

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

Синяков А.Г.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 52), nasrulla@inbox.ru

В статье представлен обзор литературы по основным моментам стратегии комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). Современный подход к лечению РМЖ характеризуется приоритетностью применения в клинической практике методов общего противоопухолевого воздействия – химио- и эндокринотерапии. Появилось новое понятие в хирургическом лечении рака молочной железы – органосохраняющие (консервативные) методики операций, и остро встал вопрос о проблеме развития рецидивов РМЖ после органосохраняющего лечения, их определении и прогностических факторах возникновения. В связи с этим в комплексном лечении рака молочной железы большая роль отводится лучевой терапии, использование которой позволяет выполнять оперативное вмешательство в более абластичных условиях, и на данном этапе она является обязательным компонентом комплексного лечения больных после органосохраняющих операций. Вместе с тем частные разделы стратегии комплексного лечения рака молочной железы остаются еще окончательно не решенными.

Ключевые слова: рак молочной железы, комплексное лечение, органосохраняющие операции.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF REZEKTABEL BREAST CANCER PATIENTS (literature review)

Sinyakov A.G.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen

Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya str., 52) nasrulla@inbox.ru

The article provides an overview of the literature on the main points of strategy for the integrated treatment of breast cancer. The modern approach to the treatment of breast cancer is characterized by the priority application in clinical practice common tumor effects – chemo-and endokrinterapy. There is a new concept in the surgical treatment of breast cancer –preserving (conservative) methods end urgent question about the problem of development of breast cancer recurrence after organic store treatment, their definitions and prognostic factors of. In this regard in the complex treatment of breast cancer is the role of radiation therapy, which allows for rapid intervention in more ablastic and at this stage it is a required component of an integrated treatment of the patients after organic store operations. However, private sections of the strategy for the integrated treatment of breast cancer are still unresolved.

Keywords: breast cancer, complex treatment, organ-preserving surgery.

Заболееваемость и смертность от рака молочной железы (РМЖ) у женщин в последнее десятилетие продолжают возрастать во всех странах мира. В экономически развитых странах с начала 80-х гг. XX века РМЖ стал у женщин наиболее частой формой онкологической патологии, в связи с чем диагностика и лечение данного заболевания являются важнейшей социальной и медицинской задачей. В России, как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, заболеваемость раком молочной железы растет. С 1985 г. в структуре онкологической заболеваемости России раку этой локализации принадлежит 1 место [4; 16].

При этом статистика 2000-х гг., наряду с дальнейшим ростом заболеваемости, подтверждает стабилизацию смертности от рака молочной железы [3].

Сложности, с которыми встречаются онкологи при планировании лечения больных РМЖ, во многом связаны с чрезвычайным многообразием клинических вариантов болезни, затрудняющим установление индивидуального прогноза и выбор метода терапии [17].

В последние годы, благодаря комплексному подходу, результаты лечения рака молочной железы значительно улучшились [24]. Современный этап в лечении РМЖ можно охарактеризовать отказом от общепринятой в течение долгого времени агрессивной хирургической тактики и широким применением органосохраняющего лечения (ОСЛ) [13]. Это обусловлено несколькими причинами, в числе которых необходимо отметить 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 РМЖ. Немаловажную роль в этом процессе сыграло также создание эффективной комбинации оперативного вмешательства с лучевым и химиогормональным воздействием.

Сегодня неoadъювантная полихимиотерапия является одним из важнейших составляющих компонентов комплексного лечения рака молочной железы [8; 11; 21], основные задачи состоят в уменьшении объема первичного очага с целью улучшения условий для выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, в определении чувствительности опухоли *in vivo* и планировании адъювантной терапии на основании выраженности терапевтического патоморфоза [48]. Результаты рандомизированных исследований показали, что эффект лечения коррелирует с продолжительностью безрецидивного периода, а достоверное улучшение показателей общей выживаемости наблюдается только при достижении полной морфологической регрессии [38]. Современная цитостатическая терапия рака молочной железы (РМЖ) насчитывает в своем арсенале большое количество противоопухолевых препаратов различного механизма действия. «Золотым стандартом» на настоящее время считаются антрациклины и таксаны, однако результаты лечения оказываются не всегда удовлетворительными, в связи с чем активно ведется поиск новых, более эффективных препаратов и создание схем на их основе [31; 34]. Все больше внимания уделяется препаратам направленного противоопухолевого действия, которые, наряду с повышением эффективности лечения, позволяют уменьшить нежелательные побочные проявления терапии [21].

