

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-235-242>

Деэскалация лучевой терапии в плане лечения больных раком молочной железы I–IIВ стадий после подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией

Е.А. Рассказова^{1,*}, А.Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Россия, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, Москва³ Российский университет дружбы народов, Россия, Москва*** Контакты:** Рассказова Елена Александровна, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Рассказова Елена Александровна — к.м.н., научный сотрудник, отделение онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, orcid.org/0000-0003-0307-8252

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович — д.м.н., профессор, отделение онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, orcid.org/0000-0001-7141-2502

Аннотация

Введение. Показания к лучевой терапии после мастэктомий с/без реконструкции при T1–2N0–1 M0 четко не определены, в стандартах лечения есть ссылки на возможное назначение лучевой терапии при факторах, повышающих рецидив рака молочной железы. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование 984 пациенток раком молочной железы, которые пролечены в МНИОИ им. П. А. Герцена с 2014 по 2022 г. Пациенты разделены на 2 группы: с лучевой терапией и без лучевой терапии. **Результаты и обсуждение.** Представлен анализ возраста пациенток, гистологической структуры опухоли, иммуногистохимических характеристик, степени злокачественности опухоли, мультицентричности, наличия лимфо-васкулярной инвазии, опухолевых клеток, состояния краев R1 и R0, стадии на риск развития рецидива. Общая выживаемость в группе с рецидивом составила 95,1 %, в группе без рецидива 98,4 %. В группе с ЛТ (I группа) общая выживаемость составила 98,4 %, метастазы диагностированы в 4,9 % случаев. В группе без ЛТ (II группа) общая выживаемость составила 98,2 %, метастазы выявлены в 5,9 % случаев. **Заключение.** При однофакторном анализе в исследуемых группах проведение лучевой терапии снижает риск развития рецидива на 3,5 %. При положительном крае R1 рекомендуют проведение ЛТ, что подтвердилось в нашем исследовании, разница составила 14,5 %, и, безусловно, при наличии R1 необходима ЛТ в послеоперационном периоде. При анализе стадии РМЖ и риске рецидива статистическая разница выявлена только при IА стадии cT1N1 M0, ЛТ снижала риск рецидива РМЖ. Статистическая разница в I и II группах была выявлена при степени злокачественности G2, уровне Ki-67 менее 50 %, наличии опухолевой эмболии и возрасте пациенток до 40 лет. Лучевая терапия после подкожной/кожесохранных мастэктомий снижает риск рецидива на 3,2 %, но общая выживаемость в группе с и без лучевой терапии составила 98,4 и 98,2 %, разница статистически не достоверна. В нашем исследовании критерии для назначения лучевой терапии в послеоперационном периоде следующие: молодой возраст пациенток, край резекции R1, люминальный/нелюминальный HER2 позитивный тип, cN1, наличие опухолевой эмболии.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, постмастэктомическая лучевая терапия, рецидив, подкожная мастэктомия, кожесохранный мастэктомия, деэскалация лучевой терапии

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д. Деэскалация лучевой терапии в плане лечения больных раком молочной железы I–IIВ стадий после подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):235–242. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-235-242>

Поступила в редакцию: 23.05.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 26.08.2024

Принята к публикации: 27.08.2024

De-escalation of Radiation Therapy in the Treatment Plan of Patients with Stage I-IV Breast Cancer after Subcutaneous/Skin-Sparing Mastectomies with Immediate Reconstruction

Elena A. Rasskazova — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery Unit, orcid.org/0000-0003-0307-8252

Aziz D. Zikiryakhodzhayev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery Unit, orcid.org/0000-0001-7141-2502

Elena A. Rasskazova^{1,*}, **Aziz D. Zikiryakhodzhayev**^{1,2,3}

¹ P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena A. Rasskazova, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Abstract

Introduction. Indications for radiation therapy after mastectomies with/without reconstruction at T1-2N0-1M0 remain unclear; treatment standards contain references to the possible administration of radiation therapy for factors that increase breast cancer recurrence. **Materials and methods.** A retrospective single-center, non-randomized study enrolled 984 breast cancer patients treated at P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute from 2014 to 2022. Patients were divided into 2 groups: a radiotherapy group and a non-radiotherapy group. **Results and discussion.** The paper presents an analysis of patients' age, the histological structure of the tumor, immunohistochemical characteristics, tumor grade, multicentricity, presence of lymphovascular invasion, tumor cells, the state of R1 and R0 margins, and the tumor stage at risk of recurrence. Overall survival in the recurrence group accounted for 95.1%, in the non-recurrence group – 98.4%. In the radiotherapy group (group I), the overall survival comprised 98.4%; metastases were diagnosed in 4.9% of cases. In the non-radiotherapy group (group II), the overall survival amounted to 98.2%; metastases were revealed in 5.9% of cases. **Conclusion.** Univariate analysis in the study groups showed that radiation therapy reduced the risk of relapse by 3.5%. In case of positive R1 margin, radiotherapy is recommended, which was confirmed in our study, the difference accounted for 14.5%, and in the presence of R1, radiotherapy is claimed to be necessary in the postoperative period. When analyzing the stage of breast cancer and the risk of recurrence, the statistical difference was revealed only at stage IIA (T1N1M0); radiation therapy reduced the risk of breast cancer recurrence. The statistical difference in groups I and II was detected at Grade 2 tumor, Ki-67 level less than 50%, presence of tumor embolism and age of patients under 40 years. Radiation therapy after subcutaneous/skin-sparing mastectomy reduces the recurrence risk by 3.2%; however, the overall survival in group I and group II accounted for 98.4 and 98.2%, respectively; the difference is not statistically significant. In our study, the criteria for prescribing radiation therapy in the postoperative period include: young age of the patients, R1 resection margin, luminal/non-luminal HER2 positive type, cN1, presence of tumor embolism.

