

*А.Д. Зикиряходжаев¹, И.М. Широких², Н.В. Аблицова¹, М.В. Ермощенко¹,
Ш.Г. Хакимова¹, Г.Г. Хакимова³, А.Ю. Тукмаков⁴*

Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²Российский Университет Дружбы Народов (РУДН),

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России,
Москва

Хирургический этап остается основным в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы (РМЖ), а радикальная мастэктомия является по-прежнему основным вариантом хирургического лечения в большинстве клиник России. Отсутствие молочной железы (МЖ) является как физической, так и психологической травмой для женщины и приводит к глубокой деформации личности, значительно ухудшая качество жизни. Таким образом, реконструктивно-пластическая хирургия МЖ стала неотъемлемой частью современной клинической онкологии. Лучевая терапия может привести к развитию осложнений после реконструкции МЖ, и наоборот, реконструированная МЖ может вызвать технические сложности для радиолога для правильного подведения необходимой дозы облучения. Таким образом, перед хирургом и радиологом возникла задача выбора оптимальной последовательности реконструкции и снижения риска развития осложнений в послеоперационном периоде после проведения лучевой терапии на эндопротез без ущерба для онкологических или косметических результатов реконструированной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, одномоментная реконструкция молочной железы, ацеллюлярный дермальный матрикс, АДМ, сетчатый имплантат, мастэктомия, лучевая терапия, капсулярная контрактура, полиуретановый имплант

Введение

В РФ по данным на 2016 год рак молочной железы (РМЖ) выявлен в 15,9% случаев от общего числа злокачественных новообразований у женщин в возрастной группе от 30 до 59 лет [1],

в связи с чем, растет необходимость повышения качества жизни пациенток после радикального хирургического лечения.

Хирургический этап остается основным в комбинированном и комплексном лечении РМЖ, а радикальная мастэктомия является по-прежнему основным вариантом хирургического лечения в большинстве клиник России.

Отсутствие молочной железы (МЖ) является как физической, так и психологической травмой для женщины и приводит к глубокой деформации личности, значительно ухудшая качество жизни. Потеря женственности и привлекательности после калечащей операции, по данным многочисленных исследований, способствуют развитию депрессии, ощущению неполноценности у 90% больных, у 30% пациенток исчезает половое влечение, у 22% ухудшение личностно-семейных отношений приводит к распаду семьи [2]. Таким образом, реконструктивно-пластическая хирургия МЖ стала неотъемлемой частью современной клинической онкологии.

Современные методы одномоментной реконструкции МЖ при РМЖ можно разделить на три группы: реконструкция с использованием синтетических материалов (экспандеров и имплантатов), собственных тканей, а также их комбинации. К первой группе относят двухэтапные операции с первичной дермотензией экспандером и последующей заменой на эндопротез или одномоментные реконструкции с использованием силиконового эндопротеза. Ко второй группе относят одномоментные реконструкции собственными тканями, такими как торакодorzальным лоскутом (ТДЛ), ТРАМ-лоскутом, DIEP-лоскутом, SIEP-лоскутом после радикальной мастэктомии. Третью группу составляют операции, при которых в дополнение к собственным тканям используют имплантаты, а также операции с формированием субмускуляр-

ного кармана для эндопротеза с использованием сетчатого или биологического имплантатов.

На сегодняшний день предпочтение отдается одномоментной реконструкции МЖ, поскольку позволяет значительно повысить качество жизни женщины путем улучшения физического состояния и общего психологического благополучия. К тому же, по данным многочисленных исследований, проведенным метаанализом [3, 4, 5], разницы в возникновении частоты локального и локо-регионального рецидива в группе мастэктомии и в группе одномоментной реконструкции МЖ не выявлено. Ежегодно потребность в одномоментной реконструкции МЖ растет. По данным S. Agarwal, K.M. Kidwell процент пациенток, которые имели реконструкцию только эндопротезом, возросло с 27% до 52%, а число больных с аутологичной реконструкцией уменьшилось с 56% до 32%.

По данным многочисленных рандомизированных исследований, пациенты, получающие адьювантную ЛТ имеют более низкий риск развития локо-регионального рецидива и достоверное улучшение общей выживаемости [6, 7]. Однако, несмотря на сокращение локо-региональных рецидивов и увеличение безрецидивной выживаемости, ЛТ после мастэктомии может отрицательно повлиять на исход реконструкции. Имеются четкие показания к проведению ЛТ после мастэктомии, в частности большой размер опухолевого узла, лимфоваскулярная и перинеуральная инвазия, вовлечение кожи в опухолевый процесс, поражение региональных лимфатических узлов.

Одномоментная реконструкция молочной железы без проведения в дальнейшем ЛТ более предпочтительна для пациента и хирурга, так как обеспечивает лучшие эстетические результаты [8]. Несмотря на это, по статистике в США менее 20% пациентов предпочитают одномоментную реконструкцию МЖ при планировании в дальнейшем проведения ЛТ [9]. Возможно, это обусловлено выбором пациентки или опасением хирурга, что послеоперационная ЛТ может привести к осложнениям.

Осложнения после ЛТ могут быть ранними, от нескольких дней до нескольких недель, и поздними, возникающими от нескольких месяцев до нескольких лет после завершения ЛТ. Ранние осложнения – это, обычно, воспалительные процессы, которые могут привести к некрозу тканей и протрузии эндопротеза. Поздними являются атрофия и фиброз, возникновение капсулярной контрактуры.

Кроме того, противники одномоментной реконструкции МЖ высказывают предположение о том, что эндопротезирование может привести к изменению анатомии грудной стенки и, соответ-

ственно, искажению геометрических параметров конструкции радиоационного поля, приводящих к передозировке целевых и окружающих тканей [10]. Однако, при современных возможностях в лучевой терапии и появления 3D оконтуривания, такие осложнения уходят на задний план современной онкологии.

При реконструкции МЖ перед хирургом стоит задача в создании формы железы, симметрии, воссоздании объема, восстановлении значительного дефицита ткани, формирования субмаммарной складки, а также соблюдения всех онкологических принципов. Выбор реконструкции молочной железы носит индивидуальный характер и зависит от стадии опухолевого процесса, анатомических особенностей пациента, желаний самого пациента, возможности хирурга, и планирования дальнейшей терапии.

