

*С.И. Ткачёв^{1,2}, А.В. Назаренко¹, Е.В. Тимошкина¹, В.А. Соболевский¹, О.П. Трофимова¹,
С.М. Иванов¹, В.В. Глебовская¹, Т.Н. Борисова¹, В.А. Хайленко^{1,2}*

Предварительные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы, включающего реконструктивно-пластическую операцию, химиотерапию и конформную лучевую терапию

¹ФГБУ РОНЦ имени Н.Н.Блохина Минздрава РФ,
²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова²,
Москва

В статье представлены предварительные результаты комплексного лечения 58 больных раком молочной железы I-III стадий (T1-4N0-3M0), которым была проведена радикальная мастэктомия с реконструкцией молочной железы в различных её вариантах и конформная лучевая терапия в адьювантном режиме на пекторальную область и зоны регионарного лимфооттока. Отмечен невысокий уровень частоты осложнений со стороны реконструированной молочной железы: два (7%) случая удаления импланта — в связи с выраженной капсулярной контрактурой и в связи с инфицированием ложа импланта. При сроке наблюдения за больными от 11,5 до 158,9 месяцев, медиана 18,6 месяцев, у 3 (5%) пациенток был выявлен клинически значимый лучевой пневмонит. Общая двухлетняя выживаемость составила 97%, выживаемость без прогрессирования — 90%. У 6 (10%) пациенток были выявлены отдалённые метастазы, у 1 (2%) — рецидив заболевания в области послеоперационного рубца. Таким образом, реконструктивно-пластическая операция может быть интегральной частью комплексного противоопухолевого лечения, включающего проведение лучевого лечения при прямых показаниях к нему в полном объёме и дозе.

Ключевые слова: рак молочной железы, комплексное лечение, реконструктивно-пластическая операция, химиотерапия, конформная лучевая терапия

Рак молочной железы является наиболее распространённым онкологическим заболеванием среди женского населения Российской Федерации: в 2012 году данная локализация составила 20,7% от всех случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин с тенденцией к всё более частой выявляемости на

ранних стадиях [1]. В 2015 году рак молочной железы составил 20,7% от всех злокачественных новообразований [2], а в 21,9% случаев заболевание было диагностировано на III стадии, что ограничивало возможность проведения органосохраняющего лечения. Кроме того, в определённых клинических ситуациях, например при центральном расположении опухоли, при наличии выраженного внутримаммарного компонента, при микро- или макромастии (что делает невозможным достижение хорошего косметического эффекта), при наличии мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK также требуется радикальная мастэктомия. Не поддаётся сомнению, что радикальная мастэктомия при всей её онкологической обоснованности и адекватности степени распространения заболевания, воспринимается значительной частью пациенток, особенно молодых, как калечащая, ухудшая психофизическое состояние и, как следствие, качество жизни. Благоприятным моментом в данной ситуации могла бы быть реконструкция молочной железы, проведенная одновременно с радикальной мастэктомией или после завершения комплексного лечения [13, 14]. Данные литературы противоречивы, однако в некоторых из них показано, что одномоментная реконструктивно-пластическая операция при адекватном комплексном лечении не оказывает существенного влияния на сроки проведения адьювантной терапии [9], а также на онкологический результат [11].

Целью данной работы является предварительная оценка онкологических результатов и негативных побочных эффектов среди 58 больных раком молочной железы I-III стадий, которым была проведена радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочной железы в различных её вариантах в составе комплексного лечения в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.

