



## Безрецидивная выживаемость после органосохраняющей хирургии и комплексного лечения рака молочной железы

А.Д. Зикиряходжаев<sup>1,2</sup>, М.В. Ермошенкова<sup>2,3,✉</sup>, А.Р. Босиева<sup>1</sup>, Д.Ф. Омарова<sup>2</sup>,  
Н.Н. Волченко<sup>1</sup>, И.В. Решетов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
ул. Погодинская, д. 6, г. Москва, 119121, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1»  
Департамента здравоохранения г. Москвы  
ул. Бауманская, д. 17/1, г. Москва, 105005, Россия

### Аннотация

**Цель.** Определить частоту локальных рецидивов рака молочной железы (РМЖ) после выполнения органосохраняющих операций (ОСО) в процессе и после комплексного лечения, изучить факторы риска локального рецидива и выживаемость.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование 675 пациенток с РМЖ, которым выполнены ОСО с последующей дистанционной лучевой терапией. Изучена частота локального рецидива и факторы риска, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость. Рассчитаны: отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ), построены кривые Каплана – Мейера.

**Результаты.** Радикальные резекции (РР) выполнены 46,7%, онкопластические резекции (ОПР) – 53,3% пациенток. Преимущественным гистологическим типом в обеих группах был инвазивный рак без признаков специфичности: 76,9 и 84,1% – в группах ОПР и РР соответственно. Частота рака *in situ* была выше в группе ОПР: 14,7% против 3,3% в группе РР ( $p < 0,001$ ), метастазы в регионарных лимфатических узлах – чаще в группе РР: 34,3% против 20,3% в группе ОПР ( $p < 0,001$ ). По иммуногистохимическому типу и степени дифференцировки группы не различались. В течение 3 лет безрецидивная выживаемость составила 99,7% в обеих группах, 5 лет – 99,2% в группе ОПР и 99,7% в группе РР, 6 лет – 98,3 и 98,7% соответственно; значимых различий между группами не установлено. По частоте рецидивов в зависимости от ширины краев резекции от  $<1$  до  $\geq 10$  мм не установлено статистически значимых отличий. Риск рецидива был повышен при сохранном менструальном статусе (ОШ 20,05; 95% ДИ 2,52–159,33), Her2/пеп-позитивном (ОШ 5,11; 95% ДИ 1,04–25,09) и тройном негативном типах (ОШ 4,02; 95% ДИ 1,02–15,95), степени дифференцировки G3 (ОШ 5,58; 95% ДИ 1,59–19,64).

**Заключение.** ОСО характеризуются онкологической безопасностью: частота развития локального рецидива в течение 6 лет – 1,5%. К факторам риска рецидива относятся: активный менструальный статус, высокоагрессивные иммуногистохимические типы РМЖ и низкая степень дифференцировки.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; органосохраняющие операции; рецидивы; безрецидивная выживаемость; онкопластическая резекция

### Рубрики MeSH:

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ТЕРАПИЯ

МАСТЭКТОМИЯ – МЕТОДЫ

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ – МЕТОДЫ

РЕЦИДИВ

КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Для цитирования:** Зикиряходжаев А.Д., Ермощенко М.В., Босиева А.Р., Омарова Д.Ф., Волченко Н.Н., Решетов И.В. Безрецидивная выживаемость после органосохраняющей хирургии и комплексного лечения рака молочной железы. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 30–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.30-38>

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Ермощенко Мария Владимировна**, канд. мед. наук, заведующая I онкологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Адрес:** ул. Бауманская, д. 17/1, г. Москва, 105005, Россия

**Тел.:** +7 (926) 530-92-84

**E-mail:** maryerm@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Статья поступила в редакцию:** 21.12.2020

**Статья принята к печати:** 26.03.2021

**Дата публикации:** 29.04.2021

## Local-free recurrence survival after breast-conserving surgery and the breast cancer complex treatment

**Azizzhon D. Zikiryahodjaev<sup>1,2</sup>, Maria V. Ermoshchenkova<sup>2,3,✉</sup>, Alana R. Bosieva<sup>1</sup>, Janet F. Omarova<sup>2</sup>, Nadezhda N. Volchenko<sup>1</sup>, Igor V. Reshetov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI “NMITS radiology” of the Ministry of Health of Russia*

*6, Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia*

<sup>2</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

<sup>3</sup> *The First Moscow Clinical Hospital of Oncology of the Moscow Department of Health Care*  
*17/1, Baumanskaya str., Moscow, 105005, Russia*

### Abstract

**Aim.** To determine the frequency of local recurrence of breast cancer (BC) after performing breast-conserving surgery (BCS) during and after complex treatment, to study the risk factors for local recurrence and survival.