В исследовании M. Barry [7] было выявлено, что пациенты, получавшие ЛТ после реконструкции МЖ с применением аутологичных тканей, имели меньшее количество осложнений в сравнении с реконструкцией с применением эндопротезов. Еще один систематический обзор [11] показал, что использование эндопротеза повышает риск повторной операции по сравнению с использованием аутологичных лоскутов. Большой анализ, проведенный в клиниках Memorial Sloan Kettering Cancer Center и Cleveland Clinic [12], также показал, что 20-30% всех пациентов после реконструкции с использованием эндопротеза потребовали повторной операции.

В проведенном проспективном когортном многоцентровом исследовании MROC за период с 2012 по 2015гг. [13] сравнивались осложнения в группе реконструкций молочной железы без проведения ЛТ (n=1625) и с проведением ЛТ (n=622). По результатам исследования в группе с планированием проведения ЛТ в послеоперационном периоде отдавалось предпочтение использованию аутологичных лоскутов (37,9% vs 25,0%, $p < 0,001$). Так же в группе с проведением ЛТ одномоментная реконструкция встречалась реже (83,0% vs 95,7%, $p < 0,001$). Как минимум одно осложнение возникало уже через два года у 38,9% облученных пациентов с реконструкцией имплантатом, у 25,6% с реконструкцией аутологичными лоскутами, у 21,8% необлученных пациентов с реконструкцией имплантатом и 28,3% необлученных пациентов с аутологичной реконструкцией. Среди облученных пациентов аутологичная реконструкция была связана с более низким риском осложнений, чем реконструкция с использованием импланта ([OR] $\frac{1}{4}$ 0,47, 95% доверительный интервал [CI] $\frac{1}{4}$ 0,27 до 0,82, $P \frac{1}{4}$ 0,007). Между пациентами без проведения ЛТ не было выявлено различий. Также выявлено статистически значимое различие

Таблица 1. Характеристики пациентов

	n	Тканевой экспандер	Имплант
	150	104 (69,3%)	46 (30,7%)
Односторонняя	48 (32%)	32 (30,8%)	16 (34,8%)
Применение АДМ*	73 (48,7%)	58 (55,8%)	15 (32,6%)
Химиотерапия:			
В течение/после реконструкции	98 (65,3%)	58 (55,8%)	40 (87,0%)
До реконструкции	52 (34,7%)	46 (44,2%)	6 (13,0%)
ЛТ локально на молочную железу	31 (20,7%)	28 (26,9%)	3 (6,5%)
ЛТ на региональные зоны	119 (79,3%)	76 (73,1%)	43 (93,5%)
Подкожная МЭ	12 (8%)	8 (7,7%)	4 (8,7%)
Кожесохранный МЭ	137 (91,3%)	1 (1,0%)	42 (91,3%)

*АДМ – ацеллюлярный дермальный матрикс

между пациентами в разных группах в плане их удовлетворенностью эстетическим результатом через два года после реконструкции. В группе с аутологичными лоскутами и имплантами после ЛТ — 63,5, 95% CI $\frac{1}{4}$ 55,9 до 71,1 vs 47,7, 95% CI $\frac{1}{4}$ 40,2 до 55,2 соответственно. И в группе без проведения ЛТ – в группе аутологичных лоскутов 67,6, 95% CI $\frac{1}{4}$ 60,3 до 74,9 vs 60,5, 95% CI $\frac{1}{4}$ 53,6 to 67,4 в группе с эндопротезированием. Таким образом, в данном исследовании наибольшая удовлетворенность результатом, а также наименьшее количество осложнений после проведения ЛТ были достигнуты в группе с аутологичной реконструкцией МЖ.

При использовании аутологичных лоскутов (ТДЛ, ТРАМ и др.) происходит дефект в месте формирования лоскута (деформация спины, передней брюшной стенки, ягодиц). Также увеличивается время операции, объем кровопотери и лимфорей в послеоперационном периоде. Не всегда возможно достичь желаемых эстетических результатов, используя лишь один аутологичный лоскут. В связи с чем, многие пациенты отказываются от выбора таких операций и предпочитают реконструкции с использованием силиконового эндопротеза или комбинацию данных методик.

Также при планировании ЛТ в дальнейшем лечении существует мнение, что в таком случае стоит отдавать предпочтение двухэтапной реконструкции МЖ с использованием тканевых экспандеров. Преимуществом двухэтапной операции является то, что при замене экспандера на имплант выполняется капсулэктомия, тем самым минимизируя риск последующего возникновения капсулярной контрактуры. Однако, частота возникновения капсулярной контракту-

ры при такой операции существенно варьирует от исследования к исследованию.

Так, в 2011г. M. Nava [14] совместно с коллегами сообщили о своих результатах наблюдения, по данным которого у 20 из 50 пациентов (40%), имеющих двухэтапную реконструкцию с использованием тканевых экспандеров, после ЛТ возникли осложнения, в сравнении с 7 пациентами из 109 (6,4%) после одномоментной реконструкции МЖ ($p < 0,0001$). В сравнении с двухэтапной реконструкцией, лучшую форму реконструированной железы и симметрию, по данным оценки хирургов, удалось достигнуть при одномоментной реконструкции МЖ после ЛТ. Частота развития капсулярной контрактуры IV степени по Baker при двухэтапной реконструкции была больше (13,3% vs 10,1% vs 0% в группе без ЛТ; $p = 0,0001$).

Аналогичные результаты наблюдения описал в своей статье P.G. Cordeiro [15]. В $18 \pm 1\%$ случаев была выявлена капсулярная контрактура IV степени при использовании тканевых экспандеров и в 12,4% в группе одномоментных реконструкций. Отказ пациентов от двухэтапной реконструкции достиг 32% в пользу одномоментной реконструкции — 16,4% ($p < 0,01$).

Данные проспективного исследования K.B. Santosa 2016 г. [16] показали влияние ЛТ в двух различных группах – двухэтапной реконструкции экспандер/имплант и одномоментной реконструкции (табл. 1). Все пациенты контролировались не менее 2 лет после операции.