В хирургическом лечении РМЖ середина XX века ознаменовалась внедрением в клиническую практику расширенных (сверхрадикальных) мастэктомий [23; 28; 43; 47], а конец XX века – сокращением объема хирургических операций и внедрением

органосохраняющих методик [1; 2; 5; 9; 10; 19; 30; 35; 44]. При этом сверхрадикализм хирургических операций определялся расширением границ регионарной лимфатической диссекции за счет удаления окологрудных, надключичных и средостенных лимфоузлов при неизменности радикальной мастэктомии по Холстеду–Майеру, остававшейся базисной во всех случаях [6]. Основным требованием к органосохраняющим операциям является их онкологическая безопасность, что подразумевает невысокую частоту местных рецидивов наряду с отсутствием проявлений отдаленных метастазов [18].

В настоящее время общепринятым стандартом в хирургическом лечении, наряду с модифицированной радикальной мастэктомией, является выполнение таких органосохраняющих операций, как «широкие» клиновидные резекции (радикальная резекция, квадрантэктомия); лампэктомия (от «lump» – кусок, комок; экономная резекция железы, выполняемая из двух доступов: через дугообразный разрез, ориентированный по кожным складкам, производится удаление опухоли, а через горизонтальный разрез в подмышечной области выполняется лимфодиссекция); онкопластические резекции – хирургические вмешательства с одномоментным восстановлением формы и объема железы [18].

Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) выделяет следующие варианты этих операций.

1. Туморэктомия – удаление опухоли молочной железы без оценки расстояния от границ (края) опухоли («эксцизионная биопсия»).

2. Лампэктомия – удаление опухоли в пределах здоровых тканей, отступив от ее границ на 1 см.

3. Сегментэктомия (квадрантэктомия) – удаление от 1/4 до 1/3 объема молочной железы, отступив от границы опухоли не менее чем на 2 см. При этом, как и при лампэктомии, обязательным является иссечение подлежащей фасции большой грудной мышцы.

Под «консервативным лечением» за рубежом принято понимать комбинацию органосохраняющих хирургических операций с (или без) подмышечной лимфатической диссекцией. Эти операции могут сочетаться с местным и (или) системным лечением. В России под органосохраняющим хирургическим лечением обычно предполагают радикальную резекцию молочной железы в объеме ламп- или сегментэктомии (секторальная резекция) с регионарной лимфатической диссекцией, которая затем дополняется лучевым воздействием на оставшуюся часть молочной железы [6].

Согласно консенсусному решению экспертов Международной конференции по адъювантной терапии рака молочной железы (Сан-Галлен, 2009), адъювантная системная

терапия при инфильтративном РМЖ может не проводиться при наличии совокупности благоприятных факторов прогноза: размер новообразования до 2,0 см при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов (T1N0M0); I степень злокачественности опухоли; наличие в опухоли рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или прогестерона (РП); отсутствие выраженной перитуморальной инвазии сосудов; отсутствие гиперэкспрессии HER-2/neu; возраст пациентки более 35 лет. Остальным больным назначается адъювантная системная терапия [11; 32].

При наличии в опухоли РЭ и/или РП показана адъювантная эндокринная терапия. Необходимо учитывать тот факт, что гормональная зависимость опухоли не исключает ее чувствительности к адъювантной химиотерапии. Поэтому при наличии показаний к адъювантной химиотерапии и к адъювантной эндокринной терапии в первую очередь проводится химиотерапия [32]. При РМЖ, имеющем характеристики РЭ-РП-HER-2/neu, химиотерапия показана практически всем больным. Исключение составляют пациенты с pT1aN0M0 и с редкими морфологическими формами опухоли (медулярный, апокриноклеточный и аденокистозный) при отсутствии поражения лимфатических узлов и других признаков значительного метастатического потенциала. Больным с гормонально-зависимыми опухолями (РЭ+ и/или РП+), помимо эндокринной терапии, может проводиться и адъювантная химиотерапия, причем рекомендация по ее проведению является результатом анализа ряда дополнительных факторов. Возможно не проводить химиотерапию при высоких уровнях РЭ и РП, I степени злокачественности опухоли, низкой пролиферативной активности опухолевых клеток, отсутствии выраженной инвазии сосудов, размере опухоли не более 2,0 см, желании пациентки избежать химиотерапии, низкой вероятности прогрессирования болезни по данным анализа генов опухоли [32].