Материалы и методы

В исследование включено 58 больных раком молочной железы I-III стадий, получивших комплексное лечение, включавшее реконструктивно-пластическую операцию, лучевую терапию и химиотерапию (табл. 1). Из данных, представленных в таблице, видно, что преобладали молодые больные – группа в возрасте до 40 лет состояла из 32 человек (55%), группа в возрасте от 41 до 50 представлена 17 (29%), группа в возрасте от 51 до 60 более малочисленна – 7 (14%), и всего одна больная была на момент начала лечения старше 60 (2%). В табл. 1 представлено распределение больных по стадиям заболевания. При этом I стадия была выявлена у 3 пациенток (5%), IIА – у 6 (10%), IIВ – у 9 (15%), IIIА – у 18 (32%), IIIВ – у 7 (12%), IIIС – у 15 (26%) (табл. 2). Таким образом, преобладали больные местнораспространёнными формами.

Только у 7 пациенток (14%) отсутствовало метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Размер первичной опухоли варьировался от 1,5 до 7 см, медиана 2,5 см. У 17 (29%) пациенток при маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты, у 15 (26%) – мультицентрический рост опухоли. В 25 случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах (43%), в 9

(16%) – во внутренних и в 20 (35%) – в центральных. У 5 пациенток не было таких данных в связи с проведенной по месту жительства радикальной или секторальной резекцией и отсутствием данной информации в выписке.

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом опухоли был протоковый рак (43; 74%), молекулярным подтипом – люминальный А (31; 53%). Значительная часть больных — 24 (41%) — имела признаки лимфоваскулярной инвазии.

У 29 (50%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический (преимущественно мастэктомия (95%); в отдельных случаях – радикальная либо секторальная резекция, при которой были выявлены опухолевые клетки в краях резекции, и потребовалось проведение радикальной мастэктомии). Части больных — 28 пациенткам (49%) — проводилась неоадьювантная химиотерапия. У 1 (2%) комплексное лечение было начато с гормонотерапии. В 9 (16%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был отмечен лечебный патоморфоз IV степени.

Почти половине — 27 (47%) женщинам была проведена кожесохранная мастэктомия, 31 (53%) – простая мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц. Реконструктивно-пластическая операция в 11 (19%) случаях проводилась с применением собственных тканей, в 32 (55%) – синтетическими материалами (преимущественно экспандером-эндотезом Беккера), в 15 (26%) случаях выполнялась комбинированная пластика (преимущественно экспандером и торакодорсальным лоскутом) (рис. 1). Во время операции удалялось от 4 до 40 регионарных лимфатических узлов, медиана 12.

Количество курсов как неоадьювантной, так и адьювантной химиотерапии составило от 4 до 17, медиана 8. Самыми распространёнными оказалась схема, включающая антрациклины (CAF, AC) – её применяли у 41 (71%) больной, а также терапия препаратами таксанового ряда (42 больных; 72%). У 9 (16%) пациенток проводилось введение герцептина. Только у 9 (16%) проводилась гормонотерапия в адьювантном режиме.

Всем 58 больным лучевая терапия проводилась по методике конформной лучевой терапии (3D CRT) с использованием фотонов с энергией 6 и 18 МэВ (рис. 2, 3). Пациенткам с левосторонней локализацией лечение проводилось в оптимальной фазе дыхания. Облучаемая область включала только реконструированную молочную железу у 5 (9%) пациенток, реконструированную молочную железу и зону регионарного лимфооттока – у 13 (22%), реконструированную молочную железу с зоной регионарного лимфооттока и ипсилатеральными парастеральными лимфоузлами – у 40 (69%). Разовая доза составила 2 Гр, суммарная доза на реконструированную молочную железу и зону регионарного лимфооттока составила 46-50 Гр. Парастеральные лимфоузлы были включены в 85%-90% изодозу.

