

Д.В. Багдасарова<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1-3</sup>, Ф.Н. Усов<sup>1</sup>, Е.В. Хмелевский<sup>1</sup>,  
А.Н. Герасимов<sup>2</sup>, И.С. Дуадзе<sup>2</sup>, Д.Ш. Джабраилова<sup>1</sup>

## РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОПРОТЕЗА В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>)

<sup>1</sup>Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, г. Москва, Россия.

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Минздрава России, г. Москва, Россия.

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия.

Контактное лицо: Багдасарова Дарья Валерьевна, e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** определить показания к проведению ЛТ у больных первично-операбельным раком молочной железы (РМЖ) (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) после КсМЭ/ПкМЭ с использованием эндопротеза.

**Материалы и методы:** в работе проанализированы результаты лечения 203 больных, которым были выполнены операции на молочной железе в объеме КсМЭ (58 случаев (28,6 %)) или ПкМЭ (145 случаев (71,4 %)) с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом в составе комбинированного или комплексного лечения в период с января 2008 по март 2018 г. Лучевая терапия проводилась 98 (48,2 %) больным на реконструированную молочную железу и на зоны регионарного лимфооттока. Медиана наблюдения составила 51 месяц (95 % ДИ от 49 до 53 месяцев), средняя длительность наблюдения – 60,3 ± 1,9 месяцев.

**Результаты:** наличие метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов ( $p=0,008$ ) и лимфоваскулярной инвазии ( $p=0,048$ ) коррелирует с ухудшением бессобытийной выживаемости. Достоверных различий в частотах рецидивов ( $p=0,734$ ) и прогрессирований ( $p=0,432$ ) в группах больных с ЛТ и без нее получено не было. Однако в связи с включением в исследование изначально благоприятной группы больных и получением небольшого количества неблагоприятных исходов, было получено, что ЛТ изменяет риск развития рецидива болезни не более чем, в 3–4 раза.

**Заключение:** Дополнительная ЛТ позволила получить в группе неблагоприятного прогноза те же результаты, что и в группе благоприятного прогноза. Предварительный вывод о не влиянии ЛТ на результаты лечения группы благоприятного прогноза должен быть валидирован при исследовании с большим числом наблюдений.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, одномоментная реконструкция молочной железы, лучевая терапия, подкожная мастэктомия, кожесохранный мастэктомия, имплантаты

**Для цитирования:** Багдасарова Д.В., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н., Хмелевский Е.В., Герасимов А.Н., Дуадзе И.С., Джабраилова Д.Ш. Реконструктивно-пластические операции с использованием эндопротеза в сочетании с лучевой терапией у больных первично-операбельным раком молочной железы (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 53–58. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-53-58

## Combination Therapy of Breast Cancer Patients (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) after Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Implant Based Reconstruction

D.V. Bagdasarova<sup>1</sup>, A.D. Zikiryakhodzhaev<sup>1-3</sup>, F.N. Usov<sup>1</sup>, E.V. Khmelevsky<sup>1</sup>, A.N. Gerasimov<sup>2</sup>, I.S. Duadze<sup>2</sup>, D.Sh. Dzhabrailova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia.

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

<sup>3</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Contact person: Bagdasarova Daria Valerievna, e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

### ABSTRACT

**Purpose:** indications for determination of radiation therapy in patients with primary operable breast cancer (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) after skin-sparing/nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction.

**Material and methods:** The study analyzed 203 patients who underwent skin-sparing (58 cases (28.6%)) or nipple-sparing (145 cases (71.4%)) mastectomy with immediate breast reconstruction as part of combined or complex treatment from January 2008 to March 2018. Radiation therapy was performed in 98 (48,2 %) cases on the reconstructed breast and the area of regional lymph nodes.

**Results:** The presence of metastatic axillary lymph nodes ( $p=0.008$ ) and lymphovascular invasion ( $p=0.048$ ) correlates with deterioration in disease-free survival. There were no significant differences in the rates of recurrence ( $p=0.734$ ) and progression ( $p=0.432$ ) in groups of patients with and without RT. However, due to the inclusion of an initially favorable group of patients and a small number of adverse outcomes, it was found that RT changes the risk of developing a relapse of the disease by no more than 3-4 times.