Keywords: breast cancer, breast reconstruction, postmastectomy radiation therapy, recurrence, subcutaneous mastectomy, skin-sparing mastectomy, de-escalation of radiation therapy

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhayev A.D. De-escalation of radiation therapy in the treatment plan of patients with stage I-IV breast cancer after subcutaneous/skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. Creative surgery and oncology. 2024;14(3):235–242. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-235-242>

Received: 23.05.2024

Revised: 26.08.2024

Accepted: 27.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Лечение рака молочной железы (РМЖ) включает локальное воздействие (хирургическое вмешательство и лучевая терапия) и системный подход (таргетная терапия, гормонотерапия, химиотерапия). При этом часто сочетают локальное и системное лечение в зависимости от стадии РМЖ, объема хирургического вмешательства, иммуногистохимического типа (ИГХ) [1]. За последние десятилетия лекарственная терапия становится важным этапом лечения РМЖ, при этом таргетная терапия, постнеоадъювантная терапия позволяет увеличить общую выживаемость больных [2]. При выполнении органосохраняющих операций на молочной железе выполнение лучевой терапии (ЛТ) долго было неотъемлемым компонентом лечения, в настоящее время при I стадии РМЖ, люминальном типе А и возрасте пациентки старше 70 лет можно отказаться от проведения лучевой терапии [3, 4]. Показания к назначению лучевой терапии при выполнении мастэктомии с/без реконструкцией при II стадии РМЖ остаются дискуссионными, особенно после выполненной неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и достижения полной степени патоморфологического ответа (pCR) [5–8].

По рекомендациям РООМ при cT1–2N0 M0 после мастэктомии с/без реконструкцией ЛТ не показана при R0, но можно рассмотреть проведение ЛТ при R1, а также при наличии нескольких неблагоприятных факторов (центральная/медиальная локализация опухоли или pT2 и хотя бы один из факторов высокого риска развития рецидива: лимфоваскулярная инвазия, степень злокачественности G3, отрицательный статус по рецепторам эстрогенов, трижды негативный подтип; у больных с <6 удаленными лимфатическими узлами, при низкой ожидаемой эффективности системной терапии или ее отсутствии). Отдельные рекомендации в данной группе пациенток, но с проведенной НАПХТ. Лучевая терапия у пациенток cT1–3N1 M0 без НАПХТ при выполнении мастэктомии с/без реконструкцией молочной железы показана. Но можно рассмотреть отказ от ЛТ при наличии благоприятных факторов (статус pT1, наличие положительного статуса по рецепторам эстрогенов, G1, HER2 — отрицательный подтип (при наличии как минимум 3 критериев)) [9].

Побочные эффекты от ЛТ известны: увеличение частоты и степени капсулярной контрактуры при использовании алломатериалов, при использовании лоскутной методики развитие жирового некроза в отдаленном периоде, что приводит к повторным хирургическим вмешательствам [10, 11].

Таким образом, рекомендации назначения ЛТ после мастэктомии с/без реконструкцией четко не определены, при неблагоприятных прогностических факторах можно рассмотреть проведение ЛТ, включая и пациенток pT1N0 M0, а можно и не проводить ЛТ при pT1–2N1 M0, но при наличии благоприятных прогностических факторов.

Целью исследования является улучшение онкологических результатов лечения пациенток с диагнозом РМЖ I–IIВ стадий с/без лучевой терапией после выполнения подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование 984 пациенток РМЖ, которые пролечены в МНИОИ им. П.А.Герцена с 2014 по 2022 г. Хирургический этап включал выполнение подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией.

Число хирургических вмешательств составило 1020 в исследуемых группах из-за двухстороннего вмешательства у 36 пациенток с диагнозом первично-множественного синхронного РМЖ. Для реконструкции молочной железы использовали аутологичные лоскуты и алломатериалы (экспандеры/имплантаты). При применении экспандеров на 1-м этапе выполняли одномоментную двухэтапную реконструкцию молочной железы, заменяя экспандер на втором этапе на имплантат.

Пациенты разделены на 2 группы:

I группа — пациентки с этапом лучевой терапии на молочную железу ± регионарные зоны ($n = 613$);

II группа — пациентки без лучевой терапии ($n = 407$).

Средний возраст пациенток составил $42,0 \pm 1,2$ года.

На основании клинико-инструментальных методов исследования распределение по стадиям пациенток представлено в таблице 1.