Результаты

Больные находились под наблюдением от 11,5 до 158,9 месяцев, медиана 18,6 месяцев. Местный рецидив в области послеоперационного рубца после проведения лучевого лечения был отмечен у одной пациентки в срок 14 месяцев после завершения лучевой терапии. Отдалённые метастазы выявлены у 6 (10%) в срок от 5 до 20 месяцев с момента окончания лучевой терапии: основной их локализацией был головной мозг (3 пациентки; 6%). Кроме этого, оказывались поражены кости (2 пациентки), контралатераль-

Таблица 1. Основные характеристики пациенток (N=58)

	Абсолютное число	%
Возраст		
до 40 лет	32	55%
от 41 до 50 лет	17	29%
от 51 до 60 лет	7	14%
старше 60 лет	1	2%
Поражение регионарных лимфоузлов		
N0	7	14%
N1-3	51	86%
Расположение опухолевого узла		
наружные квадранты	25	43%
внутренние квадранты	9	16%
центральное расположение	20	35%
нет данных	5	6%
Гистологический подтип		
Протоковый рак	43	74%
Дольковый рак	10	16%
Смешанный рак	3	5%
Редкие формы рака	3	5%
Молекулярный подтип		
люминальный А	31	53%
люминальный В	4	7%
тройной негативный	17	29%
Her2	5	6%
нет данных	1	2%
Первый этап лечения		
Хирургический	29	50%
Химиотерапия	28	48%
Гормонотерапия	1	2%
Всего	58	100%

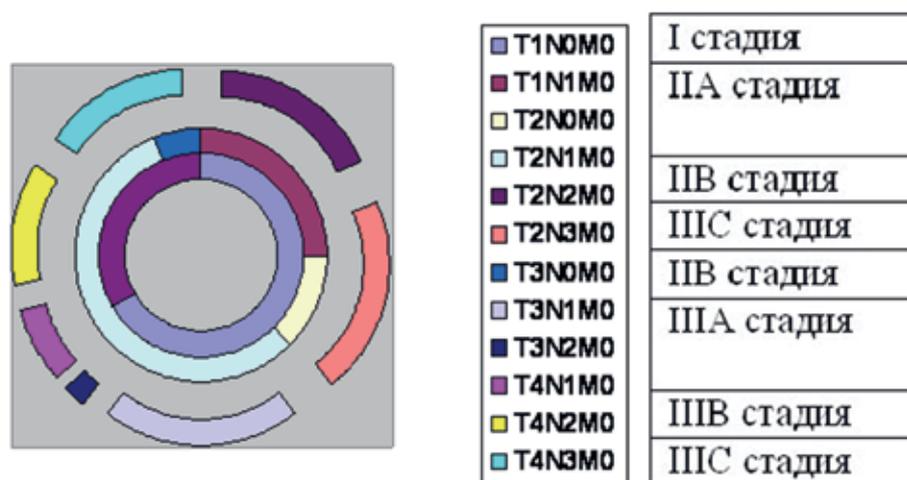


Рис. 1. Распределение пациенток по типам выполненной реконструктивно-пластической операции

