

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-22-26

Цитирование: Криворотько П. В., Зернов К. Ю., Дашян Г. А., Новиков С. Н., Жильцова Е. К., Комяхов А. В. и др. Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:22-26

Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций

П. В. Криворотько^{1,2}, К. Ю. Зернов¹, Г. А. Дашян¹, С. Н. Новиков¹, Е. К. Жильцова¹, А. В. Комяхов¹, Т. Т. Табагуа¹, С. С. Ерещенко¹, А. С. Емельянов¹, Р. С. Песоцкий¹, Л. П. Гиголаева¹, С. В. Канаев¹, В. Ф. Семиглазов¹

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: shipmeback@gmail.com

Резюме: Рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения как в России, так и в большинстве стран мира. По данным статистики в 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 68205 новых случаев рака молочной железы, при этом 24,7% приходится на I стадию заболевания, 45% – на II, т. е. на ранние формы заболевания. Выживаемость больных с I стадией достигает 100%, больных со II стадией – 95%. Лучевая терапия и хирургический этап лечения во многих случаях является основной составляющей комплексной терапии. С каждым годом частота реконструкций молочной железы при хирургическом этапе лечения увеличивается примерно на 3%. Проведение адъювантной ЛТ и ХТ улучшает показатели выживаемости, но при этом может негативно повлиять на окончательный результат реконструкции молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, онкопластические и реконструктивно-пластические операции

В последнее время процесс лечения больных раком молочной железы стал мультидисциплинарным. Благодаря мультидисциплинарному подходу в лечении рака молочной железы появилась возможность определения сроков и этапов терапии. В определенных подгруппах пациентов проведение адъювантной лучевой терапии доказано снижает риск местного рецидива, что делает данный вид лечения необходимым для обеспечения онкологической безопасности.

Как известно, проведение адъювантной ЛТ и ХТ улучшает показатели выживаемости, но при этом может негативно повлиять на реконструкцию молочной железы. Существует два основных вида реконструкции молочной железы: с использованием имплантатов (эндопротезы, различные сетки, матриксы) или с использованием аутологичных тканей. Реконструкция молочной железы может быть одноэтапной (мастэктомия → имплант) и двухэтапной (мастэктомия → экспандер → имплант).

Для оценки влияния лучевой терапии и структуры осложнений Ricci J. A. и соавторы провели метаанализ исследований, в которых изучались больные с реконструкцией имплантатами и с реконструкцией аутологичными тканями [1]. Как показал анализ, при реконструкции имплантатами и проведении ЛТ повышается частота инфекционных осложнений, капсулярных контрактур, протру-

зий эндопротеза и частота хирургических вмешательств, заканчивающихся удалением эндопротеза. В группе с реконструкцией аутологичными тканями ЛТ повышала частоту фиброза аутологичной ткани, что могло приводить к потере формы реконструированной молочной железы, потере объема и некрозу тканей. По данным опросников, пациенты, перенесшие ЛТ, отмечали низкую удовлетворенность эстетическим результатом и, как следствие, снижение качества жизни.

Частота осложнений после ЛТ зависит от многих факторов, таких как доза, длительность лечения, время начала ЛТ до и после реконструкции, метод реконструкции и др.

На сегодняшний день многие центры пытаются разработать алгоритмы, способные снизить риски осложнений после ЛТ. Наиболее популярными алгоритмами являются схемы, предложенные MD ANDERSON CANCER CENTER и MSKCC (рис. 1, 2).

Для метаанализа Ricci J. A. и соавторы изучили статьи, опубликованные в PubMed с 2011 по 2018 г. [1]. Критериями включения в метаанализ были: лучевая терапия до и после реконструкции с помощью эндопротеза и с помощью аутологичных тканей. Все статьи, вошедшие в метаанализ, регистрировали контрактуры только 3–4 стадии по Baker.

