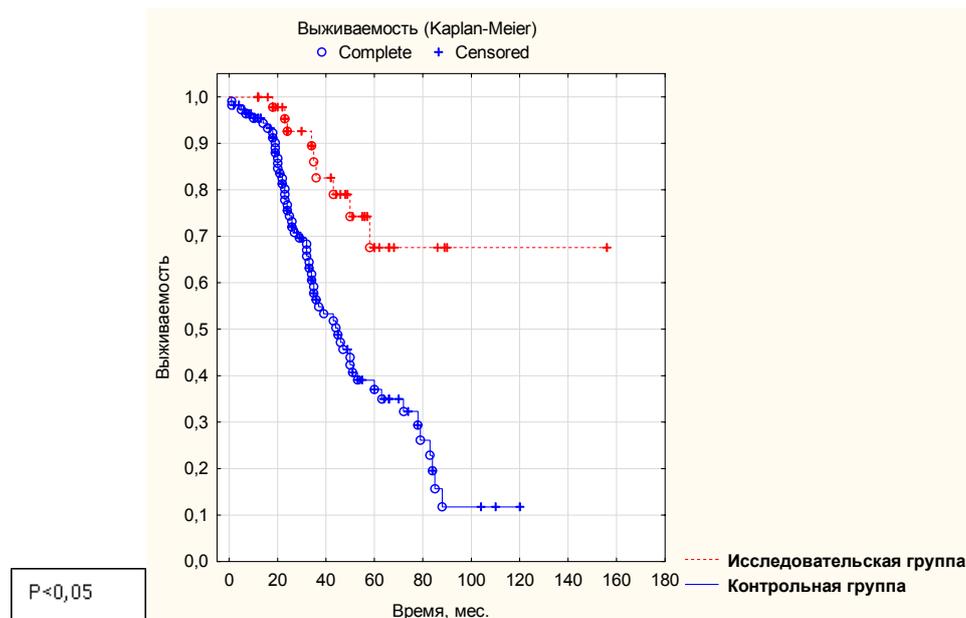


Рис. 4. Актуриальная выживаемость больных в исследуемой и контрольных группах.

Мировой клинический опыт свидетельствует о том, что наибольшего прогресса в терапии агрессивных злокачественных опухолей удалось достигнуть благодаря одновременному применению облучения и химиотерапии, т.е. химиолучевому лечению [5]. Именно поэтому нами разработана методика комбинированного химиолучевого лечения местно-распространенного РМЖ с наличием отека.

Введение цитостатиков непосредственно в артерии, питающие опухоль, имеют несколько механизмов действия. Один из них, это влияние на радиочувствительность, таких препаратов как, метотрексат и 5-фторурацил. Так, активный антиметаболит урацила – 5-фторурацил нарушает репликацию и репарацию ДНК, что в конечном итоге приводит к аккумуляции клеток в S-фазе клеточного цикла, что приводит к повышению радиочувствительности [7].

Второй механизм – влияние химиоэмболизации непосредственно на ткани молочной железы: уменьшение отека, постепенное восстановление кровотока в пораженных клетках, и как следствие, уменьшение гипоксии и усиление радиочувствительности. И третий механизм – синергизм применения двух терапевтических средств, когда они сочетаются и ведут к уничтожению большего числа опухолевых клеток, чем каждое из них в отдельности. В этих случаях применяется понятие радиосенсибилизация. Другими словами, нужна меньшая доза радиации, чтобы достигнуть уровня клеточной гибели, наблюдаемой при большей дозе облучения [5].

Однако, учитывая все возможные механизмы сочетанного действия химиотерапии, химиоэмболизации и облучения, мы стремились не только к локальному контролю над опухолью, но и к контролю над отдаленным метастазированием. Химиотерапия и радиация могут действовать на нескольких уровнях. В частности, концепция пространственного взаимодействия [5, 7] полагает, что химиотерапия и облучение могут действовать на опухоль в разных частях организма. В узком смысле это означает, что химиотерапия используется для уничтожения дистантных микроскопических метастазов, в то время как радиация действует непосредственно на первичную опухоль. Но все-таки более правильно говорить о комплексном пространственном взаимодействии: радиация влияет на первичную опухоль и уменьшает риск отдаленных метастазов. Химиотерапия увеличивает степень гибели клеток, вызванной радиацией в первичной опухоли, причем не только внутри радиационного объема, но улучшает и дистанционный контроль путем сокращения метастатического потенциала опухоли. Кроме того, сочетание радиации с химиотерапией увеличивает частоту локального контроля. В этом отношении задержка репопуляции радиочувствительных клеток и гибель гипоксических клеток, являющихся радиорезистентными, значительно увеличивают эффективность химиолучевого лечения [2].