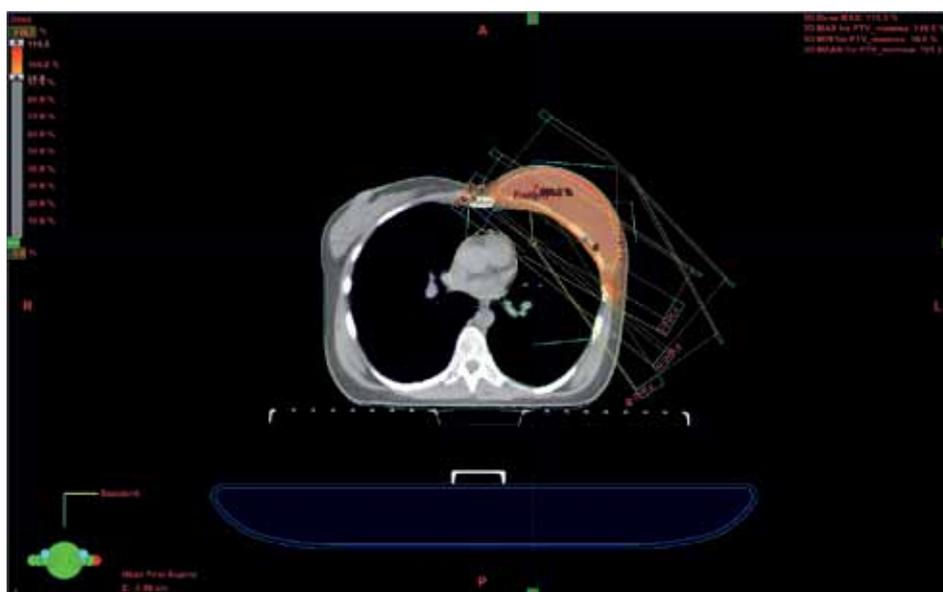


Рис. 2. Дозное распределение выбранного плана лечения пациентки с одномоментной реконструкцией левой молочной железы экспандером. В CTV входит реконструированная молочная железа и зоны регионарного лимфооттока. На данном срезе CTV выделен красным внутренним контуром. Оранжевым цветом выделен облучаемый объём, входящий в 95% изодозу

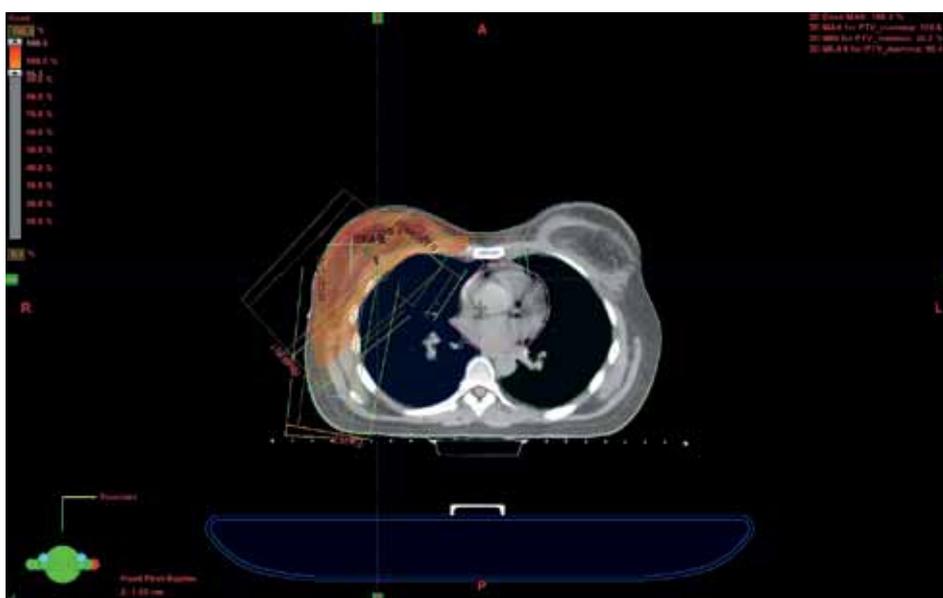


Рис. 3. Дозное распределение выбранного плана лечения пациентки с одномоментной реконструкцией правой молочной железы TRAM-лоскутом. В CTV входит реконструированная молочная железа и зоны регионарного лимфооттока. На данном срезе CTV выделен красным внутренним контуром. Оранжевым цветом выделен облучаемый объём, входящий в 95% изодозу

ные лимфатические узлы (2 пациентки), лёгкие (1 пациентка) и печень (1 пациентка). Две пациентки умерли из-за прогрессирования основного заболевания. Показатели общей двухлетней выживаемости составили 97%, выживаемости без прогрессирования заболевания – 90%.

В течение всего срока наблюдения 7 пациенткам (14%) был по плану проведен второй этап реконструкции – замена экспандера на постоянный имплант (3 пациентки) или TRAM-лоскут (4 пациентки). Осложнений при их проведении не отмечено.