В общей доле в 10,7% случаев были неудачные реконструкции МЖ, без существенной разницы между двумя этими группами. Среди всех пациентов у более четверти всех пациентов (28,7%) возникли осложнения (табл. 2). Наибо-

Таблица 2. Различные осложнения после проведения ЛТ

Осложнение	%	Тканевой экс-пандер	Имплант	p-value
		104 (69,3%)	46 (30,7%)	
Серома	10 (6,7%)	8 (7,7%)	2 (4,4%)	0,456
Гематома	5 (3,3%)	4 (3,9%)	1 (2,2%)	0,632
Инфекция:	22 (14,7%)			
Антибиотикотерапия	10 (6,7%)	7 (6,7%)	3 (6,5%)	0,962
Антибиотикотерапия+удаление импланта	12 (8,0%)	7 (6,7%)	5 (10,9%)	0,395
Расхождение швов	5 (3,3%)	5 (4,8%)	0	0,324
Капсулярная контрактура	4 (2,7%)	3 (2,9%)	1 (2,2%)	0,804
Удаление импланта	3 (2,0%)	3 (2,9%)	0	0,553
Другие осложнения	43 (28,7%)	32 (30,8%)	11 (23,9%)	0,395
Неудачная реконструкция	16 (10,7%)			

лее распространенным осложнением было инфицирование (22 пациента, 14,7%). Капсулярная контрактура при двухэтапной реконструкции наблюдалась чаще — 3 (2,9%), $p = 0,804$.

Достижения современного оборудования для ЛТ позволили минимизировать риск осложнений. В сообществе радиационной онкологии в сочетании с растущей уверенностью в лечении пациентов с реконструкцией МЖ эти достижения почти ликвидировали проблемы планирования лучевой терапии, которые когда-то казались непреодолимыми в контексте реконструкции МЖ. Разумеется, это общее правило исключает пациентов с отечно-инфильтративной формой РМЖ, которым одномоментная реконструкция не рекомендуется. Оптимальный план выполнения ЛТ включает целевые районы (участок реконструкции, грудную стенку и региональные лимфатические узлы) с установленной дозой облучения, при этом сводится к минимуму доза облучения в сердце и легком.

Существует большое количество исследований на данную тему, так, например, известное исследование MSKCC [17], сравнивающее проведение ЛТ на МЖ с реконструкцией и без нее. По результатам исследования выявлено, что наибольшей проблемой для радиологов является планирование облучения на внутренние грудные лимфатические узлы (internal mammary lymph nodes), что значительно увеличивает дозу для сердца и легких.

Еще одной из проблем реконструктивной хирургии МЖ является билатеральная реконструкция. За период наблюдения с 1988 по 2007гг. число реконструкции обеих молочных желез увеличилось в виду выполнения профилактических мастэктомий.

В исследовании MROC из 1151 пациентов, которым выполнили билатеральную реконструк-

цию, 280 (45%) подверглись воздействию ЛТ и 871 (54%) обошлись без нее. Радиологи часто поднимают вопрос, как препятствуют планированию билатеральные реконструкции. Точное геометрическое размещение тангенциальных лучей особенно важно для минимизации дозы для нормальных органов и контралатеральной стороны без ущерба для охвата ипсилатеральной реконструированной МЖ и лимфатических узлов.

В исследовании MSKCC [18] сравнили проведение ЛТ при односторонней и билатеральной реконструкции. Несмотря на опасения, авторы выявили, что двусторонние имплантаты не уменьшают качество подведения рекомендуемой дозы.

Для облучения реконструированной МЖ в зависимости от возможности и оснащенности клиники используются различные виды ЛТ. IMRT (модулированная ЛТ по интенсивности) или объемно-модулированная дуговая ЛТ позволяют настраивать необходимую дозу облучения для реконструированной железы и лимфатических узлов, сохраняя высокие дозы вдали от легких и сердца. Более того, благодаря уменьшению числа так называемых «hot spots» (области, получающие дозу облучения больше, чем запланировано), эти методы могут обеспечить распределение гомогенной дозы по целевым регионам. Тонкое различие между объемно-модулированной дуговой ЛТ и IMRT заключается в том, что лучи излучения в первом случае расположены как широкие дуги по реконструированной железе и лимфатическим узлам, а не статические лучи, что позволяет получать облучение быстрее, чем с IMRT. Эта удобная функция объемной термо-модулированной дуговой ЛТ позволяет сочетать ее с методами глубокого вдоха (активный контроль дыхания ABC), которые приводят к дальнейше-

му сокращению дозы облучения, достигающей сердца и легких, для пациентов с РМЖ после одномоментной реконструкции, особенно при левостороннем лечении.

Протонная терапия — еще один точный метод доставки лучевой терапии у женщин после реконструкции МЖ. Из-за отсутствия выходной дозы физические свойства протонов позволяют максимально уменьшить дозу облучения на окружающие здоровые ткани. Протонную терапию обычно применяют при одномоментной реконструкции имплантом, так как при реконструкции тканевым экспандером в данной методике возникают осложнения из-за металлического порта экспандера. Так же из-за высокой дозы на кожный чехол импланта при протонной терапии возможно повышение риска развития капсулярной контрактуры или других осложнений. До тех пор, пока не будут опубликованы соответствующие исследования, авторы предлагают ограничить использование протонной терапии у пациентов после реконструкции молочной железы [19].

В настоящее время уже опубликована вторая фаза Северо-Американского исследования [20], где рассмотрели 67 женщин с РМЖ (II-IIIa стадии), которым в послеоперационном периоде выполнили гипофракционированную ЛТ. Режим фракционирования: 36,6 Гр в 11 фракциях в течение 11 дней на грудную клетку и региональную зону. Среди них 41 (61%) выполнена реконструкция молочной железы с использованием импланта или тканевого экспандера. В результате инфицирования в трех случаях до начала ЛТ был удален имплант. Медиана наблюдения составила 32 мес. (диапазон 26,6 — 35,3). Трехлетняя безрецидивная общая выживаемость составила 89,2% (95% CI, 0,748 до 0,956). Общая доля пациентов, у которых был удален имплант составила 24% (9 из 38) или выполнено повторное хирургическое вмешательство 8% (3 из 38), в общей сложности осложнения составили 32%, что было сопоставимо с результатами других международных исследований. Исходя из этих результатов планируется 3 фаза рандомизированного исследования со стандартной фракционированной лучевой терапией после мастэктомии у женщин с одномоментной реконструкцией МЖ с совместно с группой Alliance (A221505), исследование начато в конце 2017 г.

Многим пациенткам при выполнении одномоментной реконструкции МЖ с помощью силиконового эндопротеза не хватает объема собственных тканей для надежного укрытия эндопротеза. В таких случаях для укрытия и укрепления нижнего склона реконструируемой МЖ используются синтетические сетчатые или биологические имплантаты.

В настоящее время на современном мировом рынке медицинской продукции представлен большой выбор сетчатых имплантатов. Они обладают различными физико-химическими характеристиками, позволяют снизить частоту послеоперационных осложнений, а также уменьшить материальные затраты на лечение. Наиболее широкое распространение получила полипропиленовая сетка с титановым покрытием TiLoop® Bra (Германия), которая была одобрена в Европе для использования в хирургии с 2008 года [21].