**Conclusions:** Additional RT allowed to obtain the same results in the group with poor prognosis as in the group with favorable prognosis. The preliminary conclusion that RT does not affect treatment outcomes in the group with favorable prognosis should be validated in a study with larger number of observations.

**Keywords:** breast cancer, mastectomy, immediate breast reconstruction, radiotherapy, implant.

**For citation:** Bagdasarova DV, Zikiryakhodzhaev AD, Usov FN, Khmelevsky EV, Gerasimov AN, Duadze IS, Dzhabrailova DSh. Combination Therapy of Breast Cancer Patients (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) after Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Implant Based Reconstruction. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):53-58. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-53-58

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у женщин в Российской Федерации. В наибольшем объеме при лечении ЗНО молочной железы используют комбинированный или комплексный метод (65,5 %) [1]. На сегодняшний день хирургическое лечение является обязательным этапом лечения, которое влечет за собой полную или частичную утрату органа, и, следовательно, потерю психосоциального благополучия женщины. Неотъемлемой частью современной онкологии является улучшение качества жизни таких больных, с применением различных вариантов восстановления утраченного органа с помощью реконструктивных операций. Лучевая терапия (ЛТ) играет немаловажную роль в лечении РМЖ, однако оказывает негативное влияние на эстетический результат хирургического лечения [2-4].

В настоящее время отсутствует консенсус по поводу показаний к проведению лучевого лечения после кожно-сосудистых/подкожных мастэктомий (КсМЭ/ПкМЭ) с одномоментной реконструкцией эндопротезом. В клинических рекомендациях по лечению больных РМЖ говорится о том, что после мастэктомии обычно ЛТ показана больным с высоким риском развития локорегиональных рецидивов, а именно с размером опухоли >5 см, метастатически пораженными аксиллярными лимфатическими узлами или положительными краями резекции. При опухолях <5 см, отсутствии метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов и опухолевых клеток в крае резекции ЛТ рекомендована больным с prognostически неблагоприятными факторами риска [5-12]. Однако до сих пор отсутствует единое мнение в различных медицинских учреждениях по поводу учета данных факторов и определения показаний к назначению ЛТ у данной категории пациентов.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи и отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. В работе проанализированы результаты лечения 203 больных, которым были выполнены операции на молочной железе в объеме КсМЭ/ПкМЭ с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом в составе комбинированного или комплексного лечения в период с января 2008 по март 2018 гг.

Средний возраст пациенток составил  $45,58 \pm 0,65$  лет. В 92 случаях (45,3 %) был выявлен рак правой молочной железы, в 111 случаях (54,7 %) – рак левой молочной железы. Сохранная менструальная функция наблюдалась в 134 случаях (54,7 %), в 69 (34,0 %) случаях – менопауза. Распределение пациентов по стадиям: I стадия  $T_1N_0M_0$  – 92 случая (45,3 %), II стадия – 86 (34,0 %),  $T_1N_1M_0$  – 33 случая (16,3 %),  $T_2N_0M_0$  – 53 (26,1 %), IV стадия – 25 (12,3 %).

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом оказался инвазивный рак без признаков специфичности – 160 случаев (78,8 %), далее инвазивный дольковый рак – 15 (7,4 %), комбинированный – 23 (11,3 %), муцинозный – 3 (1,5 %), тубулярный – 2 (1,0 %). Люминальный тип А наблюдался в 56 случаях (27,6 %), люминальный тип В, Her2/neu-негативный – 64 случая (31,5 %), люминальный тип В, Her2/neu-позитивный – 21 (10,3 %), тройной негативный – 37 (18,2 %), нелюминальный, Her2/neu-позитивный – 21 (10,3 %). У 6 (3,0 %) пациенток не определен молекулярно-биологический тип, так как

не исследован индекс пролиферативной активности (Ki67) (годы лечения 2008 – 2010 гг.). Средний уровень индекса пролиферации Ki67 составил 35,68. Степень злокачественности опухолевых клеток представлена следующим образом: G1 – 4 случая (2,0 %), G2 – 130 (64,0 %), G3 – 51 (25,1 %). В 18 случаях (8,9 %) степень злокачественности не указывалась. Интравензная инвазия встречалась в 25 случаях (12,3 %), периневральная инвазия – (9,4 %). Лимфоваскулярная инвазия была выявлена в 26 случаях (12,8 %). Лимфодиссекция выполнялась в 150 случаях (73,9 %), биопсия сторожевого лимфатического узла в 73 (36,0 %).