В исследование включены пациентки с размером опухолевого узла до 5 см, так как пациентки с T3 по стандартам лечения включают обязательный этап лучевой терапии.

Пациентки с 0 стадией, включенные в исследование за счет ПМСР молочных желез, составили 7 человек.

Биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена 552 больным (56%).

Гистологические типы представлены: cancer *in situ* — 7 (0,7%), инвазивный рак без признаков специфичности — 818 (80,2%), инвазивный дольковый рак — 105 (10,3%), комбинированный рак — 40 (3,9%), редкие формы рака — 50 (4,9%) случаев.

Мультицентричность опухолевых узлов в молочной железе диагностирована в $19,2 \pm 1,3\%$ случаев.

Распределение по иммуногистохимическим типам РМЖ: люминальный тип В HER2 негативный выявлен в 342 (33,8%) случаев, люминальный тип А — в 267 (26,5%), тройной негативный тип — в 197 (19,4%), люминальный тип В HER2 позитивный — в 120 (11,8%), нелюминальный HER2 позитивный — в 86 (8,5%) случаев.

Неоадъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) включала следующие схемы лечения и число курсов: 4 AC+4 T, 6 TCH, 6 TCH+пертузумаб, при тройном негативном

Стадии	Число (абс, %)
0	7 (0,7)
I	431 (42,3)
IIA (T1N0 M0)	143 (14)
IIA (T2N0 M0)	252 (24,7)
IIB (T2N1 M0)	187 (18,3)
Всего	1020 (100%)

Таблица 1. Распределение пациенток РМЖ по стадиям
Table 1. Distribution of breast cancer patients by stages

типе — 4 АС+4 Т+4 карбоплатин. Число пациенток с НАПХТ — 276 (28 %), в 12 случаях был диагностирован ПМСР молочных желез. Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена у 617 (60,5 %), кожно-сосудистая мастэктомия — у 403 (39,5 %) пациенток. Адъювантная полихимиотерапия выполнена в 40 %, лучевая терапия — в 62,3 %, таргетная терапия — в 17,2 %, гормональная терапия — в 70,1 %, выключение функции яичников — в 8,3 % случаев.

Клинико-морфологические характеристики I и II групп представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценим влияние ЛТ и других факторов на риск возникновения рецидива РМЖ.

Рецидивы в I группе диагностированы в 16/613 (2,6 ± 0,6 %) случаев, при этом рецидив одномоментно с отдаленным метастазированием выявлен у 3 пациенток. OR = 0,42 (от 0,22 до 0,81), $p < 0,05$. Рецидивы во II группе диагностированы в 25/407 (6,1 ± 1,2 %) случаев ($p = 0,009221$, критерий $T = 2,61$), при этом у 5 пациенток рецидивы были диагностированы одномоментно с отдаленными метастазами.

Факторы	I группа	II группа
Возраст больных, лет		
До 40	241 (65,5 %)	127 (34,5 %)
После 40	372 (60,4 %)	244 (39,6 %)
Стадия РМЖ		
0	-	7 (100 %)
I	176 (40,8 %)	255 (59,2 %)
IIA T2N0 M0	175 (69,5 %)	77 (30,5 %)
IIA T1N1 M0	97 (67,8 %)	46 (32,2 %)
IIB	165 (86,8 %)	22 (13,2 %)
ИГХ типы		
Люминальный A	107 (40 %)	160 (60 %)
Люминальный B	226 (66,1 %)	116 (33,9 %)
Люминальный B HER2-позитивный	76 (63,3 %)	44 (36,7 %)
HER2-позитивный	56 (65,1 %)	30 (34,9 %)
Тройной негативный	148 (75,1 %)	49 (24,9 %)
Гистологический тип РМЖ		
Протоковый	507 (62 %)	311 (38 %)
Дольковый	64 (61 %)	41 (39 %)
Комбинированный	23 (57,5 %)	17 (42,5 %)
Редкие формы	19 (38 %)	31 (62 %)
Степень дифференцировки		
G1	11 (26,2 %)	31 (73,8 %)
G2	324 (54,4 %)	272 (45,6 %)
G3	260 (78 %)	73 (22 %)
Состояние регионарных лимфатических узлов		
N0	351 (50,9 %)	339 (49,1 %)
N1	262 (79,4 %)	68 (20,6 %)
Лимфоваскулярная инвазия		
Есть	70 (70 %)	30 (30 %)
Нет	543 (59 %)	377 (41 %)
Уровень Ki-67		
Менее 50	407 (54,4 %)	341 (45,6 %)
Более 50	205 (77,6 %)	59 (22,4 %)
Наличие опухолевой эмболии		
Есть	90 (71,4 %)	36 (28,6 %)
Нет	523 (58,5 %)	371 (41,5 %)
Мультицентричность		
Есть	142 (72,1 %)	55 (27,9 %)
Нет	471 (49,5 %)	480 (50,5 %)
Состояние края R		
R1	74 (71,8 %)	29 (28,2 %)
R0	539 (58,8 %)	378 (41,2 %)

Таблица 2. Распределение пациенток с/без ЛТ у больных РМЖ в зависимости от клинико-морфологических факторов
Table 2. Distribution of breast cancer patients with/without radiation therapy depending on clinical and morphologic factors

Таким образом, лучевая терапия снижает риск развития рецидива РМЖ.

