

Для цитирования: Великая В.В., Старцева Ж.А., Бабышкина Н.Н., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Дифференцированный подход к назначению адъювантной нейтронной терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы с учетом значимых факторов прогноза. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-94-100

For citation: Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Babyskhina N.N., Goldberg V.E., Popova N.O. Differentiated approach to adjuvant neutron therapy in patients with locally advanced breast cancer, taking into account significant prognostic factors. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-94-100

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АДЪЮВАНТНОЙ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ЗНАЧИМЫХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

В.В. Великая, Ж.А. Старцева, Н.Н. Бабышкина, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.  
E-mail: viktorija.v.v@inbox.ru

### Аннотация

**Цель исследования** – оценить риск развития местного рецидива у больных местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ) с учетом неблагоприятных факторов прогноза и определить показания к адъювантной нейтронной терапии. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов комплексного лечения 155 больных местнораспространенным РМЖ Т2–4N0–3M0, включающего адъювантную лучевую терапию различными видами ионизирующего излучения на мягкие ткани передней грудной стенки (область послеоперационного рубца). Основная группа (n=89) – нейтронная терапия, группа сравнения (n=66) – дистанционная лучевая (фотонная) терапия. Изучены основные клинико-морфологические факторы прогноза: возраст, состояние менструальной функции, исходная распространенность опухолевого процесса (размер первичной опухоли, инвазия лимфатических сосудов, прорастание в дерму, мультицентричный рост), степень злокачественности, наличие/отсутствие отечно-инфильтративной формы опухоли, рецепторный статус (РП, РЭ, Her2-neu), Ki67. На основании выполненного исследования проведен логистический регрессионный анализ. **Результаты.** Создана вероятностная математическая модель, позволяющая прогнозировать в послеоперационном периоде развитие местного рецидива. Построенная модель высокоинформативна ( $\chi^2=43,7$ ;  $p<0,001$ ). Чувствительность модели составила 87,1 %, специфичность – 85,7 %, диагностическая точность – 86,4 %. Представлен клинический пример с предполагаемой вероятностью развития местного рецидива РМЖ 99 %. Проведенная у данной больной адъювантная нейтронная терапия позволила избежать рецидива заболевания, который мог бы развиваться, учитывая неблагоприятный прогноз. При динамическом наблюдении в течение 5 лет после лечения, включающего нейтронную терапию на область послеоперационного рубца, признаков местного рецидива РМЖ не выявлено. **Заключение.** На основании полученных данных разработаны показания к адъювантной нейтронной терапии: РМЖ IIIВ-С стадии, прорастание опухоли в дерму, ангиолимфатическая инвазия, 3-я степень злокачественности, трипленегативный подтип опухоли и подтип с гиперэкспрессией Her2-neu.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лучевая терапия, нейтронная терапия, неблагоприятные факторы прогноза, местный рецидив.

## DIFFERENTIATED APPROACH TO ADJUVANT NEUTRON THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER, TAKING INTO ACCOUNT SIGNIFICANT PROGNOSTIC FACTORS

V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva, N.N. Babyshkina, V.E. Goldberg, N.O. Popova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: viktorina.v.v@inbox.ru

### Abstract

**The purpose of the study** was to assess the risk of developing local recurrence in patients with locally advanced breast cancer, taking into account unfavorable prognostic factors, and to determine the indications for adjuvant neutron therapy. **Material and Methods.** The treatment outcomes in 155 patients with stage T2–4N0–3M0 locally advanced breast cancer were analyzed. The patients received adjuvant radiation therapy delivered to soft tissues of the anterior chest wall (the area of the postoperative scar). The study group (n=89) received neutron therapy, and the control group received photon therapy. The main clinical and morphological prognostic factors: age, menstrual function, size of the primary tumor, invasion of the lymphatic vessels, tumor invasion into the dermis, multicentric tumor growth, tumor grade, presence of absence of edematous-infiltrative form of the tumor, receptor status (RP, RE, Her2-neu), and Ki67 were studied in all patients with locally advanced breast cancer. **Results.** A probabilistic mathematical model that made it possible to predict the development of local recurrence in the postoperative period was created. The model was highly informative ( $\chi^2=43.7$ ;  $p<0.001$ ). The sensitivity of the model was 87.1 %, the specificity was 85.7 %, and the diagnostic accuracy was 86.4 %. We present a clinical case with an estimated risk of developing local recurrence of breast cancer of 99 %. A patient received adjuvant neutron therapy, which made it possible to avoid the development of recurrence. At 5 years of follow-up after combined treatment modality including neutron therapy to the postoperative scar area, no evidence of local recurrence was found. **Conclusion.** Based on the data obtained, the approach to indications for adjuvant neutron therapy, namely: stage III B-C breast cancer, tumor invasion into the dermis, angiolymphatic invasion, grade 3 tumor, triple-negative tumor subtype and overexpression Her2-neu subtype.