**Materials and methods.** A retrospective cohort study of 675 patients with breast cancer who underwent BCS followed by remote radiotherapy was conducted. The frequency of local relapse and risk factors were studied, 3- and 5-year local-free survival. The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated, and the Kaplan–Meyer curves were constructed.

**Results.** Radical breast resections (RBR) were performed in 46.7% of patients, and oncoplastic breast resections (OBS) in 53.3% of patients. The most common histological type in both groups was invasive cancer with no signs of specificity: 76.9% and 84.1% – in the OBS and RBR groups, respectively. The incidence of cancer *in situ* was higher in the OBS group: 14.7% vs. 3.3% in the RBR group ( $p < 0.001$ ), metastases in regional lymph nodes were more frequent in the RBR group: 34.3% against 20.3% in OBS ( $p < 0.001$ ). According to the immunohistochemical type and degree of differentiation, the groups did not differ. For 3 years, the relapse-free survival rate was 99.7% in both groups, and for 5 years – 99.2% in the OBS group and 99.7% in the RBR group, 6 years – 98.3% and 98.7%, respectively; no significant differences were found between the groups. There were no statistically significant differences in the frequency of relapses depending on the width of the resection edges from  $<1$  to  $\geq 10$  mm. The risk of relapse was increased with a preserved menstrual status (OR 20.05; 95% CI 2.52–159.33), Her2/neu–positive (OR 5.11; 95% CI 1.04–25.09) and triple-negative types (OR 4.02; 95% CI 1.02–15.95), the degree of differentiation of G3 (OR 5.58; 95% CI 1.59–19.64).

**Conclusion.** BCS is characterized by oncological safety; the rate of local relapse within 6 years is 1.5%. Risk factors for relapse include active menstrual status, highly aggressive immunohistochemical types of breast cancer, and low degree of differentiation.

**Keywords:** breast cancer; breast-conserving surgery; cancer recurrence; local-free recurrence survival; oncoplastic resection

**MeSH terms:**

BREAST NEOPLASMS – THERAPY

MASTECTOMY – METHODS

RADIOTHERAPY – METHODS

RECURRENCE

FOLLOW-UP STUDIES

**For citation:** Zikiryahodjaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Bosieva A.R., Omarova J.F., Volchenko N.N., Reshetov I.V. Local-free recurrence survival after breast-conserving surgery and the breast cancer complex treatment. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(1): 30–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.30-38>

**CONTACT INFORMATION:**

**Maria V. Ermoshchenkova**, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the first oncology surgery Department, City Clinical Oncological Hospital № 1 of the Moscow Health Department; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Address:** 17/1, Baumanskaya str., Moscow, 105005, Russia

**Tel.:** +7 (926) 530-92-84

**E-mail:** maryerm@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**The article received:** 21.12.2020

**The article approved for publication:** 26.03.2021

**Date of publication:** 29.04.2021

**Список сокращений:**

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИГХ – иммуногистохимия

НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

ОПР – онкопластическая резекция

ОСО – органосохраняющие операции

ОШ – отношение шансов

РМЖ – рак молочной железы

РМЭ – радикальная мастэктомия

РР – радикальная резекция

Органосохраняющие операции (ОСО) с последующей лучевой терапией при раке молочной железы (РМЖ) являются хорошо изученным методом лечения. Показано, что адекватный локальный контроль достижения чистоты краев резекции позволяет получить значительное преимущество перед радикальными мастэктомиями по безрецидивной выживаемости [1–3]. Современные методики ОСО направлены на обеспечение равновесия между полным удалением опухолевого узла и предупреждением избыточного удаления ткани молочной железы, что позволяет получить наилучшие эстетические результаты [1–3]. В числе факторов риска, влияющих на частоту рецидива после ОСО, ширина краев резекции. Согласно существующему консенсусу, риск рецидива повышается при положительных краях резекции – обнаружении в них опухолевых клеток [3].

Исследования, которые отражают отсутствие статистически значимой разницы (в 5-летней безрецидивной и общей выживаемости) между ОСО с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и радикальной мастэктомией (РМЭ) были проведены десятилетия назад. Результаты исследований

сыграли решающую роль в изменении парадигмы хирургического лечения РМЖ [4–6]. За последние годы опубликовано несколько ретроспективных исследований, в которых отмечено преимущество ОСО перед РМЭ по общей выживаемости [7–9]. В других исследованиях на группе молодых женщин с тройным негативным типом рака продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы в безрецидивной и общей выживаемости при выполнении ОСО и РМЭ [10, 11].