На сегодняшний день самое крупное исследование под руководством М. Dieterich [22] включает 207 пациентов, которым выполнена радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом и сетчатым имплантатом TiLoop® Bra. Средний период наблюдения составил 14 мес. (диапазон от 1 до 41 мес.). В результате статистической обработки данных средний возраст пациентов составил 47± 11,6 лет, ИМТ 23±3,5 кг/м². Методика операции заключается в подшивании сетчатого имплантата к нижней границе большой грудной мышцы непрерывным швом расасывающимся шовным материалом, далее ею укрывался имплант. В послеоперационном периоде были выявлены следующие осложнения: основные, требующие повторного хирургического вмешательства: инфицирование раны, расхождение швов, некроз, обильные гематомы и серомы; и минимальные осложнения, которые подвергались консервативному лечению: поверхностные гематомы и серомы. Авторы также оценивали дополнительные факторы риска, влияющие на возникновение осложнений: сахарный диабет, курение, ожирение. Сахарный диабет и курение наблюдались в 34 случаях. В 29% случаев возникли осложнения в послеоперационном периоде, из них 13,4% это основные и 15,6% - минимальные. У 18 пациентов (7,8%) сетчатый имплантат был удален, в 8,7% также был удален силиконовый имплант. Капсулярная контрактура имела место у всех пациентов с основными осложнениями (p = 0.018). По мнению авторов, курение, сахарный диабет и ожирение существенно не повлияли на возникновение основных послеоперационных осложнений. Также не было выявлено зависимости между проведением лучевой терапии в послеоперационном периоде и возникновением осложнений, что, в свою очередь, позволило авторам рекомендовать применение данной методики для одномоментной реконструкции молочной железы.

Также для укрепления нижнего склона реконструируемой молочной железы используются биологические имплантаты или ацеллюлярный

дермальный матрикс (АДМ) – это донорский дермальный лоскут, специализированной обработкой лишенный своих антигенных свойств. Впервые применение биологической матрицы было выполнено в 2001 году Salzberg С. [23]. Существуют несколько вариантов АДМ – человеческий, свиной, из материала крупного рогатого скота. В РФ разрешен к использованию свиной ацеллюлярный матрикс Permacol.

Преимущества использования АДМ заключаются в возможности укрепления нижнего склона реконструируемой молочной железы, тем самым дает возможность установить большие объемы имплантов [24], и создания хорошей субмаммарной складки [25]. Также биологический имплантат позволяет добиться хорошего хирургического результата путем быстрой реваскуляризации и репопуляризации клеток [26].

Опубликован большой обзор литературы [26] проведенных исследований с января 2004г. по март 2014г. с выполнением одномоментной реконструкции МЖ с использованием силиконового эндопротеза и сетчатого имплантата или АДМ. Авторы оценивали эстетические результаты, частоту осложнений, стоимость материала, эффект воздействия ЛТ. В большинстве исследований сообщается о хороших эстетических результатах [26, 27] mean follow-up was 28 months. Grade III/IV contractures were identified in nine patients (all on the irradiated side, 28-32), при применении данной методики. В частности, в публикации Andrew J. Vardanian [33] показано, что эстетический результат при использовании АДМ гораздо выше за счет оптимизации формирования субмаммарной складки, уменьшения риска возникновения капсулярной контрактуры и риска ротации эндопротеза. По данным автора, хороший эстетический результат был достигнут через 14 месяцев в 91% случаев.

Индивидуальные результаты исследования E. Logan [26] показали, что использование биологических материалов связано с более низким уровнем инфицирования и развитием капсулярной контрактуры, но выше риск развития гематомы, некроза кожи и потери импланта, в особенности после проведения ЛТ. Ощутимым минусом использования АДМ является его стоимость.

В обзоре литературы Ara A. Salibian и др. [34] анализирован опыт применения АДМ и синтетических сетчатых материалов при реконструкции МЖ на примере 6 (136 реконструкций) опубликованных исследований (табл. 4). Большинство исследований (66,7%) носили IV уровень доказательности. Одномоментная реконструкция МЖ была выполнена в 45% случаев. В 1,5% случаев одномоментной рекон-

струкции молочной железы применялся АДМ и в 60,2% сетчатый имплантат. Проведена оценка общей частоты осложнений: инфекции – 1,2%, серома 0,9%, гематома 2,3%, полный некроз сосково-ареолярного комплекса 1,1%, частичный некроз САК 4,5%, некроз кожи 1,8%, ранозаживляющие осложнения в 2,3%, эксплантация 4,1% и 1,2% составили капсулярные контрактуры III/IV степени.

Таким образом, большинство авторов оценивали использование биологических и сетчатых имплантатов на малом количестве пациентов. В большинстве исследований включено малое количество наблюдений, что не позволяет в настоящее время определить дифференциальном подходе в выборе методики реконструкции. Поэтому работа в этом направлении представляется актуальной и перспективной для современной реконструктивно-пластической хирургии у больных РМЖ.

С момента появления имплантов в пластической и реконструктивной хирургии МЖ капсулярная контрактура в течение 50 лет была основной проблемой для хирурга [35], число повторных операций достигало до 80%. По данным US Food and Drug Administration женщины, которым была выполнена реконструкция с применением силиконового гелевого импланта в течение 4 летнего наблюдения в 15% имели риск возникновения капсулярной контрактуры (III, IV степени по Baker), в 25% был удален имплант и выполнена реоперация. ЛТ также повышала риск развития капсулярной контрактуры (46,6%).

Для снижения риска возникновения капсулярной контрактуры были использованы полиуретановые импланты (Ashley [36] в 1970 году). По данным многочисленных исследований [37-46] частота развития капсулярной контрактуры на полиуретановом импланте составляет до 2%. В исследовании P. Stefano за период наблюдения 9 лет частота развития капсулярной контрактуры (III, IV степени по Baker) составила 8,1% на полиуретановых имплантах. Капсулярная контрактура развилась в течение 3 лет в облученной группе и в течение 7 лет в необлученной группе. В группе молодых пациентов капсулярная контрактура встречалась чаще. Таким образом, авторы связывают полиуретановые импланты с более низкой кумулятивной частотой развития капсулярной контрактуры даже при проведении лучевой терапии.

Собственный опыт

В Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи за период с июня 2013 по ноябрь 2017 года выполнено 132 операции в объеме: 111- подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом и 21 — кожно-сохранная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом. Для укрепления нижнего склона реконструируемой железы дополнительно использовали синтетические, биологические материалы и аутологичные лоскуты (табл. 3).