В настоящее время существует ряд многочисленных нерешенных проблем, связанных с оптимизацией лечения больных, перенесших органосохраняющие операции. Остро встает вопрос о проблеме развития рецидивов РМЖ после ОСЛ, их определения и прогностических факторах возникновения [13].

В связи с этим в комплексном лечении рака молочной железы большая роль отводится лучевой терапии, использование которой позволяет выполнять оперативное вмешательство в более абластичных условиях [12; 22]. Роль лучевой терапии продолжает возрастать, и на данном этапе она является обязательным компонентом комплексного лечения больных после органосохраняющих операций [22]. Стандартом лучевой терапии является облучение оставшейся части молочной железы с целью предотвращения развития местного рецидива (РОД = 2 Гр 5 раз в неделю, суммарно до 50 Гр). Подведение указанной дозы связано с тем, что именно она, по мнению ряда исследователей, достаточна для

разрушения микроскопических опухолевых очагов, возможно, располагающихся в пораженном органе. Проведение лучевой терапии после органосохраняющего лечения снижает частоту локальных рецидивов в 3–4 раза, что подтверждают результаты многих рандомизированных исследований. С учетом факторов риска развития локального рецидива определяются и показания к облучению ложа удаленной опухоли («boost») в дозе 10–20 Гр, что особенно актуально для пациенток моложе 50 лет. После выполнении адекватной лимфаденэктомии до II уровня при раннем раке молочной железы (должно быть подвергнуто гистологическому исследованию не менее 10 удаленных л/узлов) проведение адъювантной лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования показано при поражении 4-х и более лимфатических узлов. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах облучение считается нецелесообразным и необходимость назначения адъювантной лучевой терапии пациенткам с поражением 1–3 лимфатических узлов определяется индивидуально [22].

Вместе с тем, несмотря на обязательное применение лучевой терапии, вероятность возникновения местных рецидивов после ОСЛ при РМЖ остается достаточно высокой. В связи с этим в литературе рассматриваются оригинальные методики и пути повышения эффективности лучевого лечения больных РМЖ. Так, представлены результаты использования оригинальных методик нейтронной и нейтронно-фотонной терапии в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов. Авторами получено уменьшение числа местных рецидивов, увеличение продолжительности безрецидивного периода, что играет немаловажную роль для качества жизни больных [15].

Одним из путей возможного улучшения метода предлагается проведение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) [12], целью которой является предотвращение возникновения местных и регионарных рецидивов путем уничтожения тех жизнеспособных опухолевых элементов, которые могут остаться неудаленными или попасть в рану из поврежденной при мобилизации первичной опухоли, пересеченных кровеносных сосудов и путей лимфооттока [20]. Очевидным преимуществом ИОЛТ является возможность подведения однократной дозы излучения к ложу опухоли непосредственно во время хирургического вмешательства [14], вследствие чего удастся минимизировать воздействие облучения на здоровые ткани, уменьшить риск развития фиброза и сохранить косметический результат [41; 45]. Кроме того, ИОЛТ позволяет в ряде случаев избежать или несколько сократить сроки проведения послеоперационной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Вместе с тем, несмотря на довольно большой накопленный мировой опыт по проведению ИОЛТ при лечении больных раком молочной железы, на сегодняшний день нет единой точки зрения в отношении выбора вида, дозы облучения, характера осложнений, возможности сочетания с ДЛТ, а также эффективности этого метода лечения [27].