Проанализируем зависимость рецидива от молекулярно-биологического типа РМЖ. При люминальном типе А риск рецидива в I группе — 4/107 (3,8 %) случаев, во II группе — 10/160 (6,3 %) случаев, при люминальном типе В в I группе — 3/226 (1,3 %) случаев, во II группе — 7/116 (6 %) случаев, при тройном негативном типе в I группе — 6/148 (4 %), во II группе рецидивов не выявлено, при люминальном типе В HER2 позитивном риск развития рецидива в I группе — 3/76 (4 %), во II группе 4/44 (9 %) случаев, при нелюминальном HER2 позитивном в I группе — не было рецидивов, во II группе 4/30 (13,3 %) случаев.

Проанализируем влияние ЛТ на риск рецидива в зависимости от гистологической формы РМЖ. При инвазивном протоковом раке риск рецидива в I группе — 14/507 (2,8 %) случаев, во II группе — 20/311 (6,4 %), OR = 0,43 (от 0,21 до 0,86), при инвазивном дольковом раке в I группе риск рецидива 2/64 (3,1 %) случаев, во II группе — 1/41 (2,4 %) случаев. OR = 1,28 (0,11 до 14,59), $p > 0,05$.

При положительном крае резекции R1 риск рецидива в I группе 2/74 (2,7 %) случаев, во II группе — 5/29 (17,2 %) случаев, OR = 0,16 (от 0,03 до 0,85); при крае резекции R0 риск рецидива в I группе 14/539 (2,6 %) случаев, во II группе — 20/378 (5,3 %) случаев, OR = 0,49 (от 0,24 до 0,98), $p < 0,05$.

Состояние лимфатических узлов и риск рецидива РМЖ: при cN0 в I группе рецидив выявлен в 11/351 (3,1 %) случаев, во II группе — 20/339 (5,9 %), OR = 0,53 (от 0,25 до 1,13), $p > 0,05$, при cN1 в I группе риск рецидива 5/262 (1,9 %) случаев, во II группе — 5/68 (7,4 %) случаев, OR = 0,26 (от 0,07 до 0,92), $p < 0,05$ (рис. 1).

Зависимость рецидива от стадии РМЖ: при I стадии — 8/176 (4,5 %) случаев, во II группе — 18/255 (7 %) случаев, при IIA ст. (T2N0 M0) рецидив в I группе — 3/175 (1,7 %) случаев, во II группе — 2/77 (2,6 %) случаев, при IIA ст. (T1N1 M0) рецидив в I группе — 2/97 (2,1 %) случаев, во II группе — 4/46 (8,7 %) случаев, при IIIB стадии в I группе рецидив выявлен в 3/165 (1,8 %) случаев, во II группе — 1/22 (4,5 %) случаев (рис. 2).

Зависимость рецидива от степени злокачественности опухоли при G2 в I группе — 7/324 (2,2 %) случаев, при II группе — 17/272 (6,3 %) случаев, OR = 0,35 (от 0,14 до 0,85), при G3 в I группе риск рецидива 8/260 (3,1 %) случаев, во II группе — 5/73 (6,8 %) случаев, OR = 0,45 (от 0,14 до 1,41), статистической разницы при G3 не выявлено.

Зависимость рецидива при наличии лимфоваскулярной инвазии: в I группе — 3/70 (4,3 %) случаев, во II группе — 1/30 (3,3 %), при отсутствии лимфоваскулярной инвазии риск рецидива в I группе — 13/543 (2,4 %) случаев, во II группе — 24/377 (6,4 %) случаев.

Зависимость рецидива от наличия опухолевой эмболии: в I группе — 5/90 (5,5 %) случаев, во II группе — 4/36 (11,1 %) случаев, при отсутствии опухолевой эмболии в I группе — 11/523 (2,1 %), во II группе — 21/371 (5,7 %) случаев.

Зависимость уровня Ki-67 и риск рецидива при уровне <50 % в I группе — 10/407 (2,5 %) случаев, во II груп-

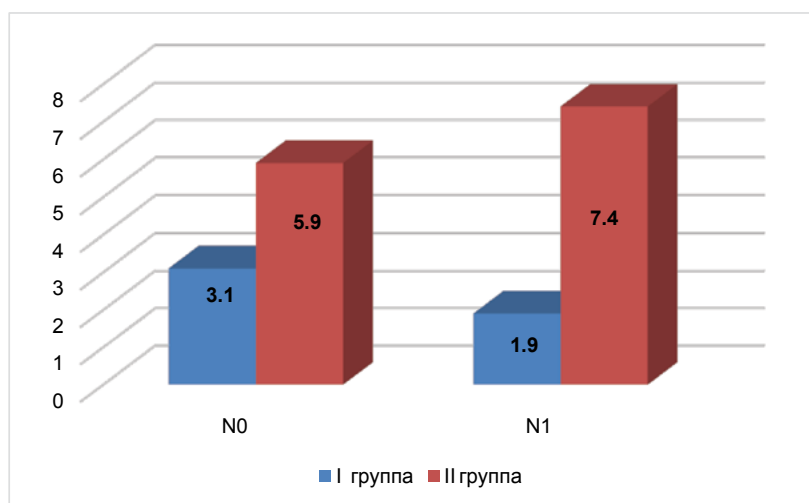


Рисунок 1. Рецидивы в зависимости от статуса лимфатических узлов при РМЖ в I и II группах
Figure 1. Recurrences depending on the status of lymph nodes in breast cancer in groups I and II