Всем 203 пациентам выполнялись КсМЭ 58 (28,6 %), ПкМЭ 145 (71,4 %) с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом. Метод реконструкции выбирался с дополнительным укрытием мышцей нижней склона или без 59 (29,1 %). Дополнительное укрытие в виде сетки – 82 случая (40,4 %), АДМ – 34 случая (16,7 %), деэпитемизированный кожный лоскут – 13 (6,4 %), широчайшая мышца спины – 15 случаев (7,4 %).

В качестве комбинированного и комплексного лечения по поводу рака молочной железы пациентам дополнительно проводилась лекарственная и/или лучевая терапия. Неoadьювантную химиотерапию (НАПХТ) получили 37 (18,2 %) пациенток. В основном, применялась схема химиотерапии 4АС+4Т (4 курса 1 раз в 3 недели доцетаксел или паклитаксел + 4 курса 1 раз в 3 недели доцетаксел или паклитаксел 12 еженедельных введений). В результате лечения частичная регрессия опухолевого узла (PR) была достигнута у 25 (67,6 %) пациенток, полная регрессия опухолевого узла (CR) у 12 пациенток (32,4 %), отсутствие ответа (NR) на проводимую НАПХТ не наблюдалось.

В результате дальнейшего патоморфологического исследования опухоли лечебный патоморфоз (по Лавниковой Г.А.) 1 степени наблюдался у 5 пациентов (13,5 %), 2 степени наблюдался в 8 случаях (21,6 %), 3 степени – в 2 случаях (5,4 %) и 4 степени в 7 случаях (18,9 %). В 15 случаях (40,5 %) нет данных за лечебный патоморфоз в описании патоморфологического исследования операционного материала.

Адьювантную химиотерапию в послеоперационном лечении РМЖ получили 128 пациенток (63,1 %). Таргетную терапию получали 41 пациентки (20,2 %), трастузумабом или комбинацией пертузумаб и трастузумаб по показаниям. Гормональную терапию получали 140 пациенток (69,0 %). Выключение функции яичников было выполнено в 29 случаях (14,3 %) хирургическим или лекарственным методом. В отношении 6 (3,0 %) пациенток консилиум по результатам планового гистологического исследования принял решение оставить их под строгое динамическое наблюдение.

Лучевая терапия проводилась 98 (48,2 %) больным на реконструированную молочную железу и на зоны регионарного лимфооттока. Дозы облучения составили: СОД 45 Гр за 18 фракций РОД 2,5 Гр (95 % объема мишени (PTV), 90 % предписанной дозы). ДЛТ выполнялась высокоэнергетичными фотонами с энергией 6 МВ.

## Статистическая обработка данных

Для статистического анализа используемый материал был внесен в базу данных с использованием программного обеспечения «Microsoft EXCEL». Для статистических расчетов использовалось программное обеспечение «IBM SPSS Statistics версия 26.0» Для описания распределения числовых переменных рассчитывали среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение, минимальные и максимальные значения, а также медиану.

Данные представляли в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – статистическая погрешность среднего. Доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия «хи-квадрат». Достоверность различия средних величин определяли при помощи критерия Стьюдента. Связь числовых показателей друг с другом исследовали при помощи корреляционного анализа. Для прогнозирования использо-

вали метод линейной регрессии. Факторы, влияющие на выживаемость, оценивали при помощи регрессии Кокса. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при  $p < 0,005$ .