В настоящее время углубленное изучение механизмов канцерогенеза и возможных путей воздействия на его этапы уже привело не только к появлению новых высокоэффективных препаратов, но и целого направления – так называемой молекулярно-направленной терапии. Создан ряд препаратов, воздействующих на рецепторы, малые синтетические молекулы, ингибиторы протеасом и циклооксигеназу-2 и способствующих увеличению результативности лечения многих неопластических процессов [8].

В последние годы активно изучается гиперэкспрессия COX-2 в предопухолевых образованиях и злокачественных опухолях молочной железы, исследуются возможные механизмы реализации и значение гиперэкспрессии энзима для прогноза рака молочной железы [36; 39; 40; 46; 49]. В литературе появились сообщения о возможностях успешного использования ингибиторов циклооксигеназы в лечении COX-позитивного гормонозависимого рака молочной железы [25; 26; 29]. Авторы отмечают высокую частоту ответа (58,6%), включая случаи морфологически доказанного полного патоморфоза в опухолях в результате неoadъювантной комбинированной терапии ингибиторами ароматазы и COX-2 у больных местнораспространенным РМЖ в менопаузе [26]. Результаты клинических исследований при гормоночувствительном раке молочной железы указывают на возможный синергизм между ингибиторами ароматазы и циклооксигеназы [29]. Группой исследователей под руководством R.E. Harris показана роль селективных блокаторов COX-2 в снижении риска возникновения четырех самых распространенных злокачественных опухолей, в том числе молочной железы – на 71% [33]. При использовании селективного ингибитора целекоксиба выявлено снижение экспрессии COX-2 за счет селективного ингибирования фермента, отмечены также индукция апоптоза и снижение уровня экспрессии гена множественной лекарственной резистентности (mRP1) в эпителиальных клетках [37]. Исследование M.C. Zatelli и соавт. [50] подтвердило гипотезу, что использование ингибиторов COX-2 способствует профилактике развития в клетках рака молочной железы резистентности к химиотерапии. Кроме того, использование NS-398 приводит к угнетению активности ароматазы [42], что может иметь терапевтическое значение у больных раком молочной железы. Экспериментальное исследование Французской лаборатории клинической фармакологии [51] подтвердило возможность использования блокаторов циклооксигеназы с целью изменения экспрессии белка P-gp, продукта гена множественной лекарственной устойчивости mDR1.

Таким образом, современный подход к лечению РМЖ характеризуется приоритетностью применения в клинической практике методов общего противоопухолевого воздействия – химио- и эндокринотерапии, обусловленного анализом клинического материала в свете новых представлений о раке молочной железы как о первично

диссеминированной патологии. Новые препараты и новые схемы их комбинированного применения, а также новые технологические приемы лучевой терапии позволили при сокращении объема хирургических вмешательств получить идентичные, а в ряде случаев даже превосходящие отдаленные результаты при значительном улучшении качества жизни больных [6]. Появилось новое понятие в хирургическом лечении рака молочной железы – органосохраняющие (консервативные) методики операций. Вместе с тем частные разделы стратегии комплексного лечения рака молочной железы остаются еще окончательно не решенными, что обуславливает актуальность исследований, проводимых в этом направлении.