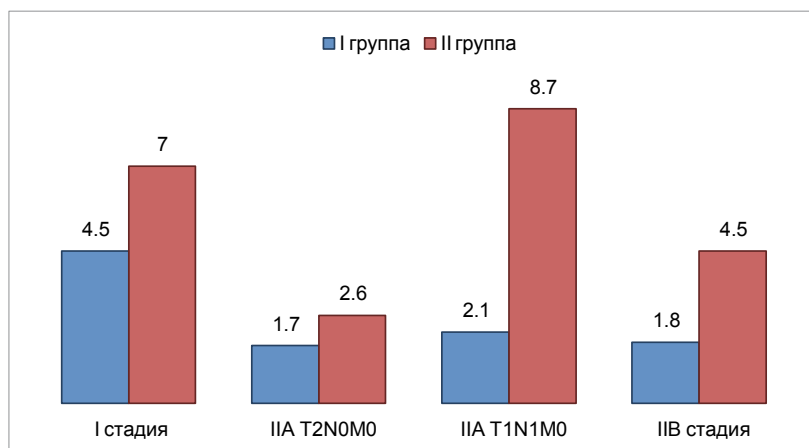


Рисунок 2. Зависимость рецидивов от стадии РМЖ в I и II группах
Figure 2. Dependence of recurrences on the stage of breast cancer in groups I and II

пе — 24/341 (7 %) случаев, OR = 0,35 (от 0,16 до 0,74), $p < 0,05$; при уровне >50 % в I группе — 6/205 (2,9 %) случаев, во II группе — 1/59 (1,7 %) случаев, OR = 1,73 (от 0,2 до 14,63), $p > 0,05$.

Зависимость рецидива от возраста пациенток, в возрасте до 40 лет в I группе частота рецидива 6/241 (2,5 %) случаев, во II группе — 13/127 (10,2 %), OR = 0,24 (от 0,09 до 0,66), $p < 0,05$; в возрасте более 40 лет в I группе — 10/372 (2,7 %) случаев, во II группе — 12/244 (4,9 %) случаев, OR = 0,55 (от 0,23 до 1,28), $p > 0,05$.

Мультицентричность и рецидивы РМЖ: выявлен рецидив был только в I группе, и вероятность составила 6/142 (4,2 %), при уницентричной опухоли рецидив в I группе — 3/471 (0,6 %) и во II группе — 32/480 (6,7 %) случаев.

Общая выживаемость в группе с рецидивом составила 95,1 %, в группе без рецидива 98,4 %. В группе с ЛТ (I группа) общая выживаемость составила 98,4 %, метастазы диагностированы в 4,9 % случаев. В группе без ЛТ (II группа) общая выживаемость составила 98,2 %, метастазы выявлены в 5,9 % случаев. Общая выживаемость при I стадии 98,6 %, при IIA стадии — 98,2 %, при IIIB стадии — 98,2 %, при IV стадии — 98,2 %.

при IIb стадии — 97,8 %. Общая выживаемость в зависимости от ИГХ типов следующая: при люминальном типе А — 98,5 %, при люминальном В — 98,5 %, при тройном негативном — 97,9 %, при люминальном типе В HER2-позитивном — 99,1 %, при нелюминальном HER2-позитивном — 96,5 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным G. G. Halfteck с соавторами, при анализе 8907 пациенток РМЖ, включенных с положительным рецепторным статусом и отрицательным HER2 статусом, данной группе пациенток выполнена радикальная мастэктомия из-за наличия метастазов в лимфатических узлах (N1). Из общего числа 3203 (36 %) пациенток получили адъювантную ЛТ, а 5704 (64 %) — нет. Во всей когорте 5-летняя общая выживаемость составила 97,5 % для пациенток, получавших ЛТ, и 96,8 % для тех, кто не получил ($p = 0,063$). То есть при отборе пациенток по благоприятным прогностическим факторам (люминальные подтипы по данным иммуногистохимического исследования) пациенткам можно не проводить ЛТ в адъювантном режиме [12].

В нашей работе при двухфакторном анализе (зависимость ЛТ и ИГХ подтипы) выявлен высокий процент рецидивов при нелюминальном/люминальном HER2 позитивных подтипах, что аналогично данным G. G. Halfteck et al.

N. Zhang и соавторы проанализировали 20 336 женщин в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом рака молочной железы и наличием от одного до трех положительных лимфатических узлов. Средний срок наблюдения составил 95 месяцев. Пациентки разделены на 2 группы: с ЛТ и без ЛТ.