**Key words:** breast cancer, radiation therapy, neutron therapy, unfavorable prognostic factors, local recurrence.

### Введение

Ежегодно в мире более чем у 2 млн женщин выявляется рак молочной железы (РМЖ), что составляет 10–18 % в структуре всех злокачественных новообразований [1]. В России среди онкологической заболеваемости у женщин РМЖ занимает 1-е место (20,5 %), при этом частота местнораспространенных форм достигает 20,2 % [2].

Склонность местнораспространенного рака молочной железы (МР РМЖ) к быстрому местному рецидивированию требует тщательного подхода к лечению с учетом неблагоприятных факторов прогноза [3]. Значимыми критериями прогноза местного рецидива РМЖ являются исходная распространенность и клиничко-морфологическая характеристика опухоли, наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов после радикальной мастэктомии (РМЭ), объем адъювантного лечения, возраст больных, состояние менструально-овариальной функции и др. [4–7]. По данным зарубежных исследователей [8], значительный риск рецидива РМЖ выявлен при наличии лимфоваскулярной инвазии и негативного статуса

экспрессии рецепторов эстрогенов. Послеоперационная лучевая терапия у таких больных снижала частоту местных рецидивов с 40 до 12,5 %.

Риск местного рецидива зависит от гистогенетического типа РМЖ. Наибольшее число рецидивов после радикальной мастэктомии наблюдается при Her2-сверхэкспрессирующем (5 %), при трижды негативном (1,7–2 %) и «люминальном В (Her2+)» (1,8–2 %) подтипах РМЖ. Люминальный А тип связывают с низкой частотой развития рецидивов [9–11].

В достижении высоких показателей безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ большая роль отводится адъювантной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [12, 13]. Однако проведение лучевой (фотонной, электронной) терапии в лечении первичного РМЖ не исключает возникновения местных рецидивов, которые часто характеризуются радиорезистентностью, что создает определенные трудности. Одним из возможных путей преодоления радиорезистентности опухоли является применение нейтронной терапии. Как нами было показано, при проведении

в комплексном лечении адъювантной нейтронной терапии у больных МР РМЖ получены лучшие результаты по восьмилетней безрецидивной выживаемости (94,3 %) по сравнению с адъювантной электронной терапией (81,4 %) ( $p=0,055$ ) [14]. Учет неблагоприятных факторов прогноза местного рецидива РМЖ позволит персонифицировать тактику лечения больных путем определения показаний к адъювантной лучевой терапии тем или иным видом ионизирующего излучения.

**Цель исследования** – оценить риск местного рецидива у больных местнораспространенным РМЖ с учетом неблагоприятных факторов прогноза и определить показания к адъювантной нейтронной терапии.

### Материал и методы

В исследование включено 155 больных первичным местнораспространенным раком молочной железы T2–4N0–3M0 в возрасте от 24 до 70 лет, получавших комплексное лечение, включающее нео- и адъювантную химиотерапию, радикальную мастэктомию, таргетную терапию (по показаниям), гормонотерапию (по показаниям) и адъювантную лучевую терапию различными видами ионизирующего излучения, которые вошли в 2 группы:

– основная группа ( $n=89$ ): адъювантная нейтронная терапия на мягкие ткани передней грудной стенки (область послеоперационного рубца), разовая очаговая доза (РОД) 1,4–1,8 Гр, 3–4 сеанса, СОД 16,7–32 изоГр;

– группа сравнения ( $n=66$ ): адъювантная ДЛТ (фотонная терапия) на область передней грудной стенки, РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр.