Список литературы

1. Вишневский А.А. Пластическая хирургия молочной железы / А.А. Вишневский, М.И. Кузин, В.П. Оленин. – М. : Медицина, 1987. – С. 126.
2. Вишнякова В.В. О возможности уменьшения объема оперативного вмешательства в радикальном лечении рака молочной железы // Вестник АМН СССР. – 1976. – № 2. – С. 57–61.
3. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20. – № 3 (77). – Прил. 1. – 158 с.
4. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17. – № 3. – С. 45.
5. Дружков Б.К., Дружков О.Б. I Международный симпозиум пластической и реконструктивной хирургии в онкологии : тез. докл. – Москва, 1994. – С. 137.
6. Дружков О.Б. Оптимизация резекционных методов хирургического компонента в комплексном лечении рака молочной железы / О.Б. Дружков, Б.К. Дружков, И.Г. Гатауллин и др. // Медицинский альманах. – 2010. – № 3 (12). – С. 59–62.
7. Колядина И.В. Роль селективных ингибиторов СОХ-2 в лечении больных раком молочной железы / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, Д.В. Комов и др. // СТМ. – 2011. – № 1. – С. 108–111.
8. Летагин В.П. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 4–5.
9. Летагин В.П. Современные подходы к лечению рака молочной железы // Вопр. онкол. – 1985. – Т. 31. – № 8. – С. 108–110.
10. Летагин В.П. Сберегательные и органосохраняющие операции при местнораспространенном раке молочной железы / В.П. Летагин, Е.Б. Полевая, Н.А. Огнерубов и др. // Реконструктивная и восстановительная хирургия : сб. научн. трудов. – Воронеж, 1992. – С. 126–129.
11. Лимарева С.В. Таксаны в адьювантной и неoadьювантной терапии рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 15–23.
12. Медведев Ф.В. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака молочной железы / Ф.В. Медведев, И.А. Гулидов, И.А. Смирнова // Радиация и риск. – 2009. – Т. 18. – № 2. – С. 81–88.
13. Молодикова Н.Р. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы / Н.Р. Молодикова, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 16–20.

14. Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. – Томск, 2006. – 216 с.
15. Мусабаева Л.И. Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов / Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ж.А. Жогина и др. // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 45–46.
16. Пак Д.Д. Рак молочной железы // Онкология. Клинические рекомендации / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 269–310.
17. Поддубная И.В. Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы / И.В. Поддубная, Д.А. Карселадзе // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – № 1. – С. 71–76.
18. Портной С.М. Современные принципы лечения больных первично-операбельным раком молочной железы // Вестник Моск. онкол. общ-ва. – 2010. – № 4. – С. 2–4.
19. Семиглазов В.Ф. Минимальный рак молочной железы / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Веснин, В.М. Моисеенко. – СПб. : Гиппократ, 1992. – С. 145.
20. Скоропад В.Ю. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией : дис. ... докт. мед. наук. – Обнинск, 1998. – 293 с.
21. Слонимская Е.М. Кселода в неoadьювантном лечении операбельного рака молочной железы / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, А.В. Дорошенко и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1 (31). – С. 14–18.
22. Трофимова О.П. Лучевая терапия – обязательный компонент лечения после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы // Вестник Моск. онкол. общ-ва. – 2010. – № 4. – С. 5.
23. Холдин С.А., Дымарский Л.Ю. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы. – Л. : Медицина, 1975. – 312 с.
24. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (Заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. – М, 2009. – 241 с.
25. Agrawal A. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy / A. Agrawal, I.S. Fentiman // Int J. Clin. Pract. – 2008. – V. 62 (3). – P. 444–449.
26. Chow L.W. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. / L.W. Chow, A.Y. Yip, W.T. Loo // J. Steroid Biochem. mol. Biol. – 2008. – V. 111 (1–2). – P. 13–17.
27. Cuncins-Hearn A. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer / A. Cuncins-Hearn, C. Saunders, D. Walsh et al. // Breast Cancer Res. Treat. – 2004. – V. 85. – P. 271–280.
28. Dal Iversen E., Sorensen B. Recherches sur la localisation des ganglions lymphatiques parasternaux par rapport aux espaces inter costaux. // J. Internat chir. – 1951. – № 11. – P. 492–508.
29. Falandry C. Role of combination therapy with aromatase and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer // C. Falandry, P.A. Canney, G. Freyer // Ann. Oncol. – 2009. – V. 20 (4). – P. 615–620.
30. Fisher B. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less // B. Fisher, J. Bryant, J.J. Dignam et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – V. 20. – P. 4141–4149.
31. Gai M.F. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer / M.F. Gai, G. Amorim, R.A. Arcuri et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 30. – N. 1. – P. 78–81.