**Результаты и обсуждение**

При сравнении частот встречаемости признаков в группах с лучевой терапией и без нее было получено следующее:

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных первично-операбельным раком молочной железы ( $cT_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) с проведением лучевой терапией и без ( $n=203$ )**  
**Clinical characteristics of patients with primary resectable breast cancer ( $cT_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) with and without radiotherapy ( $n=203$ )**

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			p
	N	n	%	N	n	%	
<b>Клинические параметры</b>							
Менструальная функция сохранена	105	74	70,48	98	60	61,22	0,107
Сторона поражения справа	105	45	42,86	98	47	47,96	0,27
I ст. $T_1N_0M_0$	105	70	66,67	98	22	22,45	<0,001
II ст. $T_1N_1M_0$	105	9	8,57	98	24	24,49	0,002
II ст. $T_2N_0M_0$	105	19	18,10	98	34	34,69	0,006
II ст. $T_2N_1M_0$	105	7	6,67	98	17	17,35	0,016
Верхне-наружный квадрант	105	25	23,81	98	35	35,71	0,044
Нижне-наружный квадрант	105	12	11,43	98	8	8,16	0,294
Нижне-внутренний квадрант	105	9	8,57	98	5	5,10	0,244
Верхне-внутренний квадрант	105	9	8,57	98	9	9,18	0,536
Центральный квадрант	105	6	5,71	98	6	6,12	0,568
Граница верхних квадрантов	105	20	19,05	98	10	10,20	0,57
Граница нижних квадрантов	105	4	3,81	98	2	2,04	0,375
Граница наружных квадрантов	105	9	8,57	98	14	14,29	0,144
Граница внутренних квадрантов	105	4	3,81	98	5	5,10	0,457
Мультицентричный рост	105	6	5,71	98	7	7,14	0,448
BRCA1	27	15	55,56	15	8	53,33	0,572
СNEK2	11	3	27,27	7	4	57,14	0,22

Таблица 2

**Морфологические и молекулярно-биологические характеристики опухоли у больных первично-операбельным раком молочной железы ( $cT_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) с проведением лучевой терапией и без ( $n=203$ )**  
**Morphological and molecular biological characteristics of the tumor in patients with primary resectable breast cancer ( $cT_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) with and without radiation therapy ( $n=203$ )**

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			p
	N	n	%	N	n	%	
Инфильтративный протоковый (без признаков специфичности) тип	105	88	83,81	98	86	87,76	0,274
Инфильтративный дольковый тип	105	10	9,52	98	9	9,18	0,563
Комбинированный тип	105	12	11,43	98	11	11,22	0,57
Муцинозный тип	105	2	1,90	98	1	1,02	0,526
Тубулярный тип	105	2	1,90	98	0	0,00	0,266
Лимфоваскулярная инвазия	17	6	35,29	29	22	75,86	0,008
Интравенозная инвазия	11	7	63,64	20	18	90,00	0,098
Периваскулярная инвазия	21	11	52,38	30	24	80,00	0,037
Люминальный тип А	103	42	40,78	94	14	14,89	<0,001
Люминальный тип В Her2/neu-позитивный	103	7	6,80	94	14	14,89	0,053
Люминальный тип В Her2/neu-негативный	103	27	26,21	94	37	39,36	0,035
Нелюминальный тип, Her2/neu-позитивный	103	9	8,74	94	10	10,64	0,416
Тройной негативный	103	18	17,48	94	19	20,21	0,378
G1	93	3	3,23	92	1	1,09	0,315
G2	93	70	75,27	89	60	67,42	0,157
G3	92	20	21,74	92	31	33,70	0,05
Раковая эмболия в зоне л/у	4	3	75,00	15	13	86,67	0,53
Края резекции (опухолевый рост по краю опухоли)	105	1	0,95	98	6	6,12	0,049
Края резекции (опухолевый рост менее чем 0,1 мм)	105	1	0,95	98	4	4,08	0,164
Выход опухолевых клеток за капсулу лимфоузла	6	2	33,33	16	7	43,75	0,523
Инвазия опухолевых клеток в капсулу лимфоузла	5	2	40,00	13	9	69,23	0,272

**Примечание:** В табл. 1–2: N – число пациентов для которых по данной характеристике имелись данные, n – число пациентов с данной характеристикой, p – достоверность различия частот встречаемости.