Пациентки обеих групп получали ДЛТ на зоны регионарного лимфооттока, РОД 2,0–2,5 Гр, СОД 40–44 изоГр. У всех больных МР РМЖ изучены основные клиничко-морфологические факторы прогноза: возраст, состояние менструальной функции, исходная распространенность опухолевого процесса (размер первичной опухоли, инвазия лимфатических сосудов, прорастание в дерму, мультицентричный рост), степень злокачественности, наличие/отсутствие отечно-инфильтративной формы опухоли, рецепторный статус (РП, РЭ, Her2-neu), Ki67.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288), на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA). Применялся точный двусторонний критерий Фишера и логистический регрессионный анализ. Обсуждались результаты с достоверностью различий при  $p<0,05$ .

### Результаты

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что после адъювантной нейтронной терапии на область передней грудной стенки местные рецидивы наблюдались у 5 (5,62 %) из 89 больных МР РМЖ. В сроки наблюдения от 9 до 12 мес – у 1 (1,12 %) больной, на втором году наблюдения – у 2 (2,25 %) больных и по одному случаю – на пятом (1,12 %) и шестом году наблюдения (1,12 %).

В группе сравнения после ДЛТ фотонным излучением местные рецидивы возникли у 21 (31,81 %) из 66 больных МР РМЖ. На первом году наблюдения – у 5 (7,57 %), на втором году – у 11 (16,67 %), на третьем – у 4 (6,06 %) больных и в одном случае (1,51 %) – на пятом году наблюдения.

Проанализирована частота местных рецидивов у больных МР РМЖ в зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза и вида лучевой терапии (табл. 1). Одним из важных факторов, влияющих на течение и исход заболевания, является возраст и связанная с ним менструальная функция больных. Чаще всего местные рецидивы РМЖ выявлялись в возрасте старше 50 лет, в состоянии менопаузы: в группе с адъювантной ДЛТ – у 17 (25,75 %) больных, в группе с адъювантной нейтронной терапией – у 3 (3,37 %) пациенток ( $p<0,05$ ). Рак молочной железы IIIВ и IIIС стадии явился причиной развития местных рецидивов у 4 (4,49 %) больных после адъювантной нейтронной терапии и у 21 (31,81 %) после ДЛТ. Следует отметить, что при стадиях опухолевого процесса T4N2M0 и T4N3M0 частота местных рецидивов РМЖ после адъювантной нейтронной терапии была значимо ниже (по 1,12 % случаев) по сравнению с адъювантной ДЛТ (7,57 и 13,63 % соответственно) ( $p<0,05$ ). При наличии вторичной отечно-инфильтративной формы заболевания местный рецидив диагностирован у 3 (3,37 %) больных – после нейтронной терапии и у 11 (16,67 %) пациенток – после ДЛТ ( $p<0,05$ ).

Наряду с клиническими факторами прогноза оценивались морфологические критерии (табл. 1). Наиболее часто местные рецидивы РМЖ наблюдались при инфильтративно-протоковом раке: после нейтронной терапии – у 4 (4,49 %), после ДЛТ – у 18 (27,27 %) больных ( $p<0,05$ ). Также значимо чаще местные рецидивы отмечались в группе с адъювантной ДЛТ – в 13 (19,69 %) случаях по сравнению с адъювантной нейтронной терапией – 1 (1,12 %) при Grade 3 ( $p<0,05$ ). При наличии таких факторов прогноза, как прорастание опухоли в дерму и ангиолимфатическая инвазия, также были получены значимо худшие показатели по частоте местных рецидивов РМЖ в группе ДЛТ – 8 (12,12 %) и 10 (15,15 %) случаев по сравнению с группой нейтронной терапии – 0 (0,00 %) и 3 (3,37 %) наблюдения ( $p<0,05$ ). Тройной негативный подтип РМЖ стал причиной местных рецидивов в группе с адъювантной нейтронной терапией – в 2 (2,25 %), в группе с ДЛТ – в 11 (16,67 %); Her2+ не люми-