Первоначально однофакторный анализ выявил клинико-патологические характеристики, сильно коррелирующие с частотой опухолево-специфической выживаемости и общей выживаемости в когортах с ЛТ и без нее, демонстрируя, что возраст, гистологическая структура, степень злокачественности, размер и статус ER и PR (все $p < 0,05$) связаны с ухудшением опухолево-специфической и общей выживаемости. У пациенток, не получавших ЛТ, количество пораженных узлов было обратно пропорционально связано со снижением опухолево-специфической выживаемости (два по сравнению с одним, ОР = 1,392; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,265–1,531; $p < 0,001$; три по сравнению с одним, ОР = 1,838; 95 % ДИ 1,650–2,048; $p < 0,001$) и общей выживаемости (два по сравнению с одним, ОР = 1,175; 95 % ДИ 1,090–1,265; $p < 0,001$; три против одного, ОР = 1,505; 95 % ДИ 1,380–1,640; $p < 0,001$). Тем не менее не было обнаружено корреляции между количеством положительных узлов и исходами выживаемости среди пациенток, получавших ЛТ, но инвазивные протоковые (по сравнению с инвазивными дольковыми) опухоли более высокой степени злокачественности, большего размера и отрицательный статус ER и PR оставались значимыми предикторами худших результатов опухолево-специфической и общей выживаемости в группе ЛТ [13].

В нашем исследовании при анализе гистологического типа и риска рецидива не было выявлено статистиче-

ской разницы при инвазивном дольковом раке и ЛТ, а в группе инвазивного протокового рака разница при проведении ЛТ выявлена.

При двухфакторном анализе (ЛТ и состояние лимфатических узлов) выявлена следующая зависимость: при cN0 разница в группах статистически не достоверна, а при cN1 разница достоверна и риск рецидива РМЖ ниже в группе с ЛТ, что аналогично исследованию N. Zhang.

S. Wang et al. представили результаты влияния ЛТ после мастэктомии в лечении пациентов с раком молочной железы T1–2N1, целью этого исследования была оценка риска рецидива рака молочной железы T1–2N1 и эффективности ЛТ в группах пациентов низкого, среднего и высокого риска. Были проанализированы данные 1986 пациентов (1521 без ЛТ; 465 с ЛТ). Пациенты без PMRT были разделены на группы низкого, промежуточного и высокого риска по возрасту, локализации опухоли, количеству положительных узлов и лимфоваскулярной инвазии. 5-летняя частота локализованных регионарных рецидивов и отдаленных метастазов для трех групп риска была значительной и составила 2,5, 5,4 и 16,2 % ($p < 0,001$) соответственно и 4,9, 8,4 и 18,6 % ($p < 0,001$) соответственно. И в группе с низким риском необходимость ЛТ сомнительна.

Риск рецидива у пациенток с раком молочной железы T1–2N1, которые не получали ЛТ, составлял 7–15 % через 10 лет наблюдения [14].

В нашем исследовании не было разделения на группы с высоким, низким, средним риском рецидива. Но проведение лучевой терапии снизило риск развития рецидива на 3,5 % среди наших пациенток.

В открытое международное рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами (SUPREMO) включены женщины в возрасте 18 лет и старше с раком молочной железы среднего риска (определяемым как pT1–2N1, pT3N0 или pT2N0), перенесшие мастэктомию. Они были рандомизированы 1:1 для получения лучевой терапии грудной стенки (50 Гр в 25 фракциях, или радиобиологически эквивалентная доза 45 Гр в 20 фракциях, или 40 Гр в 15 фракциях) или отсутствия лучевой терапии. Рандомизация проводилась с перестановкой блоков различной длины, стратифицированных по центру, без маскирования пациентов или исследователей. Первичной конечной точкой является 10-летняя общая выживаемость. Также представлены 2-летние результаты (предварительно определенной вторичной конечной точки), где оценивают осложнения.

Постмастэктомическая лучевая терапия приводила к большему количеству локальных симптомов (на грудной стенке) в группе с ЛТ [15].

Безусловно, осложнения ЛТ носят локальный характер, в случае реконструктивных операций после ПМЭ частота осложнений составляет до 24 % [16].

Цель ЛТ: снизить частоту рецидивов РМЖ, но не «перелечить» пациенток, что приведет к увеличению числа осложнений и необходимости повторных хирургических вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При однофакторном анализе в исследуемых группах выполнение лучевой терапии снижает риск развития рецидива на 3,5%. При двухфакторном анализе (зависимость ЛТ и ИГХ подтипы) выявлен высокий процент рецидивов при нелюминальном/люминальном HER2 позитивных подтипах. Интересен анализ гистологического типа и риска рецидива. Не было выявлено статистической разницы при инвазивном дольковом раке и ЛТ, а в группе инвазивного протокового рака разница при проведении ЛТ выявлена. Известно, что дольковый рак не чувствителен к ЛТ.

При положительном крае R1 рекомендуют проведение ЛТ, что подтвердилось в нашем исследовании, разница составила 14,5%, и, безусловно, при наличии R1 необходима ЛТ в послеоперационном периоде.