По данным отдельных авторов частота рецидива выше при ОСО по сравнению с РМЭ, особенно при тройном негативном и Her2/neu-позитивном типах РМЖ [12, 13], однако противоположные данные получены Zumsteg et al. [10].

Частота рецидива после ОСО по данным зарубежных авторов составляет от 2 до 17% [11]. Согласно Европейским рекомендациям, допустимая частота рецидива через год после ОСО не должна превышать 0,5% [14].

Согласно проведенному метаанализу Nehmat Houssami et al., которое включало 33 исследования (28 162 пациентки с РМЖ, из них 1506 – с рецидивом), негативные края резекции снижают

вероятность развития рецидивирования, однако увеличение ширины краев резекции не ассоциировано с дальнейшим улучшением безрецидивной и общей выживаемости [15].

S. Darby et al. представили данные метаанализа, согласно которым проведение ДЛТ снижает риск рецидива в течение 10 лет с 35 до 19,3%, риск смерти от РМЖ с 25,2 до 21,4%. Таким образом, проведение ДЛТ после ОСО снижает риск рецидива почти в два раза, а риск умереть от РМЖ примерно на одну шестую [16].

**Цель исследования:** определить частоту локальных рецидивов РМЖ после выполнения ОСО в процессе и после комплексного лечения, изучить факторы риска локального рецидива и выживаемость.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование пациенток с РМЖ, которым выполнены ОСО, в том числе после неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Все пациентки находились под наблюдением с 01.01.2013 по 31.12.2018 в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Исследование одобрено локальным комитетом по этике № 447 от 29.11.2019 ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Критерии включения и невключения представлены на рисунке 1.

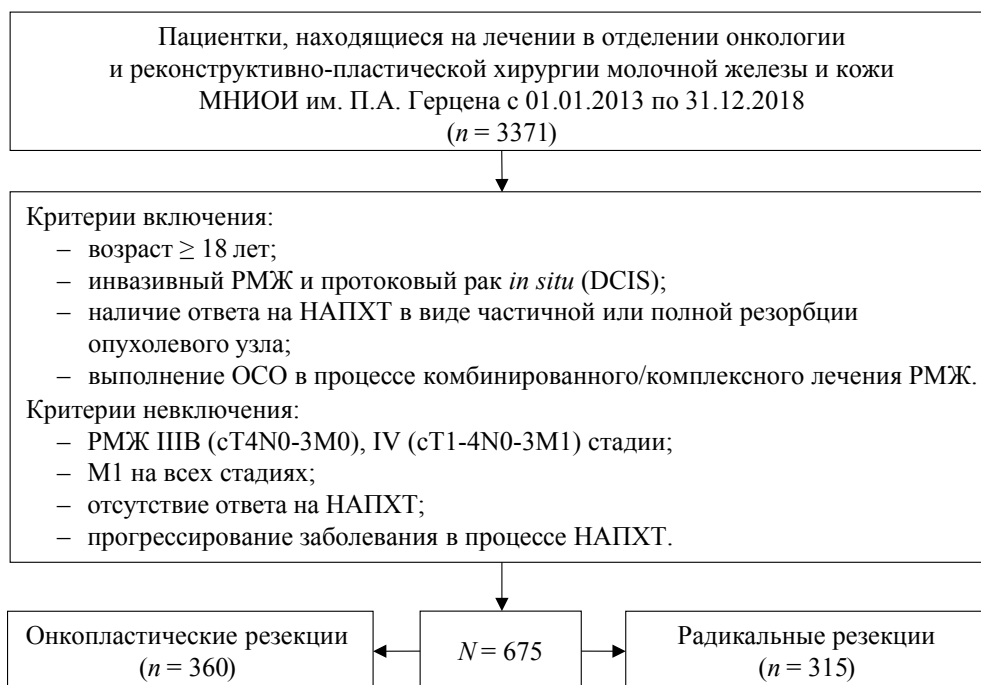
Из 3371 пациентки с РМЖ критериям включения / невключения соответствовали 675, средний возраст составил  $53,9 \pm 10,3$  года.

Стадирование РМЖ осуществляли по 8-й классификации TNM, предложенной Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [12]. Степень дифференцировки РМЖ (G) оценивалась согласно классификации опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) 2012 года [13].