Таблица 1/Table 1

**Частота местных рецидивов у больных МР РМЖ Т2–4N0–3M0 в зависимости от неблагоприятных факторов прогноза и применяемого вида ионизирующего излучения**

**The frequency of local recurrences in patients with locally advanced breast cancer (T2–4N0–3M0) with regard to unfavorable prognostic factors and the type of ionizing radiation**

Оцениваемый критерий/ Evaluated criteria		Основная группа, n = 89 (циклотрон У–120)/ Study group, n = 89 (cyclotron U–120)	Группа сравнения n = 66 (ДЛТ: Тераatron, ЛУ–6 МэВ)/Control group n=66 (EBRT: Teratron, LU–6 MeV)	Достоверность различий (p)/ Significance of differences (p)
		Местный рецидив Абс.ч.(%)5 (5,62)/ Local recurrence Abs. units (%)	Местный рецидив Абс.ч.(%)21 (31,81)/ Local recurrence Abs. units (%)	
Возраст больных, лет/ Age, years	До 40/Up to 40	0(0,00 %)	1 (1,51 %)	p = 0,426
	41–50	2 (2,25 %)	3 (4,54 %)	p = 0,733
	Старше 50/ Over 50 years old	3 (3,37 %)	17 (25,75 %)	p = 0,001
Средний возраст, лет (X±m)/Average age, years X±m		52,0±4,7 52,0±4,7	56,2±1,6 56,2±1,6	p >0,05
Состояние менструаль- ной функции/ Menopausal status	Сохранена/Premenopausal	2 (2,25 %)	2 (3,03 %)	p = 0,835
	Менопауза/Postmenopausal	3 (3,37 %)	19 (28,78 %)	p <0,001
Стадия/ Stage	III A	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> 0(0,00 %)	0(0,00 %)	p = 0,999
	III B	T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> 0(0,00 %)	0(0,00 %)	–
		T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> 1 (1,12 %)	1 (1,51 %)	p = 0,426
	III C	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> 1 (1,12 %)	2 (3,03 %)	p = 0,793
		T <sub>1</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> 0(0,00 %)	5 (7,57 %)	p = 0,050
	T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> 1 (1,12 %)	4 (6,06 %)	p = 0,104	
T <sub>4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> 1 (1,12 %)	9 (13,63 %)	p = 0,021		
Отечные формы РМЖ/Edematous forms of breast cancer		3 (3,37 %)	11 (16,67 %)	p = 0,010
Гистологический вариант опухоли/Tumor histology		ИПП/Ductal 4 (4,49 %)	18 (27,27 %)	p = 0,001
		ИД/Lobular 1 (1,12 %)	3 (4,54 %)	p = 0,207
2 ст. злокачественности/Grade 2		4 (4,49 %)	8 (12,12 %)	p = 0,073
3 ст. злокачественности/Grade 3		1 (1,12 %)	13 (19,69 %)	p = 0,001
Мультицентричный рост/Multicentric growth		4 (4,49 %)	7 (10,6 %)	p = 0,125
Ангиолимфатическая инвазия/Angiolymphatic invasion		3 (3,37 %)	10 (15,15 %)	p = 0,001
Прорастание опухоли в дерму/Invasion into the dermis		0(0,00 %)	8 (12,12 %)	p = 0,001
Люминальный тип A/ Luminal type A		0(0,00 %)	0(0,00 %)	–
Люминальный тип B Her 2 негативный/ Luminal type B Her 2 negative		3 (3,37 %)	5 (7,57 %)	p = 0,210
Люминальный тип B Her 2 позитивный/ Luminal type B Her 2 positive		0(0,00 %)	1 (1,51 %)	p = 0,426
Her 2 позитивный (не люминальный)/ Her 2 positive (not luminal)		0(0,00 %)	4 (6,06 %)	p = 0,031
Тройной негативный/Triple negative		2 (2,25 %)	11 (16,67 %)	p = 0,016