Осложнения

У всех пациенток были отмечены ранние острые лучевые повреждения со стороны кожи I степени по RTOG/EORTC (эритема), у 9 (16%) – лучевая реакция со стороны слизистой глотки, которые были купированы симптоматическим лечением в течение двух недель после завершения лучевого лечения. Двум (7%) пациенткам потребовалось удаление импланта — одной по причине выраженной капсулярной контрактуры и одной по причине инфицирования ложа импланта. Помимо указанного случая, было выявлено ещё одно инфекционное осложнение, потребовавшее длительного противовоспалительного лечения, включавшего антибиотикотерапию (сначала пероральную, далее внутривенную), в результате чего реконструированную молочную железу удалось сохранить. Других случаев капсулярной контрактуры, потребовавшей оперативного вмешательства, отмечено не было. У всех остальных пациенток, которым была выполнена реконструктивная операция с применением экспандера, была отмечена капсулярная контрактура I типа или не отмечена вовсе. Из поздних лучевых реакций у 3 (5%) пациенток был выявлен клинически значимый лучевой пневмонит, потребовавший терапии глюкокортикостероидными препаратами и антибиотиками, проведенной с положительным эффектом в виде исчезновения симптоматики и выявленного при КТ органов грудной клетки уменьшения очагов лучевого пневмонита.

Дискуссия

Несмотря на то, что лучевая терапия является неотъемлемой интегральной частью комбинированного лечения больных раком молочной железы, большинство авторов сходится во мнении, что доказательная база для стандартизации проведения лучевой терапии до или после реконструктивной операции на молочной железе на данный момент недостаточна [5, 7, 10, 11]. В современных стандартах лучевой терапии у боль-

ных раком молочной железы после проведения радикальной мастэктомии должны подвергаться только мягкие ткани передней грудной стенки при невовлечённых аксиллярных лимфатических узлах, размере опухоли более 5 см в диаметре и с чистыми краями резекции менее 1 мм. При вовлечённых краях резекции, поражённых аксиллярных лимфоузлах лучевому воздействию подвергаются мягкие ткани передней грудной стенки, шейно-над-подключичная область и парастернальные лимфатические узлы [12]. В современных руководствах лучевая терапия на область реконструированной молочной железы рассматривается как допустимая и, вместе с тем, необходимая. Так, в руководстве NCCN 2016 года (версия 2.2016) указывается, что в случае местнораспространённого процесса лучевая терапия должна проводиться безотносительно типа и сроков выполнения реконструктивной операции [12]. На симпозиуме St. Gallen 2015 года большинство экспертов сошлись во мнении, что после одномоментной реконструкции молочной железы в большинстве случаев необходимо включать в облучаемую область как молочную железу, так и регионарные лимфатические узлы [6]. Согласно руководству Американского Общества Пластических Хирургов, необходимость проведения лучевой терапии в адьювантном режиме не является противопоказанием к выполнению реконструктивной операции [8].

В литературе приводятся данные о том, что у больных раком молочной железы, прошедших этап реконструктивно-пластической операции, отмечаются случаи как локорегионарного рецидива, так и появления отдалённых метастазов после проведенного комплексного лечения, включавшего химиотерапию, оперативное лечение и лучевую терапию. Так, Но et al. получили 7-летний локорегионарный контроль равный 100%, но было отмечено два случая локального рецидива в срок, превышающий 7 лет. Семилетняя выживаемость без прогрессирования составила 81% (всего отдалённые метастазы были отмечены у 29 пациенток), семилетняя общая выживаемость – 93% [10]. В работе A. Carnevale и соавт. локорегионарный контроль достиг 96% при медиане прослеженности 19 месяцев (диапазон 1-39 мес) [5].

В изученной литературе имеется достаточно много сообщений, указывающих на достоверное увеличение частоты поздних серьёзных осложнений, вызванных использованием лучевой терапии в комплексном лечении больных. Наиболее значимым поздним лучевым повреждением является фиброз мягких тканей и подкожно-жировой клетчатки. Ретроспективное исследование, проведенное Ascherman et al., показало, что у больных, подвергнутых лучевой терапии, ослож-

нения развились у 40.7% пациентов, а в группе без лучевой терапии — у 16.7% ($p < 0.01$) [3].