Средний возраст пациентов составил 43,72±8,59 лет. Средний период наблюдения 28,44±14,66 мес. (от 6 до 48 мес.).

По стадиям РМЖ пациенты распределились следующим образом: 0 стадии 17 пациентов, I — 54, IIА — 32, IIВ — 13, IIIА — 9, IIIС 3, 2 случая саркомы МЖ. По результатам иммуногистохимического исследования люминальный тип А — 40 пациентов, 25 — люминальный тип В, Her2/neu негативный, 15 — люминальный тип

В, Her2/neu позитивный, 21 — тройной негативный тип и 10 Her2/neu — позитивный тип.

Неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) была выполнена у 25 пациенток, из которых в 5 случаях был достигнут полный ответ в виде полной регрессии опухолевого узла (CR) и в 20 случаях — частичная регрессия опухолевого узла (PR). По степени злокачественной дифференцировки опухоли распределились следующим образом: G1 — 4 G2 -76, G3 — 50. По данным морфологического исследования лимфоваскулярная инвазия была выявлена в 34 случаях, интравенозная в 21.

Использовались импланты различных фирм: 38 Silimed, 49 Polytech, 6 Allergan, 38 Mentor, 1 Eurosilicon. Полиуретановые импланты были применены в 82 случаях (62%). У 21 пациентки была выявлена герминально значимая мутация гена BRCA1, в 1 случае мутация гена BRCA2 и 3 — мутация гена CHEK2. Профилактическая мастэктомия контралатеральной железы была выполнена у 22 пациенток, мастопексия у 8, аугментация — у 20.

В качестве адъювантного лечения у 43 пациенток была выполнена химиотерапия, у 64 —

Таблица 3. Материалы, используемые для укрытия нижнего склона реконструируемой железы

	Сетчатый имплантат	АДМ	ДЛ	ТДЛ	Без укрытия
N (кол-во)	65, из них 22 с сохранением БГМ*	18, из них 12 перфорированных АДМ	15	8	26

*БГМ — большая грудная мышца

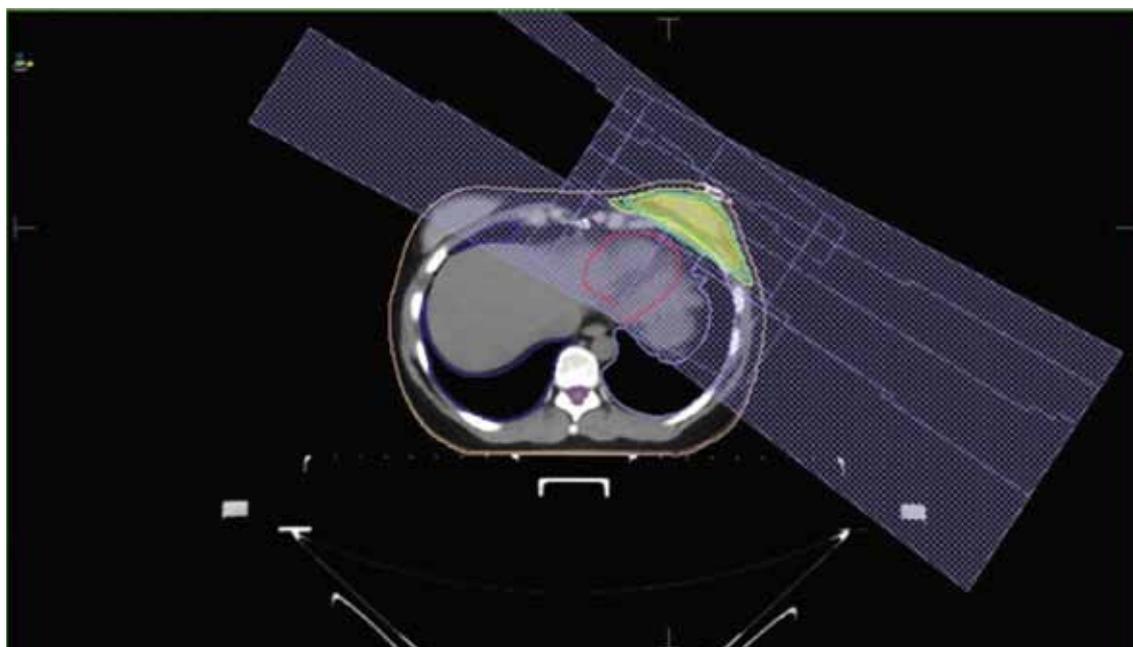


Рис. 1а. Планирование ЛТ на левую МЖ после билатеральной реконструкции

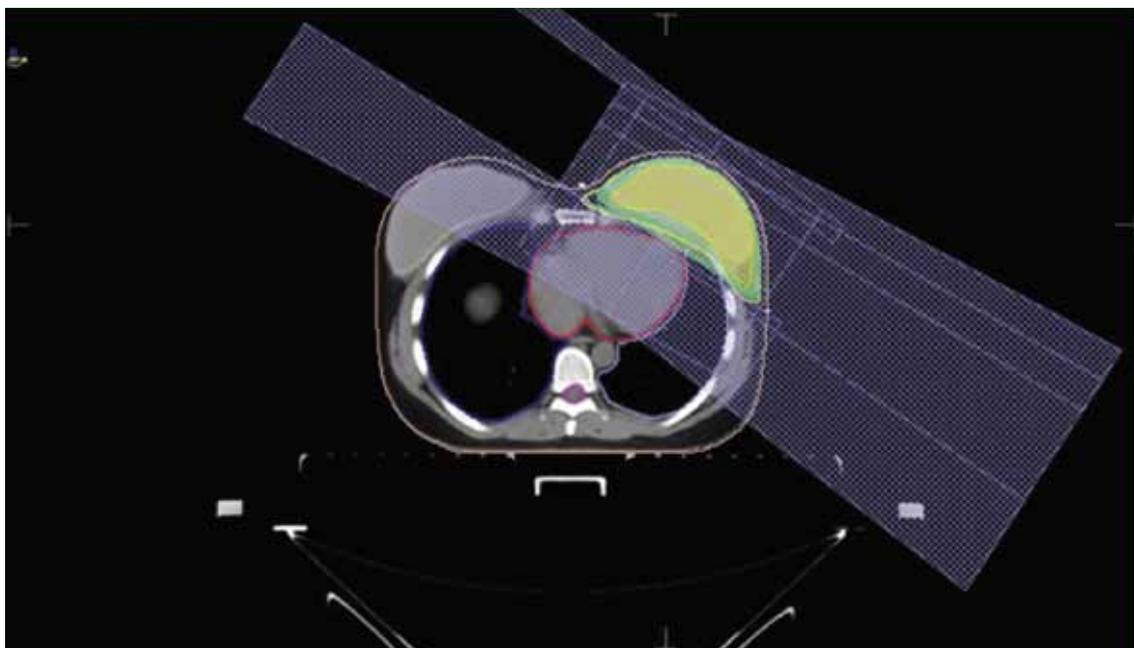


Рис. 16. Планирование ЛТ на левую МЖ после билатеральной реконструкции

гормонотерапия, у 11 — таргетная терапия, у 22 — выключение функции яичников, у 47 — ЛТ. ЛТ на реконструированную МЖ выполнялась СОД 45 Гр. Билатеральная реконструкция выполнялась в 22 случаях и не составляла проблем для планирования выполнения ЛТ (рис. 1а, б).