Таблица 3

Характеристика проведенного лечения больных первично-операбельным раком молочной железы (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) с лучевой терапией и без (n=203)

Characteristics of the treatment of patients with primary resectable breast cancer (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) with and without radiation therapy (n=203)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			p
	N	n	%	N	n	%	
Наличие НАПХТ	105	15	14,29	98	22	22,45	0,093
Частичная регрессия опухоли после НАПХТ	18	7	38,89	22	18	81,82	0,007
Полная регрессия опухоли после НАПХТ	18	8	44,44	22	4	18,18	0,073
АПХТ	105	58	55,24	98	70	71,43	0,012
ГТ	105	67	63,81	98	73	74,49	0,068
ТТ	105	15	14,29	98	26	26,53	0,023
Выключение функции яичников	66	20	30,30	56	9	16,07	0,051
Динамическое наблюдение	105	6	5,71	98	0	0,00	0,018
Исследование сторожевого лимфатического узла	51	42	82,35	37	31	83,78	0,548
Без лимфаденэктомии	44	32	72,73	35	21	60,00	0,170

Таблица 4

Характеристика видов операции на молочной железе у больных первично-операбельным раком молочной железы (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) с проведением лучевой терапией и без (n=203)

Characteristics of types of breast surgery in patients with primary operable breast cancer (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) with and without radiation therapy (n=203)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			p
	N	n	%	N	n	%	
КсМЭ	105	31	29,52	98	27	27,55	0,439
ПкМЭ	105	75	71,43	98	72	73,47	0,434
Эндопротез с полиуретановым покрытием	78	43	55,13	73	44	60,27	0,318
Дезпигментированный лоскут	72	8	11,11	49	5	10,20	0,562
Сетчатый имплантат	73	42	57,53	49	29	59,18	0,503
Ацеллюлярный дермальный матрикс	73	17	23,29	49	9	18,37	0,338
Торакодорзальный лоскут	73	4	5,48	49	4	8,16	0,408

Таблица 5

Характеристика исходов у больных ранним раком молочной железы (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) с проведением лучевой терапией и без (n=203)

Characteristics of outcomes in patients with early breast cancer (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) with and without radiation therapy (n=203)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			p
	N	n	%	N	n	%	
Исход							
Рецидив	105	1	0,95	98	1	1,02	0,734
Прогрессирование	105	7	6,67	98	5	5,10	0,432
Печень	14	2	14,29	4	0	0,00	0,595
Кости	14	1	7,14	6	2	33,33	0,202
Легкие	15	2	13,33	4	0	0,00	0,614
Мозг	13	0	0,00	7	3	42,86	0,031
Яичники	15	2	13,33	4	0	0,00	0,614
Летальный исход	105	1	0,95	98	0	0,00	0,517

**Примечание:** В табл. 3–5: N – число пациентов для которых по данной характеристике имелись данные, n – число пациентов с данной характеристикой, p – достоверность различия частот встречаемости.

Так как выбор применения лучевой терапии производился не случайным образом, а по показаниям, то имеются достоверные различия в частоте встречаемости ряда анамнестических признаков. В связи с этим, при анализе исходов

проводилась поправка на учет вклада данных признаков.

При аналогичном сравнении числовых характеристик в группах с лучевой терапией и без нее было получено следующее:

Таблица 6

Сравнение числовых характеристик у больных ранним раком молочной железы (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) с проведением лучевой терапией и без (n=203)

Comparison of numerical characteristics in patients with early breast cancer (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) with and without radiation therapy (n=203)

	ЛТ-				ЛТ+				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	N	M	m	s	N	M	m	s		
Возраст	105	44,61	0,91	9,369	98	46,61	0,926	9,171	0,126	0,216
Размер узла до НАПХТ	12	21,17	2,93	10,13	16	24,19	1,587	6,348	0,342	0,339
Ki67	95	30,43	2,65	25,78	86	41,48	2,606	24,17	0,003	<0,001
Число мтс л/у	102	0,24	0,06	0,566	96	0,792	0,1236	1,21	<0,001	<0,001
Лечебный патоморфоз	12	2,33	0,466	1,614	14	1,93	0,339	1,269	0,481	0,508
Размер эндопротеза	95	353,74	10,67	104,01	88	346,82	11,673	109,5	0,662	0,507

**Примечание:** p<sub>1</sub> – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p<sub>2</sub> – достоверность различия распределений (критерий Манн-Уитни), НАПХТ – ноадьювантная полихимиотерапия, мтс л/у – метастатически пораженные лимфатические узлы

Из табл. 1–5 следует, что достоверных различий в частотах рецидивов в группах с лучевой терапией и без нее не было ( $p=0,734$ ), относительный риск развития рецидива 1,071 (ДИ от 0,066 до 17,4). Однако, учитывая различия между группами с проведением ЛТ и без в зависимости от факторов, указанных в табл. 1-6, отсутствие статистически значимых различий в частоте локальных рецидивов в исследуемых группах может быть следствием наличия указанных различий.