В метаанализ Ricci J. A. было включено 20 статей. При этом 80% из них имели доказательную базу 3-го

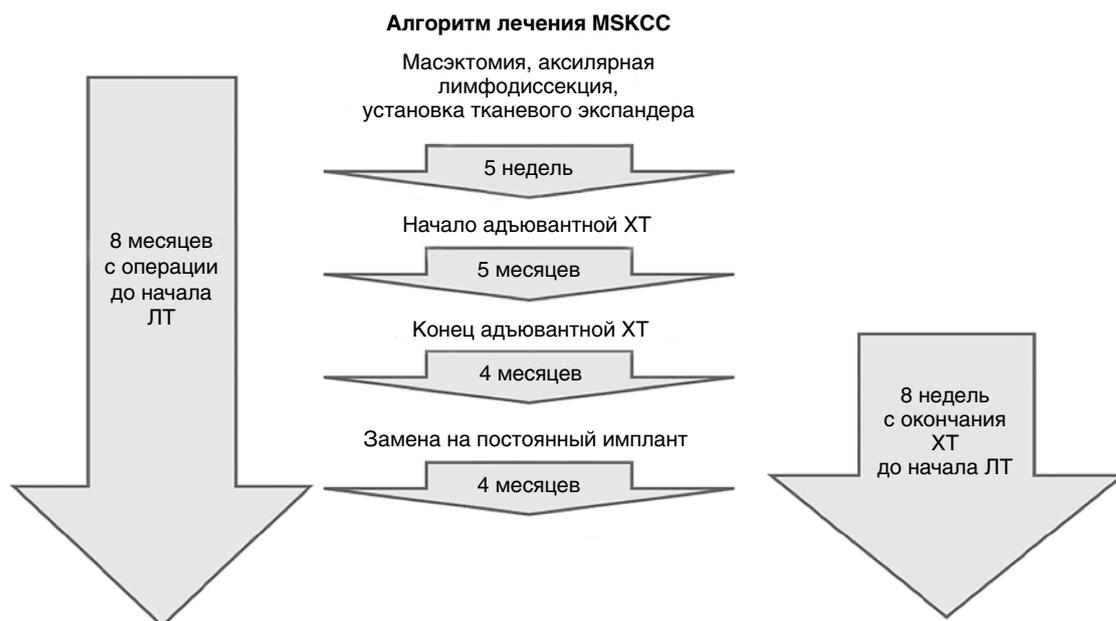


Рисунок 1. Алгоритм Memorial Sloan-Kettering Cancer Center для лучевой терапии с реконструкцией молочной железы экспандером/имплантатом



Рисунок 2. Алгоритм MD ANDERSON Cancer Center для лучевой терапии с реконструкцией молочной железы экспандером/имплантатом

уровня [1]. В этих 20 статьях изучались 2 348 пациентов, которые и были включены в анализ. Медиана наблюдения составила 34,5 мес. (73,5–14,5). Всего 12 исследований предоставили данные о времени замены экспандера на имплант, что в среднем составило 10,1 мес. Пациенты были распределены следующим образом: 1 479 пациента, получивших адьювантную ЛТ на экспандер, и 869 па-

циентов с ЛТ после установки импланта. Средняя частота осложнений составила 17,6 %. Осложнения при реконструкции молочной железы экспандером возникали чаще, нежели чем при реконструкции молочной железы имплантатом (20% vs 13,4%, $p=0,005$). Капсулярная контрактура (Baker grade III/IV) возникала реже при экспандере, чем при импланте (24,5% vs 49,4%). Anker C. J. и со-

авторы объяснили причину более частого возникновения капсулярной контрактуры при реконструкции молочной железы имплантатом [2]. Лучевое воздействие на ткани, как правило, носит травмирующий характер и протекает в две фазы – острую и хроническую. Острая фаза характеризуется воспалительной реакцией, которая может приводить к отеку, эритеме, десквамации или изъязвлению. Лучевой эпидермит возникает у 95% пациентов, получающих лучевую терапию [3]. Хроническая форма характеризуется постлучевым фиброзом, влияющим на кожу и подкожно-жировую клетчатку, что проявляется в виде втяжений, потери пигмента, появления уплотнений. В исследованиях Anker C. J. и Coles C. E. сообщается о следующих осложнениях: хроническая боль или судороги в области плеча, грудной клетки и шеи [2, 4]. Интересные данные приводятся в исследованиях Coles C. E. и Ryan J. L., где оценивалась продолжительность терапии постлучевых симптомов [4, 5]. Среднее время исчезновения постлучевых симптомов средней или тяжелой степени составило 3,2 года, а проявления телеангиэктазий разрешились в среднем за 4,7 года.