Всем пациенткам после ОСО проведена ДЛТ на область сформированной молочной железы, разовая очаговая доза составила 2,5 Гр, суммарная очаговая доза – 45–50 Гр. Некоторым пациенткам на дооперационном этапе проведена НАПХТ, по показаниям таргетная терапия.

В исследовании оценивали частоту локального рецидива РМЖ – развитие рака в области послеоперационного рубца или оставшейся части молочной железы, регионарных зонах через год после комбинированного/комплексного лечения. Диагноз РМЖ и локального/регионарного рецидива устанавливали на основании клинико-инструментальных методов исследования и морфологической верификации.

Также оценены 3-, 5-летняя безрецидивная выживаемость и факторы риска, влияющие на развитие локального рецидива: вариант ОСО, возраст, менструальный статус, иммуногистохимический (ИГХ) тип, степень дифференцировки (G), гистологический тип опухоли, наличие метастатического поражения



**РИС. 1.** Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

**FIG. 1.** Flowchart of patient inclusion in the study.

регионарных лимфатических узлов, ширина краев резекции.

### Статистический анализ

Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью медианы и межквартильного размаха (25–75%-го процентилей) для переменных с ненормальным распределением и с помощью средних значений и стандартных отклонений для нормально распределенных признаков.

Нормальность распределения оценивалась критерием Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова.

Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Стьюдента, критерий  $\chi$ -квадрат.

Оценку выживаемости в группах осуществляли с помощью кривых Каплана – Мейера.

Для факторов риска рассчитаны: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Принятый уровень значимости  $p < 0,05$ .

Статистический анализ результатов проводили с применением программ IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 675 пациенток, включенных в исследование, радикальные резекции (РР) выполнены 315 (46,7%), онкопластические резекции (ОПР) – 360 (53,3%) пациенткам.

Из всех пациенток с ОПР методика T-invers на нижней glandулярной ножке использована у 101 (28,1%), модифицированная методика E. Hall-Findlay на верхней-медиальной glandулярной ножке – у 48 (13,3%), методика Round-block – у 37 (10,3%), BSW-методика – у 33 (9,2%), методика T-invers на верхней glandулярной ножке – у 32 (8,9%), методика Batwing – у 23 (6,4%) пациенток. Остальным 109 (30,3%) пациенткам ОПР выполняли по другим методикам.

Средний возраст пациенток в группе РР был статистически значимо выше, чем в группе ОПР: 54,7 и 53,1 года соответственно,  $p = 0,043$ . Активный менструальный статус был сохранен примерно у 1/3 женщин в обеих группах (табл. 1).

Среди всех пациенток наиболее частым ИГХ-типом был люминальный тип А и люминальный тип В, Her2/neu-негативный, что свидетельствует о преимущественном выполнении ОСО при прогностически благоприятных ИГХ-типах РМЖ.

У пациенток в группе РР, по сравнению с группой ОСО, статистически значимо чаще встречался люминальный тип А и реже люминальный тип В, Her2/neu-позитивный и тройной негативный типы.

По степени дифференцировки различий между группами РР и ОПР не установлено: у большинства (73,9–77,8%) пациенток степень дифференцировки соответствовала G2.

Распределение по стадиям различалось в исследованных группах: в группе ОПР почти у половины пациенток диагностирована стадия II, у 37,5% – стадия I. В группе РР стадия I наблюдалась чаще – у 61,9% пациенток, стадии II и III реже, чем в группе ОПР.

Преимущественным гистологическим типом РМЖ в обеих группах был инвазивный рак без признаков специфичности: 76,9% – в группе ОПР, 84,1% – в группе РР, различия между группами статистически значимы. Частота рака *in situ* была выше в группе ОПР, по частоте долькового и комбинированного рака различий между группами не установлено.

Метастазы в регионарных лимфатических узлах диагностированы статистически значимо чаще в группе РР.

НАПХТ была проведена 100 пациенткам с ПА–ПИС стадиями (исключена ПИВ стадия), статистически значимо чаще в группе ОПР. По частоте полного ответа на НАПХТ различий между группами не установлено: достигнут у 18% в группе ОПР и у 27% в группе РР.

Наиболее часто проводимыми схемами НАПХТ были: 4АС + 4Т (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла), которую получили 64% пациенток, и схема 4АС + 12Р (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 недели, 4 цикла + паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 недели; общая длительность введения трастузумаба 12 мес.), которую получили 23% пациенток.

### Ширина краев резекции

Из всех включенных в исследование пациенток ширина краев резекции  $R \leq 1$  мм выявлена в 15,7% случаев, 2–5 мм – в 40,2%, 6–10 мм – в 19,4%, >10 мм – в 24,7% случаев соответственно.