Аналогичным образом относительный риск прогрессирования в группе с лучевой терапией по сравнению с группой с ее отсутствием, равен 0,765 (ДИ от 0,235 до 2,496) при  $p=0,432$ .

В связи с чем, нами проводилось исследование влияния третьих факторов на связь рецидива болезни ЛТ двумя различными методами, в рамках однофакторного и многофакторного анализа.

В рамках многофакторного анализа построен прогноз риска рецидива по больным без деления подгрупп и выявлено, что проведение лучевой терапии не является фактором, который надо учитывать при многофакторном анализе.

При проведении однофакторного анализа использовался аппарат анализа частных производных под контролем различающихся факторов, используя их в качестве управляющих переменных [13].

В нескольких случаях рассчитать величину частного коэффициента корреляции не удалось из-за недостаточного объема данных. Во всех остальных случаях поправка на различия в характеристиках больных в группах с ЛТ и без нее приводила к тому, что связь между рецидивом и прогрессированием с ЛТ становилась статистически значимой.

При этом надо учитывать, что исследовалась группа больных с достаточно невысоким риском развития нежелательных исходов, в связи с чем количество летальных случаев, рецидивов и прогрессирований было достаточно невелико. В связи с этим, доверительные границы для относительного риска в группах с ЛТ и без нее достаточно широкие от 0,235 до 2,496.

Для сужения доверительных границ в 2 раза необходимо увеличение числа наблюдений примерно в 4 раза, следовательно, для получения статистически достоверных выводов о том, что ЛТ не меняет риск прогрессирования более, чем в 2 раза, необходимо при похожем исследуемом контингенте проводить исследование на группах больных от 1000 и более.

Также нами был проведен многофакторный анализ бессобытийной выживаемости (без рецидивов и прогрессирования) в общей группе пациентов.

На основании которого было получено, что наличие метастатического поражения регионарных лимфатиче-

Таблица 7

Статистическая достоверность связи частот рецидива ( $p_1$ ) и прогрессирования ( $p_2$ ) с проведением лучевой терапии под контролем различающихся характеристик в группах больных с лучевой терапией и без

Statistical significance of the association of recurrence ( $p_1$ ) and progression ( $p_2$ ) rates with radiation therapy under the control of different characteristics in groups of patients with and without radiation therapy

Контролирующая переменная	$p_1$	$p_2$
I ст. T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	0,409	0,343
II ст. T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	0,852	0,397
III ст. T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	0,833	0,741
IV ст. T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	0,892	0,572
Частичная регрессия опухоли после НАПХТ	-	0,962
Верхне-наружный квадрант	0,81	0,797
АПХТ	0,893	0,603
ТТ	0,91	0,59
Динамическое наблюдение	0,994	0,561
Лимфоваскулярная инвазия	-	0,328
Периваскулярная инвазия	-	0,594
Люминальный тип А	0,801	0,357
Люминальный тип В Her2/neu-негативный	0,851	0,548
Края резекции (опухолевый рост по краю)	0,931	0,706
Ki67	0,787	0,526
Число метастатических л/у	0,788	0,26

ских узлов ( $p=0,008$ ) и лимфоваскулярной инвазии ( $p=0,048$ ) коррелирует с ухудшением бессобытийной выживаемости и более худшим прогнозом.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ЛТ позитивно влияет на нивелирование неблагоприятных исходов в группе больных ранним РМЖ (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) после КсМЭ/ПкМЭ с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом с прогностически неблагоприятными факторами.