Для нейтрализации резкого пролиферативного потенциала опухоли, *Barker J.L. et al.* изучали ускоренное гиперфракционированное облучение. Стратегия подразумевала собой двухразовое ежедневное облучение с целью сокращения продолжительности курса и, соответственно, минимизации риска вторичного образования опухоли в течение курса терапии [4].

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Заброта С.В., Обухов Е.М. Внутривенная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778

Ускоренное лечение можно определить как применение той же общей дозы за период времени, уменьшенной вдвое путем использования двукратного облучения за один день, или большей дозы за фракцию. На практике это недостижимо из-за ярко выраженных побочных эффектов, которые ограничивают возможности облучения. Появляется необходимость либо во включении периода отдыха в середине курса, либо в небольшом уменьшении дозы. Однако в нашем исследовании мы доказали возможность использования среднего фракционирования в сочетании с химиотерапией с минимальными лучевыми реакциями и сократили сроки лучевой терапии почти в два раза с целью снижения риска репопуляции опухоли.

Таким образом, агрессивное течение местно-распространенного РМЖ (T4b, T4d) стадии с наличием отека, расхождения в исследованиях различных авторов, понимание новых механизмов возникновения и течения этого заболевания заставляет по-новому взглянуть на возможности комбинированной терапии.

Выводы:

1. Комбинированное химиолучевое воздействие с использованием химиоэмболизации / химиоинфузии – безопасный и высокоэффективный метод лечения больших РМЖ.
2. Современная лучевая терапия в сочетании с химиоэмболизацией может приводить к такому уменьшению объема поражения, что становится возможным радикальное удаление опухоли, что приводит к высокой выживаемости на протяжении 5 лет среди пациентов РМЖ, успешно завершивших курс запланированного лечения.

Литература

1. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2008. Т9, №1. С. 1–8.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
3. Чхиквадзе Т.В. Отечный рак молочной железы: особенности клинического течения, диагностика и лечение: Обзор // Российский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 49–54.
4. Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy / Barker J.L., Montague E.D. [et al.] // Cancer. 1980. V.45. P.625–629.
5. Biological Basis of Combined Radio and Chemotherapy / Belka C. [et al.] // Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg, 2006. P. 3–17.
6. Chevallier B., Asselain B., Kunlin A., Veyret C., Bastit P., Graic Y. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis // Cancer. 1987. V.60. P. 897–902.
7. Combinations of Antimetabolites and Ionizing Radiation / Harada H. [et al.] // Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al. Springer, Heidelberg, 2006. P.19–34.
8. Jaiyesimi I.A., Buzdar A.U., Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review // J Clin Oncol. 1992. V.10. P. 1014–1024.
9. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy / Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. [et al.] // J. Clin Oncol. 2004. V. 22. P. 4067–4074.
10. Palangie T., Mosseri V., Mihura J., Campana F., Beuzebec P., Dorval T., Garcia-Giralt E., Jouve M., Scholl S., Asselain B., Pouillart P. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications // Eur J. Cancer. 1994. V.7. P. 921–927.
11. Riou G., Le M.G., Travagli J.P., Levine A.J., Moll U.M. Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma // J Natl Cancer Inst. 1993. V.85. P. 1765–1767.
12. Singletary S.E., Allred C., Ashley P., Bassett L.W., Berry D., Bland K.I., Borgen P.I. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer // J. Clin Oncol. 2002. V.20. P. 3628–3636.

References

1. Kanaev SV. Printsipy i obosnovaniya khimioluchevogo lecheniya zlokachestvennykh opukholey. Prakticheskaya onkologiya. 2008;9(1):1-8. Russian.
2. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrov GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2014. Russian.
3. Chkhikvadze TV. Otechnyy rak molochnoy zhelezy: osobennosti klinicheskogo techeniya, diagnostika i lechenie: Obzor. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. 2008;5:49-54. Russian.
4. Barker JL, Montague ED, et al. Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy. Cancer. 1980;45:625-9.

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Заброта С.В., Обухов Е.М. Внутривенная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778

5. Belka C, et al. Biological Basis of Combined Radio and Chemotherapy. Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg; 2006.
6. Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graic Y. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer*. 1987;60:897-902.
7. Harada H, et al. Combinations of Antimetabolites and Ionizing Radiation. Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al. Springer, Heidelberg; 2006.
8. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol*. 1992;10:1014-24.
9. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J. Clin Oncol*. 2004;22:4067-74.
10. Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzebec P, Dorval T, Garcia-Giralt E, Jouve M, Scholl S, Asselain B, Pouillart P. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur J. Cancer*. 1994;7:921-7.
11. Riou G, Le MG, Travagli JP, Levine AJ, Moll UM. Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1765-7.
12. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J. Clin Oncol*. 2002;20:3628-36.

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Жабина Р.М., Заброда С.В., Обухов Е.М. Внутривенная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5287.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.1273716778