При двухфакторном анализе (ЛТ и состояние лимфатических узлов) выявлена следующая зависимость: при cN0 разница в группах статистически не достоверна, а при cN1 разница достоверна и риск рецидива РМЖ ниже в группе с ЛТ. При анализе стадии РМЖ и риске рецидива статистическая разница выявлена только при IIA стадии cT1N1 M0, ЛТ снижала риск рецидива РМЖ.

Статистическая разница в I и II группах была выявлена при степени злокачественности G2, уровне Ki-67 менее 50%, наличии опухолевой эмболии и возрасте пациенток до 40 лет.

Мультицентричность опухолевых узлов является важным фактором, повышающим риск рецидива при органосохраняющих операциях, и не играет роли при выполнении ПМЭ/КМЭ. Лучевая терапия после ПМЭ/КМЭ снижает риск рецидива на 3,2%, но общая выживаемость в группе с ЛТ и без ЛТ составила 98,4 и 98,2%, разница статистически не достоверна. При четких критериях можно отказаться от проведения ЛТ при I–IIb стадиях РМЖ в случае выполнения ПМЭ/КМЭ с реконструкциями.

В нашем исследовании критерии для назначения лучевой терапии в послеоперационном периоде следующие: молодой возраст пациенток, край резекции R1, люминальный/нелюминальный HER2-позитивный тип, cN1, наличие опухолевой эмболии.

Необходим дальнейший поиск предикторов риска рецидива РМЖ для выработки показаний к лучевой терапии после ПМЭ/КМЭ при I–IIb стадиях.

И, безусловно, качество жизни пациенток выше при реконструкции молочной железы после ПМЭ/КМЭ по сравнению с мастэктомией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Рассказова Е.А., Зикирходжаев А.Д., Каприн А.Д. Рецидивы и отдаленные метастазы после радикальных подкожных и кожесохраняющих мастэктомий с реконструкцией при раке молочной железы. *Врач*. 2023;34(10):58–62. DOI: 10.29296/25877305-2023-10-11
- 2 Huo X., Li J., Zhao F., Ren D., Ahmad R., Yuan X., et al. The role of capecitabinebased neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):78. DOI: 10.1186/s12885-021-07791-y
- 3 Ортабаева Д.Р., Зикирходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Каприн А.Д. Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой

- терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022;18(3):24–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28
- 4 Hong M.J., Lum S.S., Dupont E., Howard-McNatt M., Chiba A., Levine E.A., et al. Omission of radiation in conservative treatment for breast cancer: opportunity for de-escalation of care. *J Surg Res*. 2022;279:393–7. DOI: 10.1016/j.jss.2022.06.036
- 5 Verma R., Chandarana M., Barrett J., Anandadas C., Sundara Rajan S. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD014463. DOI: 10.1002/14651858.CD014463.pub2
- 6 Jafer F., Malki S., Akram M., Gulwarisdotter T., Karakatsanis A., Valachis A. Postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with micrometastatic disease in sentinel node dissection: A cohort study and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2024;46:100770. DOI: 10.1016/j.ctro.2024.100770
- 7 Zeidan Y.H., Habib J.G., Ameye L., Paesmans M., de Azambuja E., Gelber R.D., et al. Postmastectomy radiation therapy in women with T1-T2 tumors and 1 to 3 positive lymph nodes: analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):316–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.105
- 8 Lai S.F., Huang C.S., Kuo S.H. Whether adjuvant radiotherapy is desired for postmastectomy patients with T1-T2 tumors and 1-3 positive axillary lymph nodes who received modern systemic therapy? *Transl Cancer Res*. 2019;8(Suppl 2):S110–4. DOI: 10.21037/tcr.2018.11.18
- 9 Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. М.; 2024.
- 10 Дуадзе И.С., Каприн А.Д., Зикирходжаев А.Д., Решетов И.В., Усов Ф.Н., Рассказова Е.А. и др. Влияние лучевой терапии на развитие осложнений при одномоментной аутологичной реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом у больных раком молочной железы. *Современная онкология*. 2023;25(1):68–72. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202080
- 11 Munder B., Andree C., Witzel C., Fertsch S., Stambera P., Schulz T., et al. The DIEP flap as well-established method of choice for autologous breast reconstruction with a low complication rate — retrospective single-centre 10-year experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(6):628–38. DOI: 10.1055/a-1116-2102
- 12 Halfteck G.G., Polychronopoulou Y.E., Haque W., Weiser R., Hatch S.S., Klimberg V.S. De-escalation of post-mastectomy irradiation in hormone receptor-positive breast cancer with one to three positive nodes. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(13):8335–43. DOI: 10.1245/s10434-023-14155-2
- 13 Zhang N., Zhang J., Zhang H., Liu Y., Zhao W., Wang L., Individualized Prediction of survival benefit from postmastectomy radiotherapy for patients with breast cancer with one to three positive axillary lymph nodes. *Oncologist*. 2019;24(12):e1286–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0124
- 14 Wang S., Wen G., Tang Y., Yang Y., Jing H., Wang J., et al. Effectiveness of the AJCC 8th edition staging system for selecting patients with T1-2N1 breast cancer for post-mastectomy radiotherapy: a joint analysis of 1986 patients from two institutions. *BMC Cancer*. 2020;20(1):792. DOI: 10.1186/s12885-020-07267-5
- 15 Velikova G., Williams L.J., Willis S., Dixon J.M., Lancaster J., Hatton M., et al. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1516–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1
- 16 Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Брянцева Ж.В., Песочный П.С., Бондарчук Я.И., Амиров Н.С. и др. Реконструктивно-пластические операции в комбинированном лечении рака молочной железы: факторы риска осложнений и реконструктивных неудач. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(3):13–9. DOI: 10.17116/onkolog20241303113