32. Goldhirsch A. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. / A. Goldhirsch, J. Ingle, R. Gelber et al. // *Ann. Oncol.* – 2009. – V. 20 (8). – P. 1319–1329.
33. Harris R.E. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate and lung. // *Inflammopharmacology.* – 2009. – V.17(2). – P.55–67.
34. Hess D. Capecitabine and vinorelbine in elderly patients (≥ 65 years) with metastatic breast cancer: a phase I trial (SAKK 25/99 / D. Hess, B. Thürlimann, O. Pagani et al. // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – N. 12. – P. 1760–1765.
35. Iacobson J. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. / J. Iacobson, D. Danforth, K. Cowan et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – V. 332. – N. 14. – P. 907–911.
36. Kim S. Silibinin prevents TPA-induced mmP-9 expression by down-regulation of COX-2 in human breast cancer cells. / S. Kim, S.H. Kim, S.M. Hur // *J. Ethnopharmacol.* – 2009. – V. 26. – P. 72–76.
37. Ko S.H. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inhibiting proliferation and induction of apoptosis in oral squamous cell carcinoma. / S.H. Ko, G.J. Choi, J.H. Lee et al. // *Oncol. Rep.* – 2008. – V. 19 (2). – P. 425–433.
38. Kono A. Activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumors / A. Kono, Y. Hara, S. Sugata et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1983. – Vol. 1. – P. 175.
39. Li Y. Prevention of ER-negative breast cancer. Recent Results / Y. Li, P.H. Brown // *Cancer Res.* – 2009. – V. 181. – P. 121–134.
40. Nieves-Alicea R. Programmed cell death 4 inhibits breast cancer cell invasion by increasing tissue inhibitor of metalloproteinases-2 expression. / R. Nieves-Alicea, N.H. Colburn, A.M. Simeone // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – V. 114 (2). – P. 203.
41. Reitsammer R. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breastconserving surgery in breast cancer patients / R. Reitsammer, F. Peintinger, F. Sedlmayer et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – V. 38. – P. 1607–1610.
42. Su B. Suppression of aromatase in human breast cells by a cyclooxygenase-2 inhibitor and its analog involves multiple mechanisms independent of cyclooxygenase-2 inhibition / B. Su, E.S. D'haaz-Cruz, S. Landini // *Steroids.* – 2008. – V. 73 (1). – P. 104–111.
43. Urban J. Radical mastectome in continuite with an bloc resection of the internal mammary lymph node chain / J. Urban, H. Baker // *Cancer.* – 1952. – N. 5. – P. 992–1008.
44. Veronesi U. Brest conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long term results of three randomized trials in 1973 patients. / U. Veronesi, B. Salvadori, A. Lunin et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1995. – V. 31A. – N. 10. – P. 1574–1579.
45. Veronesi U. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during reastcon-serving surgery / U. Veronesi, G. Gatti, A. Luini et al. // *Arch. Surg.* – 2003. – V. 138. – P. 1253–1256.
46. Visscher D.W. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. / D.W. Visscher, V.S. Pankratz, M. Santisteban // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2008. – V. 100 (6). – P. 421–427.
47. Wangenustin O. Another look at the super-radical operation for breast cancer // *Surgery.* – 1957. – N. 41. – P. 858–871.
48. Wardley A. Capecitabine: Expanding Options for the Treatment of Patients with Early or Locally Advanced Breast Cancer // *Oncologist.* – 2006. – Vol. 11. – N 1. – P. 20–26.
49. Yang W.T. Decreased TgFbeta signaling and increased COX2 expression in high risk women with increased mammographic breast density. / W.T. Yang, M.T. Lewis, K. Hess // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – V. 25. – P. 117–124.
50. Zatelli M.C. Cyclooxygenase-2 inhibitors prevent the development of chemoresistance phenotype in a breast cancer cell line by inhibiting glycoprotein p-170 expression. / M.C. Zatelli, A. Luchin, F. Tagliati et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2007. – V. 14 (4). – P. 1029–1038.

51. Zrieki A. Cyclooxygenase inhibitors down regulate P-glycoprotein in human colorectal Caco-2 cell line. / A. Zrieki, R. Farinotti, M. Buysse // Pharm. Res. – 2008. – V. 25 (9). – P. 1991–2001.

Рецензенты:

Гладков О.А., д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии Челябинского окружного клинического онкологического диспансера, г. Челябинск.

Зотов П.Б., д.м.н., профессор, заведующий центром паллиативной помощи Тюменского областного онкологического диспансера, г. Тюмень.