Таблица 2/Table 2

**Логистический регрессионный анализ для прогнозирования риска местного рецидива**

**Logistic regression analysis to predict local recurrence**

Фактор/ Factor	Коэффициент регрессии (B)/ Regression coefficient (B)	Стандартная ошибка/ Standard error	Критерий значи- мости Вальда/ Wald test	Значимость (P)/ P-value	Exp (B)
Степень злокачественности/Grade	2,20	0,48	2,95	0,086	2,28
Прорастание в дерму/ Invasion into the dermis	1,31	0,13	5,19	0,023	3,33
Ангиолимфатическая инвазия/ Angiolymphatic invasion	27,18	0,59	9,20	0,020	6,02
Молекулярный подтип опухоли/ Molecular subtype	1,06	0,28	14,44	0,000	2,88
Константа/Constant	-3,83	0,598	29,09	0,000	0,04

нальный подтип РМЖ – в 4 (6,06 %) и 0 (0,00 %) случаев соответственно ( $p < 0,05$ ).

На основании выполненного исследования был проведен логистический регрессионный анализ данных факторов прогноза с применением следующего регрессионного уравнения (табл. 2):

$$P = e^Y / (1 + e^Y), \quad (1)$$

где  $P$  – значение вероятности развития местного рецидива;

$e$  – основание натурального логарифма, приближенно равное 2,72.

При  $p \geq 0,5$  определяют высокую вероятность развития местных рецидивов, а при  $p < 0,5$  прогнозируют низкую вероятность развития местных рецидивов.

Показатель экспоненты в регрессионной модели имел следующий вид:

$$Y = (-3,83 + 2,20X_1 + 1,31X_2 + 27,18X_3 + 1,06X_4), \quad (2)$$

где  $Y$  – значение уравнения регрессии;

(-3,83) – значение коэффициента регрессии свободного члена;

$X_1$  – степень злокачественности первичной опухоли (0 – низкая/умеренная степень, 1 – высокая степень);

$X_2$  – наличие прорастания опухоли в дерму (0 – отсутствие прорастания, 1 – наличие прорастания);

$X_3$  – наличие ангиолимфатической инвазии опухоли (0 – отсутствие инвазии, 1 – наличие инвазии);

$X_4$  – молекулярный подтип опухоли (1 – люминальный А, 2 – люминальный В Her2 негативный, 3 – люминальный В Her2 позитивный, 4 – не люминальный Her2 позитивный, 5 – трипленегативный).

Построенная модель высокоинформативна ( $\chi^2 = 43,7$ ;  $p < 0,001$ ). Чувствительность модели составила 87,1 %, специфичность – 85,7 %, диагностическая точность – 86,4 %.

В результате проведенного исследования показано, что совокупность таких показателей, как Grade 3, прорастание опухоли в дерму, ангиолимфатическая инвазия, трипленегативный подтип или подтип с гиперэкспрессией Her2-neu, можно рассматривать как важные прогностические факторы риска развития местного рецидива РМЖ.

*Клинический пример № 1. Больная М., 37 лет, диагноз: Рак левой молочной железы T4N2M0; РМЭ слева, ПХТ и ДЛТ (фотонная терапия) на область послеоперационного рубца. Гистологическое заключение: ИПП Grade 2, прорастание в дерму ареолы, наличие ангиолимфатической инвазии, метастазы в 6 из 12 исследованных лимфоузлов. ИГХ: ER – 8 б, PR – 8 б, Her2-neu (2+), Ki67 – 48 %. Люминальный В, Her2 негативный подтип опухоли. Значение уравнения регрессии вычислялось по формуле*

$$Y = (-3,83 + 2,20 \times 0 + 1,31 \times 1 + 27,18 \times 1 + 1,06 \times 2) = 26,78.$$

*Вероятность развития местного рецидива МЖ составила 99 %. При динамическом наблюдении, через 16 мес после лечения с адъювантной ДЛТ фотонным излучением диагностировано прогрессирование РМЖ в виде множественных рецидивных узлов в области послеоперационного рубца.*

*Клинический пример № 2. Больная П., 45 лет, диагноз: Рак правой молочной железы T4N3M0; РМЭ справа, ПХТ и адъювантная нейтронная терапия на область послеоперационного рубца. Гистологическое заключение: ИПП Grade 2, прорастание в дерму ареолы, наличие опухолевых эмболов в сосудах, метастазы в 5 из 9 исследованных лимфоузлов. ИГХ: ER – 0 б, PR – 0 б, Her2-neu (2+), Ki67 – 32 %. Трипленегативный подтип опухоли. Предполагаемая вероятность развития местного рецидива РМЖ по формуле (1) составила 99 %. Проведенная адъювантная нейтронная терапия позволила предотвратить возможный рецидив заболевания с учетом наличия факторов неблагоприятного прогноза. При динамическом наблюдении в течение 5 лет после лечения, включающего нейтронную терапию на область послеоперационного рубца, признаков местного рецидива РМЖ не выявлено.*