У пациенток с локальным рецидивом ширина края  $\leq 1$  мм выявлена в группе РР у одной женщины; 2–5 мм – у 3-х в группе ОПР и у 2-х – в группе РР, от 6 до 10 мм – у одной как в группе ОПР, так и в группе РР, более 10 мм у двух пациенток в группе ОПР. При сравнении внутри групп ОПР и РР пациенток с рецидивом и без не установлено статистически значимых отличий по частоте рецидивов при различной ширине краев резекции (табл. 2).

### 3-, 5-летняя безрецидивная выживаемость

В течение 3 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 99,7% в обеих группах, в течение 5 лет – 99,2% в группе ОПР и 99,7% в группе РР, в течение 6 лет – 98,3% и 98,7% соответственно;



**Таблица 1. Характеристики пациенток в группах с онкопластическими и радикальными резекциями**  
**Table 1. The characteristics of patients in groups with oncoplastic and radical breast resections**

Параметр / Parameter	Онкопластические резекции / Oncoplastic resections	Радикальные резекции / Radical resections	Значение <i>p</i> / <i>p</i> value
	( <i>n</i> = 360)	( <i>n</i> = 315)	
Возраст, годы / Age, years	53,1 ± 9,9	54,7 ± 10,7	0,043
Активный менструальный статус / Active menstrual status	118 (32,8)	97 (30,8)	n.s.
Иммуногистохимический тип опухоли / Immunohistochemical tumour type			
люминальный тип А / luminal type A	129 (35,8)	167 (53)	<0,001
люминальный тип В / luminal type B, Her2/neu-негативный / Her2/neu-negative	99 (27,5)	87 (27,6)	n.s.
люминальный тип В / luminal type B, Her2/neu-позитивный / Her2/neu-positive	60 (16,7)	33 (10,5)	0,027
Her2/neu-позитивный тип / Her2/neu -positive type	21 (5,8)	12 (3,8)	n.s.
тройной негативный тип / triple-negative type	51 (14,2)	16 (5,1)	<0,001
Степень дифференцировки / Degree of differentiation			
G1	33 (9,2)	25 (7,9)	n.s.
G2	266 (73,9)	245 (77,8)	n.s.
G3	61 (16,9)	45 (14,3)	n.s.
Стадия / Stage			
I	135 (37,5)	195 (61,9)	<0,001
II	179 (49,7)	95 (30,2)	<0,001
III	46 (12,8)	25 (7,9)	0,041
Гистологический тип / Histological type			
неспецифический / nonspecific	277 (76,9)	265 (84,1)	0,025
дольковый / lobular	20 (5,6)	28 (8,9)	n.s.
комбинированный / mixed	10 (2,8)	15 (4,7)	n.s.
<i>in situ</i>	53 (14,7)	7 (2,2)	<0,001
Метаастазы в регионарных лимфатических узлах / Regional lymph node metastases	73 (20,3)	108 (34,3)	<0,001
НАПХТ/ neoadjuvant chemotherapy ( <i>n</i> = 100)	71 (19,7)	29 (9,2)	<0,001
Полный ответ на НАПХТ / Full response for neoadjuvant chemotherapy (от числа получивших НАПХТ / on the number received)	13 (18)	8 (27)	n.s.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли, *n* (%), если не указано иначе; n.s. – non significant (не значимо).

Note: data presented as *n* (%) unless otherwise indicated; n.s. – non significant.

**Таблица 2. Частота локального рецидива в зависимости от ширины краев резекции**  
**Table 2. The frequency of local recurrence depending on the width of the resection edges**

Параметр / Parameter	Онкопластические резекции / Oncoplastic resections			Радикальные резекции / Radical resections		
	(n = 360)			(n = 315)		
ширина краев резекции, мм / the width of the resection edges, mm	без рецидива / no relapse (n = 354)	рецидив / relapse (n = 6)	значение <i>p</i> / <i>p</i> value	без рецидива / no relapse (n = 311)	рецидив / relapse (n = 4)	значение <i>p</i> / <i>p</i> value
≤1	51	0	n.s.	54	1	n.s.
2–5	126	3	n.s.	140	2	n.s.
6–10	54	1	n.s.	75	1	n.s.
>10	123	2	n.s.	42	0	n.s.

Примечание / Note: n.s. – non significant (не значимо).

значимых различий между группами не установлено.