При реконструкции экспандером наиболее частым осложнением комбинированного лечения является капсулярная контрактура – образование фиброзной оболочки вокруг имплантатов. Всего выделяют 4 степени капсулярной контрактуры, причём 1 и 2 степень не требуют хирургического лечения, а 3 и 4 являются достаточно выраженными и обычно являются показанием к капсулотомии или капсулоэктомии. Так, в работе A. Carnevale et al. из 29 пациенток с реконструкцией синтетическими материалами у 5 (17%) не было признаков капсулярной контрактуры, у 9 (65%) – контрактура 2 степени по Бекеру, у 3 (11%) – 3 степени, у двух (7%) – 4 степени [5]. Среди пациенток, описанных в статье Но et al., всего было отмечено 21 (17.1%) случай замены и 17 (13.3%) случаев удаления импланта у 35 (4,6%) пациенток, из них у 3 были как замена, так и удаление импланта, в срок от 3 нед. до 9 мес. после окончания лучевого лечения. Причинами замены импланта послужили инфицирование ложа, развитие капсулярной контрактуры IV степени по Беккеру. Причиной удаления импланта послужила его экструзия. При этом 2-летняя частота замены или потери импланта составила 8% и 17,1%, соответственно, а 7-летняя составила 9% и 13,1% соответственно. Авторы рассматривают негативные события, приведшие к замене или удалению импланта, как результат многофакторного воздействия, включающего как лучевое лечение, так и проведенную химиотерапию, гормонотерапию и характеристики самих пациенток (возраст, сопутствующие заболевания, курение) [10]. Mongilal et al. при многолетнем наблюдении 210 женщин с комбинированной пластикой выявили довольно большую частоту осложнений, возникших в срок 30 дней после операции. Было выявлено 46 случаев осложнений (21,9%), которые включали в себя некроз, инфицирование и гематомы, а в более поздние сроки указанные осложнения были отмечены ещё у 45 пациенток (26,2%). В основном возникновение вышеуказанных осложнений было связано с наличием импланта (капсулярная контрактура, инфицирование ложа импланта, смещение импланта) [11]. С другой стороны, Behranwala et al., сравнив группы пациенток, получавших лучевую терапию в адьювантном режиме и не получавшую её, установили, что образование капсулы было обнаружено как у 13 пациенток из 92 (14.1%), получавших лучевое лечение, так и у 17 пациенток из 44 (38.6%), которым не проводилась лучевая терапия. Хотя существуют данные, показывающие, что образование капсулы наблюдается в три раза чаще в облучённой области и возникает в более ранние

сроки, авторы отмечают, что в рамках их собственных наблюдений более чем у 60% пациенток капсула не развивается вовсе в течение 4 лет с момента проведения лучевой терапии, поэтому такой подход к лечению можно полагать безопасным. Авторы связывают полученные результаты лечения с тщательным отбором пациенток для одномоментной реконструктивно-пластической операции и использованием протеза определённого типа и необходимого размера, благодаря чему происходит ранняя адгезия импланта и тканей, что, в свою очередь, приводит к минимизации миграции импланта и отложения дефектного коллагена, ответственного за образование капсулы [4].