## Обсуждение

Местнораспространенный РМЖ является неблагоприятной формой заболевания. С риском развития местных рецидивов РМЖ при МР РМЖ многие авторы связывают распространенность опухолевого процесса, наличие лимфоваскулярной инвазии и негативного статуса экспрессии рецепторов эстрогенов [4–8], большое влияние на риск местного рецидива опухоли оказывает гистогенетический тип РМЖ [9–11]. Однако ни в одном из перечисленных выше исследований не рассматривался вопрос о создании способа прогнозирования местного рецидива у больных МР РМЖ.

В нашем исследовании проведено изучение частоты местных рецидивов МР РМЖ с учетом неблагоприятных факторов прогноза и вида применяемой адъювантной лучевой терапии. В результате проведенного исследования определены факторы, сопряженные с риском развития местного рецидива в обеих группах и создана прогностическая модель.

Следует отметить, что значимо большая частота местных рецидивов опухоли наблюдалась у больных МР РМЖ после адъювантной ДЛТ (31,8 %) по сравнению с адъювантной нейтронной терапией (5,62 %). Полученные нами данные наглядно свидетельствуют о том, что адъювантная нейтронная терапия у больных местнораспространенным раком молочной железы с неблагоприятными факторами прогноза, позволила существенно уменьшить количество местных рецидивов по сравнению с фотонной терапией.

## Заключение

Разработанная в результате проведенного анализа математическая модель позволяет прогнозировать возникновение местных рецидивов в послеоперационном периоде у больных местнораспространенным РМЖ и дифференцированно назначать лучевую терапию различными видами