**Выводы**

1. Дополнительная ЛТ позволила получить в группе неблагоприятного прогноза те же результаты, что и в группе благоприятного прогноза.
2. Необходимо провести тщательный анализ на основе многоцентрового проспективного клинического исследования для возможности исключения ЛТ у больных ранним РМЖ.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). 2020: 252 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 g. (zabolevaemost' i smertnost'). 2020: 252 с. (In Russ.).]
2. Toth Bryant A. LP. Modified Skin Incisions for Mastectomy. Plastic and Reconstructive Surgery. Plast Reconstr Surg. 1991 Jun;87(6):1048-53
3. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, et al. Local Recurrence After Skin-Sparing Mastectomy : Tumor Biology or Surgical Conservatism ? Annals of surgical oncology. 10. 108-12.
4. Uriburu JL, Vuoto HD, Cogorno L, Isetta JA, Candas G, Imach GC, et al. Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: Case reports and review of the literature. Breast J. 2006;12(3):194–8.
5. Torresan RZ, Santos CC Dos, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol. 2005;12(12):1037–44.
6. Gomez C, Shah C, McCloskey S, Foster N, Vicini F. The Role of Radiation Therapy after Nipple-Sparing Mastectomy. Ann Surg Oncol 21, 2237–2244 (2014).
7. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol. 1999;6(6):609–13.

8. Marta GN, Poortmans P, Barros AC De, Filassi JR, Junior RF, Audisio RA, et al. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;
9. Agarwal S, Agarwal J. Radiation Delivery in Patients Undergoing Therapeutic Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):46-51.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2020.
11. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов (РООМ) по диагностике и лечению рака молочной железы. «Золотой стандарт диагностики и лечения РМЖ 2020». 2020: 151 с. [http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR\\_ROOM\\_2020.pdf](http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf) [Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshchestva onkomammologov (ROOM) po diagnostike i lecheniyu raka molochnoj zhelezy. «Zolotoj standart diagnostiki i lecheniya RMZH 2020». 2020: 151 s. (In Russ.).]
12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак молочной железы». 2020: 84 с. <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/API.ashx?op=GetClinrecPdf&id=379> [Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii «Rak molochnoj zhelezy». 2020: 84 s. (In Russ.).]
13. Новикова Д. С., Попкова Т. В., Герасимов А. Н., Волков А. В., Насонов Е. Л. Взаимосвязь кардиоваскулярных ФР с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012,8 (6):756-65. [Novikova D. S., Popkova T. V., Gerasimov A. N., Volkov A. V., Nasonov E. L. Vzaimosvyaz' kardiovaskulyarnyh FR s rigidnost'yu arterial'noj stenki u zhenshchin s vysokoj aktivnost'yu revmatoidnogo artrita. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2012,8 (6):756-65. (In Russ.).]

## REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). 2020; 252 p. (in Russian).
2. Toth Bryant A. LP. Modified Skin Incisions for Mastectomy. Plastic and Reconstructive Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Jun;87(6):1048-53
3. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, et al. Local Recurrence After Skin-Sparing Mastectomy : Tumor Biology or Surgical Conservatism ? *Annals of surgical oncology*. 10. 108-12.
4. Uriburu JL, Vuoto HD, Cogorno L, Isetta JA, Candas G, Imach GC, et al. Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: Case reports and review of the literature. *Breast J*. 2006;12(3):194–8.
5. Torresan RZ, Santos CC Dos, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1037–44.
6. Gomez C, Shah C, McCloskey S, Foster N, Vicini F. The Role of Radiation Therapy after Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 21, 2237–2244 (2014).
7. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(6):609–13.
8. Marta GN, Poortmans P, Barros AC De, Filassi JR, Junior RF, Audisio RA, et al. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;
9. Agarwal S, Agarwal J. Radiation Delivery in Patients Undergoing Therapeutic Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):46-51.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2020.
11. Clinical guidelines of the Russian Society of Mammologists (ROOM) for the diagnosis and treatment of breast cancer. "Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer 2020". 2020: 151 p. [http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR\\_ROOM\\_2020.pdf](http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf)
12. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Breast cancer". 2020: 84 p. <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/API.ashx?op=GetClinrecPdf&id=373>
13. Novikova D. S., Popkova T. V., Gerasimov A. N., Volkov A. V., Nasonov E. L. Relationship between cardiovascular risk factors and arterial wall stiffness in women with high activity of rheumatoid arthritis. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2012.8(6):756-65.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 11.04.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 11.04.2022. Accepted for publication: 11.05.2022