REFERENCES

- 1 Rasskazova E.A., Zikirykhodzaev A.D., Kaprin A.D. Relapses and distant metastases after radical subcutaneous and skin-preserving mastectomies with reconstruction in breast cancer. *Doctor*. 2023;34(10):58–62 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2023-10-11
- 2 Huo X., Li J., Zhao F., Ren D., Ahmad R., Yuan X., et al. The role of capecitabinebased neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):78. DOI: 10.1186/s12885-021-07791-y
- 3 Ortabaeva D.R., Zikirykhodzaev A.D., Rasskazova E.A., Saribekyan E.K., Kaprin A.D. Long-term oncological results of organ-preserving treatment without postoperative radiation therapy in patients with

- early breast cancer older than 65 years. Tumors of the female reproductive system 2022;18(3):24–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28
- 4 Hong M.J., Lum S.S., Dupont E., Howard-McNatt M., Chiba A., Levine E.A., et al. Omission of radiation in conservative treatment for breast cancer: opportunity for de-escalation of care. *J Surg Res.* 2022;279:393–7. DOI: 10.1016/j.jss.2022.06.036
 - 5 Verma R., Chandarana M., Barrett J., Anandadas C., Sundara Rajan S. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):CD014463. DOI: 10.1002/14651858.CD014463.pub2
 - 6 Jafer F., Malki S., Akram M., Gulwarisdottir T., Karakatsanis A., Valachis A. Postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with micrometastatic disease in sentinel node dissection: A cohort study and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024;46:100770. DOI: 10.1016/j.ctro.2024.100770
 - 7 Zeidan Y.H., Habib J.G., Ameye L., Paesmans M., de Azambuja E., Gelber R.D., et al. Postmastectomy radiation therapy in women with T1-T2 tumors and 1 to 3 positive lymph nodes: analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(2):316–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.105
 - 8 Lai S.F., Huang C.S., Kuo S.H. Whether adjuvant radiotherapy is desired for postmastectomy patients with T1-T2 tumors and 1-3 positive axillary lymph nodes who received modern systemic therapy? *Transl Cancer Res.* 2019;8(Suppl 2):S110–4. DOI: 10.21037/tcr.2018.11.18
 - 9 Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of breast cancer patients. Moscow; 2024 (In Russ.).
 - 10 Duadze I.S., Kaprin A.D., Zikiryakhodzhayev A.D., Reshetov I.V., Usov E.N., Rasskazova E.A., et al. Influence of radiation therapy on the development of complications in single-stage autologous breast reconstruction with a DIEP-flap in breast cancer patients: a retrospective study. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(1):68–72 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202080
 - 11 Munder B., Andree C., Witzel C., Fertsch S., Stambera P., Schulz T., et al. The DIEP flap as well-established method of choice for autologous breast reconstruction with a low complication rate — retrospective single-centre 10-year experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(6):628–38. DOI: 10.1055/a-1116-2102
 - 12 Halfteck G.G., Polychronopoulou Y.E., Haque W., Weiser R., Hatch S.S., Klimberg V.S. De-escalation of post-mastectomy irradiation in hormone receptor-positive breast cancer with one to three positive nodes. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(13):8335–43. DOI: 10.1245/s10434-023-14155-2
 - 13 Zhang N., Zhang J., Zhang H., Liu Y., Zhao W., Wang L., Individualized Prediction of survival benefit from postmastectomy radiotherapy for patients with breast cancer with one to three positive axillary lymph nodes. *Oncologist.* 2019;24(12):e1286–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0124
 - 14 Wang S., Wen G., Tang Y., Yang Y., Jing H., Wang J., et al. Effectiveness of the AJCC 8th edition staging system for selecting patients with T1-2N1 breast cancer for post-mastectomy radiotherapy: a joint analysis of 1986 patients from two institutions. *BMC Cancer.* 2020;20(1):792. DOI: 10.1186/s12885-020-07267-5
 - 15 Velikova G., Williams L.J., Willis S., Dixon J.M., Loncaster J., Hatton M., et al. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1516–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1
 - 16 Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Bryantseva Zh.V., Pesotskiy R.S., Bondarchuk Y.I., Amirov N.S., et al. Reconstructive plastic surgery in combined treatment of breast cancer: predictive risk factors of complications and reconstruction failure. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2024;13(3):13–9 (In Russ.). DOI:10.17116/onkolog20241303113