ЛТ проводилась в сроки 1 мес. после выписки пациентки при отсутствии выполнения адъювантной ХТ. При выполнении ХТ лучевая терапия проводилась сразу после ее окончания, т.е. в течение 6-7 мес. (в зависимости от схемы, как правило, 4АС+4Т (или 12Р) после хирургического лечения).

В ходе нашего исследования пациенты дополнительно подвергались опросу о таких факторах, возможно косвенно влияющих на исход реконструкции, как курение, ожирение, сахарный диабет. Однако, в виду малого количества наблюдений, данные факторы не представили статистической значимости для результатов исследования.

Обязательным методом исследования для решения вопроса о необходимости дополнительного укрытия явилось измерение толщины кожных покровов молочных желез (pinch-тест)

у всех пациентов, включенных в исследование. Так как нами заранее был выбран критерий отбора пациентов (pinch-тест более 0,5см) для группы пациентов без дополнительного укрытия и pinch-тест менее 0,5см для группы пациентов с дополнительным укрытием, средняя величина pinch-теста у пациентов с применением дополнительного укрытия составила $3,8 \pm 0,3$ см, средняя величина pinch-теста у пациентов без применения дополнительного укрытия составила $5,8 \pm 1,2$ см.

Самым частым осложнением в послеоперационном периоде явилось развитие капсулярной контрактуры после выполнения ЛТ (табл. 4, 5). Средний срок развития капсулярной контрактуры составил $7,6 \pm 11,65$ мес.

Проведен многофакторный дисперсионный анализ (с помощью программы Statistica 10). ЛТ достоверно ($p \leq 0,05$) повышала риск развития капсулярной контрактуры (рис. 2). Также выявлено, что частота развития капсулярной контрактуры при использовании полиуретановых эндопротезов ниже, чем в группе с использованием текстурированных эндопротезов. При использовании текстурированных эндопротезов чаще развивалась капсулярная

Таблица 4. Развитие послеоперационных осложнений

Осложнение	Кол-во наблюдений (n)
Серома	20 (среднее кол-во дней 27,15)
Гематома	2
Краевой некроз	6
Протрузия	6
Инфицирование	2

Таблица 5. Капсулярная контрактура

Степень капсулярной контрактуры по Baker	Кол-во наблюдений (n)
Не развилась	86
I – II	28
III	18
IV	0

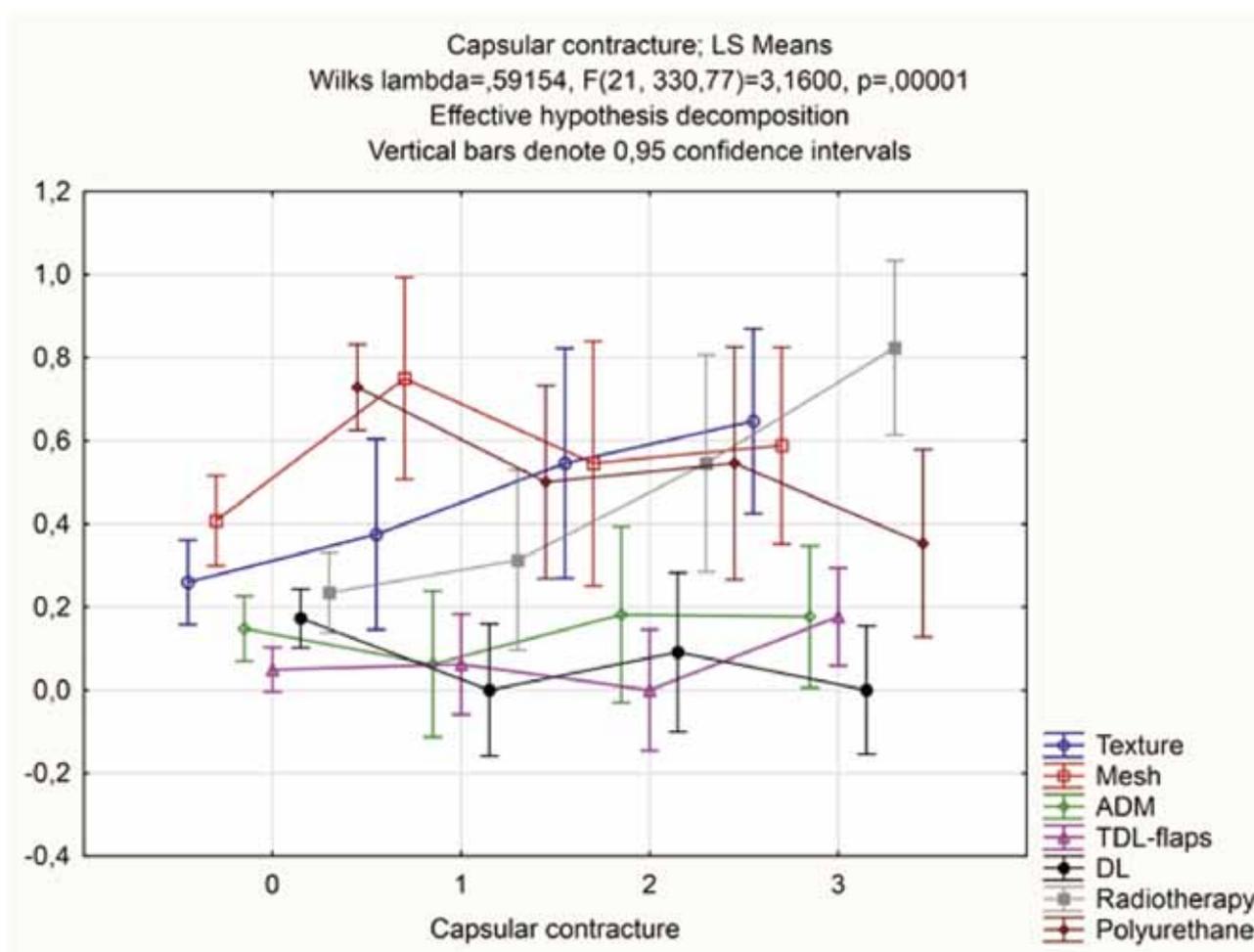


Рис. 2. Степень развития капсулярной контрактуры в разных группах наблюдения.