Заключение

Таким образом, все больные раком молочной железы, которым показано комплексное противоопухолевое лечение, включающее лучевую терапию и химиотерапию, должны получать его в полном объёме вне зависимости от варианта хирургического вмешательства, в том числе и реконструктивно-пластического. Важно помнить, что реконструктивно-пластическая операция направлена в первую очередь на эстетический эффект и не может быть и не должна быть препятствием к проведению лучевого лечения при показаниях к его выполнению в полном объёме вне зависимости от имеющейся в распоряжении радиологического отделения 2D или 3D технологии лучевого лечения. Использование новейших 3D и 4D технологий лучевой терапии позволяет уменьшить количество и выраженность негативных последствий комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — М., 2014.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2016.
3. Ascherman J.A., Hanasono M.M., Newman M.I. et al. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117. – P. 359-365.
4. Behranwala K.A., Dua R.S., Ross G.M. et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using bi-dimensional anatomical expander implants // *JPRAS.* – 2006. – Vol. 59. – P. 1043-1051.
5. Carnevale A., Scaringi C. et al. Radiation therapy after breast reconstruction: outcomes, complications and patient satisfaction // *Radiol. Med.* – 2013. – Vol. 118 (7). – P. 1240-50.
6. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies — improving the management of early breast

- cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26 (9).
7. Daisuke Ota, Atsushi Fukuuchi, Yoshiko Iwahira et al. Clinical Outcome of Reconstruction With Tissue Expanders for Patients With Breast Cancer and Mastectomy // *Clinical Breast Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – № 5. – P. 339-345.
 8. Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Breast Reconstruction with Expanders and Implants. — American Society of Plastic Surgeons, 2013.
 9. Harmeling J. Xavier, Casimir A.E. Kouwenberg, Eveline Bijlard et al. The effect of immediate breast reconstruction on the timing of adjuvant chemotherapy: a systematic review // *Breast Cancer Res Treat.* – 2015. – Vol. 153 (2). – P. 241–251.
 10. Ho A., Cordeiro P., Disa J. et al. Long-Term Outcomes in Breast Cancer Patients Undergoing Immediate 2-Stage Expander/Implant Reconstruction and Postmastectomy Radiation // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – P. 2552-2559.
 11. Monrighal E., Dauplat J., Gimbergues P. et al. Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37(10). – P. 864-870.
 12. NCCN Guideline for breast cancer. Version 01.2016.
 13. Warren Matthew Rozen, Mark W. Ashton, G. Ian Taylor. Defining the Role for Autologous Breast Reconstruction After Mastectomy: Social and Oncologic Implications // *Clinical Breast Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – № 2. – P. 134-142.
 14. Tsoi B., Ziolkowski N.I., Thoma A. et al. Systematic Review on the Patient-Reported Outcomes of Tissue-Expander/Implant vs Autologous Abdominal Tissue Breast Reconstruction in Postmastectomy Breast Cancer Patients // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 218. — Issue 5. – P. 1038–1048.

S.I. Tkachev^{1,2}, A.V. Nazarenko¹, E.V. Timoshkina¹, V.A. Sobolevsky¹, O.P. Trofimova¹, S.M. Ivanov¹, V.V. Glebovskaya¹, T.N. Borisova¹, V.A. Khailenko^{1,2}

Preliminary results of complex treatment of breast cancer patients including reconstructive-plastic surgery, chemotherapy and conformal radiotherapy

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
 Moscow

Preliminary results of complex treatment of 58 patients with I-IIIC breast cancer (T1-4N0-3M0) who underwent radical mastectomy with reconstruction of the breast in its various variants and conformal radiotherapy in adjuvant mode to the pectoral region and regional lymph drainage are presented in the article. A low incidence of complications from the reconstructed breast was noted: two (7%) cases of implant removal due to pronounced capsular contracture and in connection with infection of the implant bed. At the time of observation of patients from 11.5 to 158.9 months, median 18.6 months, in 3 (5%) patients clinically significant radiation pneumonitis was detected. The overall two-year survival was 97% and progression-free survival was 90%. In 6 (10%) patients distant metastases were detected, in 1 (2%) — recurrence of the disease in the area of postoperative scar. Thus reconstructive-plastic surgery can be an integral part of complex anti-tumor treatment including radiotherapy with direct indications to it in full volume and dose.

Key words: breast cancer, complex treatment, reconstructive-plastic surgery, chemotherapy, conformal radiotherapy

Поступила в редакцию 13.12.2016 г.