Криворотько П.В. и соавторы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова провели анализ развития осложнений реконструктивно-пластических операций на фоне лучевой терапии [6]. В период с января 2016 по декабрь 2017 г. в исследование было включено 710 больных с морфологически подтвержденным раком молочной железы (РМЖ), которым выполнили онкопластические и реконструктивно-пластические операции. Средний возраст пациентов составил 41,6 лет. Послеоперационные осложнения наблюдались у 45 пациентов (6,3%, N=710) и включали в себя: протрузию эндопротеза (12 пациентов, 1,6%), ротацию эндопротеза (2 пациента, 0,28%), краевой некроз лоскута (3 пациента, 0,42%) (рис. 1), дефект эндопротеза (3 пациента, 0,42%), контрактуру (1 пациент, 0,14%), некроз сосково-ареолярного комплекса (2 пациента, 0,28%), а также длительную (более трех недель) лимфорею (22 пациента, 3,1%).

Как известно, лучевая терапия может привести к истончению кожно-жирового лоскута, при этом изначальная толщина зависит от индекса массы тела (ИМТ) пациента и техники выполнения мастэктомии. Следствием истонченности кожи является повышение риска протрузии. Второй этап реконструкции после ЛТ заранее скомпрометирован, так как имеются постлучевые изменения тканей, которые не всегда позволяют «адекватно» выполнить второй этап реконструкции. Только в исследованиях Lentz R. сравнивался эстетический результат в зависимости от времени до замены экспандера на имплантат [7]. В группе с большим временным интервалом до замены экспандера на имплантат (более 6 мес.) отмечалась меньшая частота неудачи при 2-м этапе, чем в группе с меньшим интервалом – 3,4 мес. (7,7% против 22,4%). Примечательно, что в большинстве статей отсутствует информация о том,

была ли эта одна команда хирургов и радиологов. По нашему мнению, это может иметь не последнее значение в развитии осложнений. Во всех исследованиях, которые оценивали степени контрактур, не проводилась профилактика по протоколу Serra-Renom [8, 9], который позволяет снизить частоту возникновения капсулярных контрактур.

Протокол профилактики по Serra-Renom состоит из двух пунктов:

- 1) установка экспандера и липофилинг верхних квадрантов через год после мастэктомии;
- 2) установка имплантата и липофилинг области вокруг эндопротеза, нижних и латеральных квадрантов.

В многоцентровом исследовании Katherine B. Santosa, проведенном в 11 центрах с участием 57 пластических хирургов с февраля 2012 по декабрь 2015 г., не было найдено различий в структуре и частоте осложнений, которые могут привести к потере эндопротеза в группах пациентов, получивших лучевую терапию на экспандер, и группой пациентов, получивших лучевую терапию на имплантат [10]. Стоит отметить, что в этом исследовании учитывались такие важные параметры, как ИМТ, курение, раса, наличие сахарного диабета. Самым частым осложнением была хирургическая инфекция – 14,7% (у 22 пациентов из 150).

В статическом анализе многоцентрового исследования Ribuffo D. была изучена возможная частота возникновения инфекции у пациентов с проведенной лучевой терапией до или после мастэктомии [9, 11]. Для снижения риска инфекционных осложнений исследователи применяли алгоритм Cordeiro (рис. 3).

В последнее время во многих статьях начали публиковать данные о лучшем эстетическом результате после лучевой терапии при реконструкции имплантатом с укрытием ацеллюлярным дермальным матриксом (ADM) [12]. Но эти данные противоречивы, так как в статье Garcia Jr. O. и соавт. приводят данные о повышенном риске осложнений при лучевой терапии после использования ADM для укрытия экспандера/имплантата [13]. К сожалению, ADM не имеет сертификации в РФ, поэтому у нас нет достаточных данных для собственного вывода.

Отдельного внимания заслуживают публикации, где пациентам с имплантатами проводят липофилинг до или после лучевой терапии для улучшения эстетического результата [14, 15].

Наиболее интересный метод липофилинга описывается в книге Shiffman M. A. [9] в 31-й главе (с. 361), составленной Diego Ribuffo, Metteo Atzeni, Francesco Serratore, где они описывают липофилинг в качестве «защиты» от протрузий при лучевой терапии после реконструкции имплантом/экспандером. Липофилинг также активно пропагандирует Rigotti G. [16] для снижения риска протрузий на экспандере при лучевой терапии, и как отмечает автор, липофилинг в дополнение к протоколу MSKCC достоверно снижает осложнения при лучевой терапии после реконструкции. Липофилинг позволяет создать еще одну

Заключение

Лучевая терапия является важным компонентом в комплексном лечении рака молочной железы, но связана с высокой частотой возникновения осложнений при реконструктивных операциях [17]. Поэтому следует надлежащим образом консультировать пациентов о возможности этих потенциальных осложнений, с тем чтобы они могли принимать обоснованные решения.