Таблица 6. Оценка качества жизни с помощью анкеты Breast-Q

	Удовлетворенность МЖ	Удовлетворенность результатом	Психо-социальное благополучие	Сексуальное благополучие	Физическое благополучие
АДМ	71,75	91,66	64,17	59,18	78,92
ТДЛ	57,44	69,44	67,66	61,17	75,11
Сетчатый имплантат	52,7	80	67,4	57,4	72,02
Деэпитализированный лоскут	65,9	74,6	59,5	60,11	75
Без укрытия эндопротеза	49,4	68,4	54,9	36,5	61

контрактура III степени по Baker. Необходимо отметить, что лекарственная терапия не влияет на конечный эстетический результат пациентов, т.к. результаты в группах с выполненной химиотерапией и без химиотерапии были сопоставимы, вне зависимости от режимов и схем проведения ХТ.

Применение дополнительного укрытия нижнего склона реконструированной молочной железы (АДМ, сетчатый имплантат, деэпителизированный лоскут, ТДЛ-лоскут) в равной степени не оказывает существенного влияния на развитие капсулярной контрактуры.

Дополнительно оценивали качество жизни с помощью международного опросника Breast-Q (модуль реконструкция). Таким образом, при применении дополнительного укрытия нижнего склона реконструируемой железы любым из рассматриваемых методов, качество жизни пациентки выше, чем в группе без дополнительного укрытия эндопротеза.

Заключение

Типичный подход к интеграции ЛТ с реконструкцией МЖ вызывает сильные споры в области лечения РМЖ среди радиологов. С каждым годом появляется все больше новых возможностей для проведения безопасной ЛТ после реконструкции МЖ. Результаты исследований могут варьировать в зависимости от методов ЛТ, дозы или фракционирования, а также целевых объемов. Несмотря на большее количество осложнений при одномоментной реконструкции, импланты остаются в преимуществе в выборе метода лечения РМЖ как пациентом, так и хирургом. Минимизация осложнений и максимальная удовлетворенность женщин, получающих ЛТ после мастэктомии, являются нашей объединяющей общей целью. В результате нашего исследования, достоверно значимо, что ЛТ повышает риск развития капсулярной контрактуры. Однако, применение дополнительного укрытия нижнего склона реконструируемой МЖ помогает снизить количество осложнений, тем самым улучшить конечный эстетический результат операции и повысить качество жизни наших пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В. Заболеваемость и смертность в 2016 году. – Москва, 2017г.
2. Захарков Л.И. Подкожные радикальные мастэктомии с первичной реконструкцией при лечении больных раком молочной железы: диссертация ... кандидата медицинских наук 2006г.
3. Gieni M., Avram R., Dickson L. et al. Local breast cancer recurrence after mastectomy and immediate breast

- reconstruction for invasive cancer: a metaanalysis // *Breast*. – 2012. – Vol. 21. – P. 230–236.
4. Park S.H., Han W., Yoo T.K. et al. Oncologic Safety of Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer Patients: A Matched Case Control Study // *J. Breast Cancer*. – 2016. – Vol. 19 (1). – P. 68–75.
5. Meretoja T.J., von Smitten K.A., Leidenius M.H. et al. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in a 15 year series // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1142–1145.
6. Truong P.T., Woodward W.A., Bucholz T.A. Optimizing locoregional control and survival for women with breast cancer: a review of current developments in postmastectomy radiation // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2006. – Vol. 6. – P. 205–216.
7. Barry M., Kell M.R. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Vol. 127. – P. 15–22.
8. Thomson H.J., Potter S., Greenwood R.J. et al. A prospective longitudinal study of cosmetic outcome in immediate latissimus dorsi breast reconstruction and the influence of radiotherapy // *Ann Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15(4). – P. 1081–1091.
9. Chevray P.M. Timing of breast reconstruction: immediate versus delayed // *Cancer J.* – 2008. – Vol. 14(4). – P. 223–229.
10. Kronowitz S.J., Robb G.L. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114(4). – P. 950–960.
11. Tsoi B., Ziolkowski N.I., Thoma A. et al. Safety of tissue expander/implant versus autologous abdominal tissue breast reconstruction in postmastectomy breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2014. – Vol. 133. – P. 234–249.
12. Shah C., Kundu N., Arthur D., Vicini F. Radiation therapy following postmastectomy reconstruction: a systematic review // *Ann Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 1313–1322.
13. Jagsi R., Momoh A.O., Qi J. et al. Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110(2). – dx148 DOI:10.1093/jnci/djx148.
14. Nava M.B., Pennati A.E., Lozza L. et al. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 128. – P. 353–359.
15. Cordeiro P.G., Albornoz C.R., McCormick B. et al. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: radiation to the tissue expander or permanent implant? // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2015. – Vol. 135. – P. 1509–1517.
16. Santosa K.B., Chen X., Qi J. et al. Postmastectomy radiation therapy and two-stage implant-based breast reconstruction: is there a better time to irradiate? // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2016. – Vol. 138. – P. 761–769.
17. Ohri N., Cordeiro P.G., Keam J. et al. Quantifying the impact of immediate reconstruction in postmastectomy radiation: a large, dose-volume histogram-based analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 84. – P. e153–159.
18. Ho A.Y., Patel N., Ohri N. et al. Bilateral implant reconstruction does not affect the quality of postmastectomy