ионизирующего излучения. Для улучшения безрецидивной выживаемости при МР РМЖ определены следующие показания к проведению адъювантной нейтронной терапии: РМЖ IIIВ-С стадии, прорастание опухоли в дерму, ангиолимфатическая инвазия, Grade 3, трипленегативный подтип опухоли и подтип с гиперэкспрессией Her2-neu.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. XI. Ed. by Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2021; 166: 1545.
2. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
3. *Хайленко В.А., Комов Д.В.* Онкоммаммология. М., 2015. 328 с. [*Khaylenko V.A., Komov D.V.* Oncomammology. Moscow, 2015. 328 p. (in Russian)].
4. *Вторушин С.В., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В.* Тройной негативный рак молочной железы. Современные молекулярно-генетические представления и их клиническое значение. Архив патологии. 2021; 83(2): 4651. [*Vtorushin S.V., Krahmal N.V., Zavyalova M.V.* Triple-negative breast cancer. Modern molecular genetic concepts and their clinical significance. *Arkhiv patologii*. 2021; 83(2): 4651. (in Russian)]. doi: 10.17116/patol20218302146.
5. *Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М.* Выбор оптимального объема облучения у больных раком молочной железы с учетом значимых факторов прогноза. Вопросы онкологии. 2015; 61(5): 778–81. [*Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M.* Selection of the optimal volume of irradiation in breast cancer patients in accordance with significant predictors. *Problems in Oncology*. 2015; 61(5): 778–81. (in Russian)].
6. *Zenzola V., Cabezas-Quintario M.A., Arguelles M., Pérez-Fernández E., Izarzugaza Y., Correa A., García-Foncillas J.* Prognostic value of Ki-67 according to age in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(11): 1448–54. doi: 10.1007/s12094-018-1877-5.
7. *Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М., Мусабеева Л.И., Дорошенко А.В.* Способ прогнозирования возникновения местных рецидивов у больных раком молочной железы в послеоперационном периоде. Патент № 2540168 РФ, МПК А61 В 5/00. № 2014105803/14. Заявл. 17.02.2014; Опубл. 10.02.2015, Бюл. № 4. [*Simonov K.A., Startseva Zh.A., Slonimskaya E.M., Musabaeva L.I., Doroshenko A.V.* Method for prediction of local postoperative recurrences in patients with breast cancer. The patent of the Russian Federation No. 2540168 RU, Int. Cl. A61 B 5/00. No. 2014105803/14. 10.02.2015, Bull. No. 4. (in Russian)].
8. *Yang P.S., Chen C.M., Liu M.C., Jian J.M., Horng C.F., Liu M.J., Yu B.L., Lee M.Y., Chi C.W.* Radiotherapy can decrease locoregional recurrence and increase survival in mastectomy patients with T1 to T2 breast cancer and one to three positive nodes with negative estrogen receptor and positive lymphovascular invasion status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77(2): 516–22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.016.
9. *Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В.* Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2019; 15(4): 50–7. [*Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V.* General recommendations for the management of breast cancer (St. Gallen Expert Consensus developed at the 16th International Breast Cancer Conference). *Tumors of Female Reproductive System*. 2019; 15(4): 50–7. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-50-57.
10. *Laurberg T., Alsner J., Tramm T., Jensen V., Lyngholm C.D., Christiansen P.M., Overgaard J.* Impact of age, intrinsic subtype and local treatment on long-term local-regional recurrence and breast cancer mortality among low-risk breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2017; 56(1): 59–67. doi: 10.1080/0284186X.2016.1246803.
11. *Abdulkareem H., Pinchinat T., Khan S., Landers A., Christos P., Simmons R., Moo T.A.* The impact of molecular subtype on breast cancer recurrence in young women treated with contemporary adjuvant therapy. *Breast J*. 2018; 24(2): 148–53. doi: 10.1111/tbj.12853.
12. *Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М.* Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы. Радиация и риск. 2014; 23(2): 102–11. [*Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M.* Differentiated approach to the use of adjuvant radiation therapy for patients with operable breast cancer. *Radiation and Risk*. 2014; 23 (2): 102–11. (in Russian)].
13. *Chen Q.X., Wang X.X., Lin P.Y., Zhang J., Li J.J., Song C.G., Shao Z.M.* The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2017; 8(3): 4773–80. doi: 10.18632/oncotarget.13976.
14. *Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Симонов К.А., Попова Н.О., Гольдберг В.Е.* Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы. Радиация и риск. 2018; 27(1): 107–14. [*Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lysin V.A., Simonov K.A., Popova N.O., Goldberg V.E.* complex using in patients Late effects of combined modality treatment with adjuvant neutron therapy for locally advanced breast cancer. *Radiation and Risk*. 2018; 27(1): 107–14. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-107-114.

Поступила/Received 09.09.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 21.12.2022

Принята к публикации/Accepted 09.01.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Великая Виктория Валерьевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: viktoria.v.v@inbox.ru. SPIN-код: 6959-6382. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

**Старцева Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

**Бабышкина Наталия Николаевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2738-9275. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

**Гольдберг Виктор Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 7005773126. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

**Попова Наталия Олеговна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Великая Виктория Валерьевна**: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

**Старцева Жанна Александровна**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

**Бабышкина Наталия Николаевна**: статистическая обработка результатов, создание математической модели, интерпретация результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

**Гольдберг Виктор Евгеньевич**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

**Попова Наталия Олеговна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

#### *Финансирование*

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### *Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Viktoriya V. Velikaya**, MD, PhD, Researcher of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: viktoriya.v.v@inbox.ru. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

**Zhanna A. Startseva**, MD, DSc, Professor, Head of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

**Nataliya N. Babyshkina**, MD, DSc, Senior Researcher of the Department of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

**Viktor E. Goldberg**, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 7005773126. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

**Nataliya O. Popova**, MD, PhD, Senior Researcher of the Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Viktoriya V. Velikaya**: study conception and design, statistical data analysis, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

**Zhanna A. Startseva**: study conception and design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

**Nataliya N. Babyshkina**: statistical data analysis, creation of a mathematical model, analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

**Viktor E. Goldberg**: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

**Natalia O. Popova**: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

#### *Funding*

*This study required no funding.*

#### *Conflict of interests*

*The authors declare that they have no conflict of interest.*