В настоящее время нет четких рекомендаций по поводу того, когда следует менять тканевой экспандер на постоянный имплантат. Однако наполнение экспандера во время химиотерапии и замену на постоянный имплантат до начала ЛТ связыва-

ют со значительным снижением количества осложнений и улучшением эстетического результата, чем при установке импланта после ЛТ.



Рисунок 3. Алгоритм Cordeiro

капсулу вокруг имплантата, состоящую из жировой ткани. При воздействии лучевой терапии на пересаженную жировую клетчатку она уплотняется и становится полноценной капсулой, которая успешно нивелирует давление изнутри на кожно-жировую лоскут [9].

Литература • References

1. Ricci J. A. et al. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J. Surgical Research*. 2017. Vol. 218. P. 108–116.
2. Anker C. J. et al. The effect of radiation on complication rates and patient satisfaction in breast reconstruction using temporary tissue expanders and permanent implants. *The Breast J.* 2015. Vol. 21. No. 3. P. 233–240.
3. Salvo N. et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current Oncology*. 2010. Vol. 17. No. 4. P. 94.
4. Coles C. E. et al. Reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: the role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation: part II-radiotherapy strategies to reduce radiation-induced late effects. *Clinical oncology*. 2005. Vol. 17. No. 2. P. 98–110.
5. Ryan J. L. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J. Investigative Dermatology*. 2012. Vol. 132. No. 3. P. 985–993.
6. Криворотько П. В., Зернов К. Ю., Дашян Г. А., Комяхов А. В. и др. Влияние системной и лучевой терапии на осложнения при онкопластической хирургии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018. Т. 64. №3. С. 298–302.
7. Lentz R. et al. Radiation therapy and expander-implant breast reconstruction: an analysis of timing and comparison of complications. *Annals of Plastic Surgery*. 2013. Vol. 71. No. 3. P. 269–273.
8. Serra-Renom J. M., Munoz-Olmo J. L., Serra-Mestre J. M. Fat grafting in postmastectomy breast reconstruction with expanders and prostheses in patients who have received radiotherapy: formation of new subcutaneous tissue. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010. Vol. 125. No. 1. P. 12–18.
9. Shiffman M. A. (ed.). *Breast Reconstruction: Art, Science, and New Clinical Techniques*. Springer, 2015.
10. Santosa K. B. et al. Postmastectomy radiation therapy and two-stage implant-based breast reconstruction: is there a better time to irradiate? *Plastic and reconstructive surgery*. 2016. Vol. 138. No. 4. P. 761–769.
11. Ribuffo D., Atzeni M. Protective lipofilling allows immediate expander-implant reconstruction in the setting of postoperative radiotherapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013. Vol. 131. No. 5. P. 848e–849e.
12. Jansen L. A., Macadam S. A. The use of AlloDerm in postmastectomy alloplastic breast reconstruction: part I. A systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011. Vol. 127. No. 6. P. 2232–2244.

13. Garcia Jr O., Scott J.R. Analysis of acellular dermal matrix integration and revascularization following tissue expander breast reconstruction in a clinically relevant large-animal model. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013. Vol. 131. No. 5. P. 741e–751e.
14. Sullivan S. R. et al. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008. Vol. 122. No. 1. P. 19–28.
15. Jhaveri J. D. et al. Clinical outcomes of postmastectomy radiation therapy after immediate breast reconstruction. *International J. Radiation: Oncology –Biology – Physics*. 2008. Vol. 72. No. 3. P. 859–865.
16. Rigotti G. et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007. Vol. 119. Vol. 5. P. 1409–1422.
17. See M. S. F., Farhadi J. Radiation Therapy and Immediate Breast Reconstruction: Novel Approaches and Evidence Base for Radiation Effects on the Reconstructed Breast. *Clinics in Plastic Surgery*. 2017.
18. Bentzen S. M., Thames H. D., Overgaard M. Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. *Radiotherapy and Oncology*. 1989. Vol. 15. No. 3. P. 267–274.
19. Agha R. et al. Use of autologous fat grafting for reconstruction post-mastectomy and breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *International J. Surgery*. 2014. Vol. 12. P. S16.
20. Missana M. C. et al. Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: indications, technique and results. *European J. Surgical Oncology (EJSO)*. 2007. Vol. 33. No. 6. C. 685–690.
21. Varghese J. et al. Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017. Vol. 8. No. 1. P. 45.