#### Факторы риска

Общее число пациенток с локальным рецидивом за 72 мес. наблюдения составило 10 (1,5%)

от всех включенных в исследование. Стадия I установлена у 3, стадия II – у 5, стадия III – у 2 пациенток с рецидивом. Гистологический вариант во всех 10 случаях был представлен инфильтративным типом РМЖ без признаков специфичности.

Распределение пациенток с локальным рецидивом по ИГХ-типу было следующим: люминальный тип А – у 2, люминальный тип В, Her2/neu-позитивный – у 3, Her2/neu-позитивный тип – у 2, тройной негативный тип – у 3. Распределение по степени дифференцировки: G1 – у одной, G2 – у 4, G3 – у 5 пациенток.

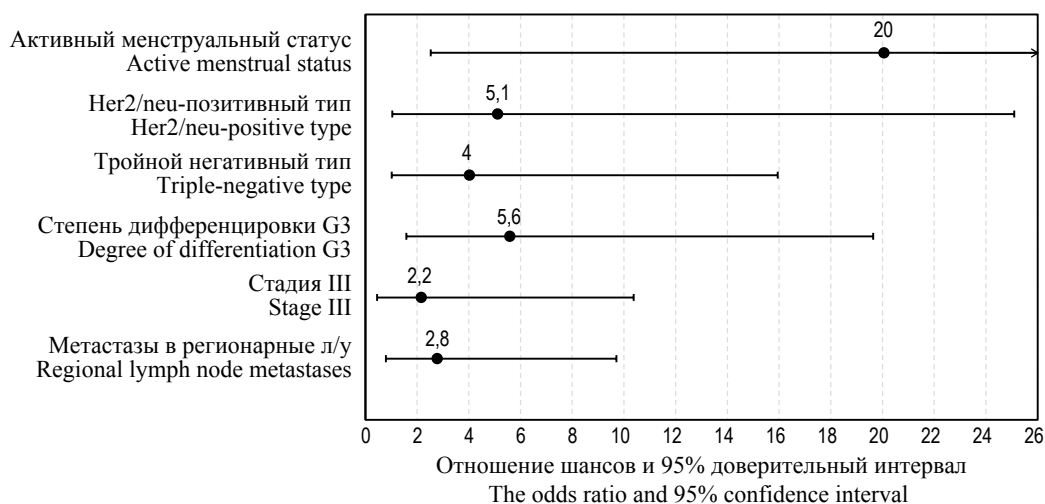
Среди изученных факторов риска установлено, что риск рецидива был повышен при сохранном менструальном статусе (ОШ 20,05; 95% ДИ 2,52–159,33), Her2/neu-позитивном (ОШ 5,11; 95% ДИ 1,04–25,09) и тройном негативном типах (ОШ 4,02; 95% ДИ 1,02–15,95), степени дифференцировки G3 (ОШ 5,58; 95% ДИ 1,59–19,64) (рис. 3).

В случае выявления рецидива дальнейшая тактика была следующей – в 8 случаях выполнена мастэктомия, в 1 случае – радикальная кожносохранная мастэктомия, в 1 – повторная резекция молочной железы. Регионарные рецидивы не были выявлены ни в одном случае.

## ОБСУЖДЕНИЕ

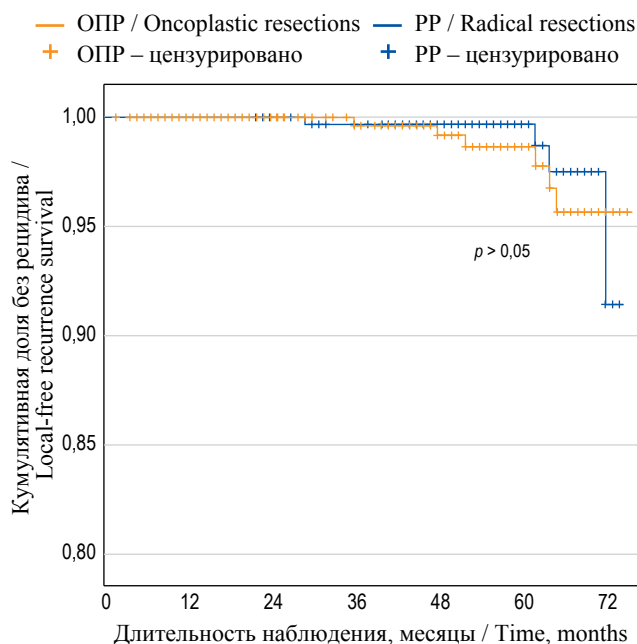
Результаты исследования продемонстрировали онкологическую безопасность ОСО, в том числе после НАПХТ с последующей ДЛТ. Стандартный подход «отсутствия опухолевых клеток» в краях резекции продемонстрировал высокий процент 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости, частота развития рецидива в течение 6 лет составила 1,5 %.