- radiation therapy // *Med. Dosim.* – 2014. – Vol. 39. – P. 18–22.
19. Alice Y. Ho, Zishuo I. Hu, Babak J. Mehrara, Edwin G. Wilkins. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. Review // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. e742–753.
 20. Khan A.J., Poppe M.M., Goyal S. et al. Hypofractionated postmastectomy radiation therapy is safe and effective: first results from a prospective phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 2037–2043.
 21. Casella D. et al. TiLoop® Bra mesh used for immediate breast reconstruction: comparison of retropectoral and subcutaneous implant placement in a prospective single-institution series // *European Journal of Plastic Surgery.* – 2014. – № 11 (37). – P. 599–604.
 22. Dieterich M. et al. Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (Ti-LOOP Bra): a multicenter study of 231 cases // *Plastic and reconstructive surgery.* – 2013. – № 1 (132). – P. 8e–19e.
 23. Salzberg C.A. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm) // *Annals of plastic surgery.* – 2006. – № 1 (57). – P. 1–5.
 24. Forsberg C.G. et al. Aesthetic Outcomes of Acellular Dermal Matrix in Tissue Expander/Implant-Based Breast Reconstruction // *Annals of Plastic Surgery.* – 2014. – Vol. 72. – P. S116–S120.
 25. Tessler O. et al. Beyond Biologics // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2014. – № 2 (133). – P. 90e–99e.
 26. Logan Ellis H. et al. Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2016. – № 1 (14). – P. 121.
 27. Becker H., Lind J.G., Hopkins E.G. Immediate Implant-based Prepectoral Breast Reconstruction Using a Vertical Incision. // *Plastic and reconstructive surgery. Global open.* – 2015. – № 6 (3). – P. e412.
 28. Becker S. et al. AlloDerm versus DermaMatrix in immediate expander-based breast reconstruction: a preliminary comparison of complication profiles and material compliance // *Plastic and reconstructive surgery.* – 2009. – № 1 (123). – P. 1-6-108.
 29. Bernini M. et al. Subcutaneous Direct-to-Implant Breast Reconstruction: Surgical, Functional, and Aesthetic Results after Long-Term Follow-Up // *Plastic and reconstructive surgery. Global open.* – 2015. – № 12 (3). – P. e574.
 30. Gamboa-Bobadilla G.M. Implant breast reconstruction using acellular dermal matrix // *Annals of plastic surgery.* – 2006. – № 1 (56). – P. 22–25.
 31. Hartzell T.L. et al. The use of human acellular dermal matrix for the correction of secondary deformities after breast augmentation: results and costs // *Plastic and reconstructive surgery.* – 2010. – № 5 (126). – P. 1711–1720.
 32. Ibrahim A.M.S. et al. Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Database in 19,100 Patients Undergoing Implant-Based Breast Reconstruction // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2013. – № 5 (132). – P. 1057–1066.
 33. Vardanian A.J. et al. Comparison of Implant-Based Immediate Breast Reconstruction with and without Acellular Dermal Matrix // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2011. – № 5 (128). – P. 403e–410e.
 34. Salibian A.A. et al. Subcutaneous Implant-based Breast Reconstruction with Acellular Dermal Matrix/Mesh: A Systematic Review // *Plastic and reconstructive surgery. Global open.* – 2016. – № 11 (4). – P. e1139.
 35. Stefano Pompei, Floriana Arelli, Lara Labardi et al. Polyurethane Implants in 2-Stage Breast Reconstruction: 9-Year Clinical Experience. *Aesthetic Surgery Journal* 2016, 1–6 DOI: 10.1093/asj/sjw183.
 36. Ashley F.L. A new type of breast prosthesis. Preliminary report // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1970. – Vol. 45(5). – P. 421-424.
 37. Handel N. Managing local implant-related problems. In: Spear SL, ed. *Surgery of the Breast: Principles and Art.* – Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998. – P. 953-968.
 38. Handel N., Gutierrez J. Long-term safety and efficacy of polyurethane foam-covered breast implants // *Aesthet. Surg. J.* – 2006. – Vol. 26(3). – P. 265-274.
 39. Gasperoni C., Salgarello M., Gargani G. Polyurethane-covered mammary implants: a 12-year experience // *Ann. Plast. Surg.* – 1992. – Vol. 29(4). – P. 303-308.
 40. Mirt A.L. Polyurethane-coated silicone breast implants: evaluation of 14 years' experience // *Rev. Bras. Cir. Plast.* – 2009. – Vol. 24. – P. 296-303.
 41. Pompei S., Arelli F., Labardi L. et al. Breast reconstruction with polyurethane implants: preliminary report // *Eur. J. Plast. Surg.* – 2012. – Vol. 35(6). – P. 441-447.
 42. Viquez G. A ten-year experience using polyurethane-covered breast implants // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 1999. – Vol. 23(3). – P. 189-196.
 43. Viquez G., Pellyn A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2007. – Vol. 31(4). – P. 330-336.
 44. Rancati A., Soderini A., Dorr J. et al. One-step breast reconstruction with polyurethane-covered implants after skin-sparing mastectomy // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2013. – Vol. 66(12). – P. 1671-1675.
 45. Castel N., Soon-Sutton T., Deptula P. et al. Polyurethane-coated breast implants revisited: a 30-year follow-up // *Arch. Plast. Surg.* – 2015. – Vol. 42(2). – P. 186-193.
 46. Frame J., Kamel D., Olivan M., Cintra H. The in vivo pericapsular tissue response to modern polyurethane breast implants // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2015. – Vol. 39(5). – P. 713-723.

Поступила в редакцию 05.02.2019г.

*A.D. Zikiryahodzhaev, I.M. Shirokikh,
N.V. Ablitsova, M.V. Ermoshenkova, Sh.G. Khakimova,
G.G. Khakimova, A.Yu. Tukmakov*

**Effect of radiation therapy on breast
immediate reconstruction in breast cancer
patients**

¹P. Hertsen's MORI — branch of 'NMRRС' of the
Ministry of Health of the Russian Federation

²RUDN University,

³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of
oncology» of the Health Ministry of Russia,

⁴FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia,
Moscow

The surgical stage remains the main one in the combined and complex treatment of breast cancer, and radical mastectomy is still the main option for surgical treatment of vast majority of Russians hospitals. The absence of the breast is both a physical and psychological trauma for a woman and leads to a profound deformation of the personality, significantly worsening the quality of life. Thus, reconstructive plastic surgery of the breast became an integral part of modern clinical oncology. Radiation therapy can lead to the development of complications after breast reconstruction, and vice versa, the reconstructed mammary gland can cause technical difficulties for the radiologist to properly adjust the required dose of irradiation.

Thus, the surgeon and radiologist faced the task of choosing the optimal sequence of reconstruction and reducing the risk of complications in the postoperative period after radiotherapy for endoprosthesis without affecting to the oncologic or cosmetic results of the reconstructed gland.

Key words: breast cancer, one-stage breast reconstruction, acellular dermal matrix, ADM, mesh implant, mastectomy, radiation therapy, capsular contracture, polyurethane implant