Полученные нами данные подтверждают проведенные ранее исследования. Так, согласно систематическому обзору и метаанализу Е.С. Yiannakourou и соавт. [17], в который включено 2830 случаев первичного РМЖ, где на первом этапе выполнены ОПП, частота положительных краев резекции R1 варьировала от 0 до 36%, поэтому частота рецидива составила 10,8%, так как чем выше процент пациенток с R1, тем выше частота рецидивов в исследуемой группе. Средний период наблюдения составил 60 месяцев.



**РИС. 3.** Отношение шансов и 95% доверительный интервал для изученных факторов риска.

**FIG. 3.** The odds ratio and 95% confidence interval for the studied risk factors.



**РИС. 2.** Безрецидивная выживаемость, оцененная по методу Каплана – Мейера.

**FIG. 2.** Local-free survival, estimated by the Kaplan–Mayer method.

Отдаленное метастазирование обнаружено в 18,9% случаев.

L. De La Cruz и соавт. в 2016 году [18] представили данные систематического обзора, в который были включены результаты 474 исследований (общее число пациенток с РМЖ 6011). Средний период наблюдения – 50,5 месяца. Общая и безрецидивная выживаемость составили 95 и 90% соответственно. Частота рецидивов оказалась меньше, чем в исследовании Yiannakourou и соавт., – 3,2%, однако выше, чем в представленной нами работе, так как положительные края резекции были диагностированы

в 9,8%. Однако авторами отмечена онкологическая безопасность ОСО и ОПР у пациенток с Т1 и Т2.

Лучевая терапия является стандартным видом лечения для всех пациенток после органосохраняющего хирургического лечения. Анализ результатов лечения без радиотерапии представлен в 2019 г. авторами канадского исследования К. Guidolin и соавт. [19], в котором были изучены общая и безрецидивная выживаемость у пациенток с РМЖ после РМЭ и ОСО без последующего проведения ДЛТ. Общее число пациенток с РМЖ, вошедших в исследование, составило 26 279. Коэффициенты риска для различных исходов были значительно выше для пациенток, которым не проводили ДЛТ, по сравнению с получившими ДЛТ: частота развития рецидивирования или летальные исходы составили 2,49% (95% ДИ: 2,25–2,75), рецидивы – 2,33% (95% ДИ: 1,91–2,84) и летальные исходы – 2,28% (95% ДИ: 2,03–2,56).

### ВКЛАД АВТОРОВ

А.Д. Зирияходжаев, М.В. Ермошченкова, Н.Н. Волченко и И.В. Решетов внесли основной вклад в разработку концепции статьи и дизайна исследования. А.Р. Босиева, М.В. Ермошченкова, Д.Ф. Омарова участвовали в сборе данных и подготовке материалов для публикации, провели статистический анализ. А.Д. Зирияходжаев, М.В. Ермошченкова, А.Р. Босиева внесли существенный вклад в написание статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Guidolin R., Lock M., Vogt R., et al. Recurrence and mortality after breast-conserving surgery without radiation. *Curr Oncol.* 2019; 26(6): 380–388. <https://doi.org/10.3747/co.26.5225> PMID: 31896936
- 2 Walstra C.J.E.F., Schipper R.J., Poodt I.G.M., et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(8): 1317–1327. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.008> PMID: 30795956
- 3 Ozkaya Akagunduz O., Ergen A., Erpolat P., et al. Local recurrence outcomes after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast and a comparison with ECOG E5194 study. *Breast.* 2018; 42: 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.094> PMID: 30121548
- 4 Dahn H., Wilke D., Walsh G., et al. Radiation and/or endocrine therapy? Recurrence and survival outcomes in women over 70 with early breast cancer after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(2): 411–420. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05691-6> PMID: 32441018
- 5 Choi J., Laws A., Hu J., et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Nov; 25(12): 3541–3547. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6702-4> PMID: 30128902
- 6 Sellam Y., Shahadi I.D., Gelernter I., et al. Local recurrence of breast cancer: Salvage lumpectomy as an option for local treatment. *Breast J.* 2019 Jul; 25(4): 619–624. <https://doi.org/10.1111/tbj.13290> PMID: 31087430
- 7 Valachis A., Mamounas E.P., Mittendorf E.A., et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual

Авторы подчеркнули, что проведение ДЛТ в адьювантном режиме способствует повышению безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с ранним РМЖ.

К ограничениям представленного исследования относится сплошной характер набора пациентов и отсутствие рандомизации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безрецидивная выживаемость в течение 3 лет составила 99,7% в обеих группах, в течение 5 лет – 99,2% в группе ОПР и 99,7% в группе РР; значимых различий между группами не установлено. Установлены факторы риска рецидива: активный менструальный статус, высокоагрессивные ИГХ-типы РМЖ, низкая степень дифференцировки (G3). Установлено отсутствие влияния ширины краев резекции на риск локального рецидива.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Azizzhon D. Zikiryahodjaev, Maria V. Ermoshchenkova, Nadezhda N. Volchenko, and Igor V. Reshetov made a major contribution to the development of the concept of the article and the design of the study. Maria V. Ermoshchenkova, Alana R. Bosieva, and Janet F. Omarova, participated in the collection and interpretation of the data, conducted a statistical analysis of the data. Azizzhon D. Zikiryahodjaev, Maria V. Ermoshchenkova, and Alana R. Bosieva, made a significant contribution to the writing of the article. All authors approved the final version of the publication.

- patient meta-analysis. *Cancer.* 2018 Jul 15; 124(14): 2923–2930. <https://doi.org/10.1002/cncr.31518> PMID: 29723396
- 8 Cambra M.J., Moreno F., Sanz X., et al. Role of boost radiotherapy for local control of pure ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery: a multicenter, retrospective study of 622 patients. *Clin Transl Oncol.* 2020 May; 22(5): 670–680. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02168-x> PMID: 31264148
- 9 Fitzal F., Filipits M., Fesl C., et al. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2-disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br J Surg.* 2021 Apr 5; 108(3): 308–314. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa089> PMID: 33608712
- 10 Zumsteg Z.S., Morrow M., Arnold B., et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct; 20(11): 3469–3476. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3011-9> PMID: 23686101
- 11 Smányó V., Mészáros N., Újhelyi M., et al. Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. *Brachytherapy.* 2019 May-Jun; 18(3): 411–419. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.02.004> PMID: 30890318
- 12 Tan P.H., Ellis I., Allison K., et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020 Aug; 77(2): 181–185. <https://doi.org/10.1111/his.14091> PMID: 32056259
- 13 Park S., Ahn S.D., Choi E.K., Kim S.S. The effect of escalating the boost dose for patients with involved resection margin after breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Mar; 48(3): 272–277. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy002> PMID: 29385496




- 14 Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26(5): v8–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298> PMID: 26314782
- 15 Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L., Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014 Mar; 21(3): 717–730. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3480-5> PMID: 24473640
- 16 Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar; 67(2): 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388> PMID: 28094848
- 17 Yiannakopoulou E.C., Mathelin C. Oncoplastic breast conserving surgery and oncological outcome: Systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2016 May; 42(5): 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.002> PMID: 26922045
- 18 De La Cruz L., Blankenship S.A., Chatterjee A., et al. Outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer patients: A systematic literature review. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct; 23(10): 3247–3258. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5313-1> PMID: 27357177
- 19 Guidolin K., Lock M., Vogt K., et al. Recurrence and mortality after breast-conserving surgery without radiation. *Curr Oncol.* 2019 Dec; 26(6): 380–388. <https://doi.org/10.3747/co.26.5225> PMID: 31896936

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович**, д-р мед. наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

**Ермошченкова Мария Владимировна** , канд. мед. наук, заведующая I онкологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4178-9592>

**Босиева Алана Руслановна**, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0993-8866>

**Омарова Джанет Фридовна**, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>

**Волченко Надежда Николаевна**, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.


ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

**Решетов Игорь Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НОКЦ пластической хирургии, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Azizzhon D. Zikiryahodjaev**, Dr of Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI «NMITs radiology» of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

**Maria V. Ermoshchenkova** , Cand. of Sci. (Medicine), Head of the First Oncology Surgery Department, City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Health Department; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4178-9592>

**Alana R. Bosieva**, postgraduate student, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI “NMITs radiology” of the Ministry of Health of Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0993-8866>

**Janet F. Omarova**, postgraduate student, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>

**Nadezhda N. Volchenko**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Oncomorphology Department, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI “NMITs radiology” of the Ministry of Health of Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

**Igor V. Reshetov**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Director of the Scientific and Educational Clinical Center for Plastic Surgery, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author