

Влияние гипофракционного режима адъювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами

Е. В. Тимошкина¹, С. И. Ткачев¹, В. В. Глебовская¹, О. П. Трофимова^{1,2}, М. В. Черных^{1,3}, С. М. Иванов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Гипофракционные режимы лучевой терапии при лечении больных раком молочной железы имеют значительное преимущество по сравнению с классическим фракционированием в силу меньшей длительности курса лучевого лечения при сохранении его противоопухолевой эффективности. Применение гипофракционных режимов у пациенток после одномоментной реконструктивно-пластической операции может быть ограничено риском большей частоты развития осложнений. Целью данной работы является оценка частоты возникновения осложнений со стороны реконструированной молочной железы после проведения гипофракционной лучевой терапии. В исследование были включены 100 больных раком молочной железы после выполненной одномоментно реконструктивно-пластической операции с применением синтетических материалов, которым был проведен адъювантный курс дистанционной лучевой терапии с разовой дозой 2,67 Гр до суммарной дозы 40,05 Гр. В рамках выполненного нами исследования частота развития капсулярной контрактуры составила 8%, инфекционных осложнений – 2,3%, возникновения протрузии – 4,6%. Общая частота выявленных осложнений составила 15%, что не превышает таковую при классическом режиме фракционирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, лучевая терапия, реконструктивно-пластическая операция, гипофракционирование, осложнения, капсулярная контрактура.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction

E. V. Timoshkina¹, S. I. Tkachev¹, V. V. Glebovskaya¹, O. P. Trofimova^{1,2}, M. V. Chernykh^{1,3}, S. M. Ivanov¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Hypofractionated radiotherapy in the treatment of breast cancer patients has a significant advantage over conventional fractionation due to the shorter duration of treatment course while maintaining its antitumor efficacy. Usage of hypofractionated regimens may be restricted in patients with immediate breast reconstruction because of higher rate of complications. The aim of this study is to evaluate the incidence of complications in the reconstructed breast after hypofractionated radiotherapy. The study involved 100 patients with breast cancer after immediate implant-based breast reconstruction who underwent an adjuvant course of external beam radiation therapy with a single dose of 2.67 Gy to a total dose of 40.05 Gy. In our study the incidence of capsular contracture is 8%, infectious complications – 2.3%, protrusion – 4.6%. The total incidence of complications is 15%, which does not exceed the incidence in conventional fractionation.

KEYWORDS: breast cancer, radiotherapy, reconstruction, hypofractionation, complications, capsular contracture.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Гипофракционные режимы лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком молочной железы имеют значительное преимущество по сравнению с классическим фракционированием в силу меньшей

длительности курса лучевого лечения при сохранении его противоопухолевой эффективности. Равноценные показатели общей и безрецидивной выживаемости и частоты достижения локального контроля при использовании

гипофракционирования были наглядно продемонстрированы в серии исследований, в первую очередь START-A, который показал сопоставимую 10-летнюю частоту возникновения локальных рецидивов после применения гипофракционной схемы лучевой терапии по сравнению с классической [1, 2]. Также была продемонстрирована меньшая частота возникновения ранних лучевых повреждений – как в исследовании START-A, так и в исследовании START-B [1].

Благодаря обширной доказательной базе, касающейся вопросов эффективности и безопасности гипофракционных режимов лучевого лечения рака молочной железы, данный подход к проведению лучевой терапии стал стандартом в случае проведения адъювантного лечения после выполнения органосохраняющей операции, когда в облучаемый объем включена резецированная молочная железа, что нашло свое отражение в отечественных и зарубежных клинических руководствах [3, 4].

Пандемия COVID-19 потребовала пересмотра подходов к назначению и проведению лучевой терапии, в частности проведение длительного курса с применением классического фракционирования повышало риск заболевания пациента коронавирусом, соответственно следовало отдавать предпочтение гипофракционным режимом с меньшим количеством сеансов радиотерапии [5]. Для лечения больных раком молочной железы были предложены режимы, предусматривающие разовую дозу 2,67 Гр и курс длительностью 15 фракций в случае как органосохраняющей операции, так и после выполненной радикальной мастэктомии. Эти рекомендации, предложенные на время пандемии, основывались на крупных клинических исследованиях, таких как UK FAST и FAST FORWARD, и метаанализах.

Однако по-прежнему существует клиническая ситуация, для которой нет достаточной доказательной базы, подтверждающей безопасность гипофракционирования – необходимость проведения адъювантного лучевого лечения после выполненной одномоментной реконструкции молочной железы. Частота осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы, согласно данным литературы, довольно высока и колеблется от 5 до 53 % [6]. Учитывая, что столь высокие цифры получены при использовании классического режима фракционирования, небезосновательным выглядит предположение, что применение большей разовой дозы может привести к дальнейшему увеличению частоты возникновения поздних лучевых повреждений со стороны реконструированной молочной железы. К сожалению, на данный момент не существует достаточного количества убедительных данных, позволяющих подтвердить или опровергнуть данное предположение.

Цель работы

Данное исследование носит нерандомизированный ретроспективный характер и представляет собственные обобщенные результаты применения в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина»

Минздрава России режима гипофракционирования с разовой дозой 2,67 Гр, 15 фракций, до суммарной дозы 40,05 Гр у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией экспандером или постоянным имплантом с точки зрения развития осложнений со стороны реконструированной молочной железы.

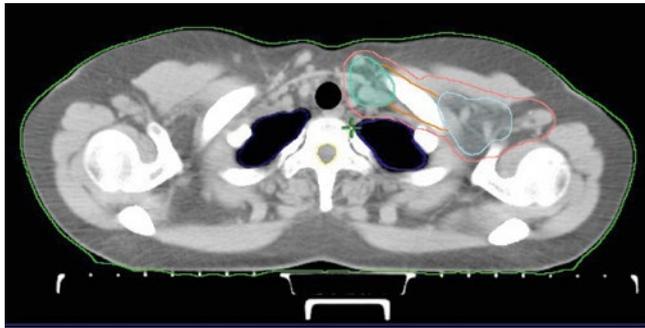
Пациенты и методы

В исследование были включены 100 больных раком молочной железы, которым с декабря 2020 по ноябрь 2021 года в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина был проведен адъювантный курс дистанционной лучевой терапии на ипсилатеральные половину передней грудной стенки с включением реконструированной молочной железы и зоны регионарного лимфооттока (шейно-надподключичные, аксиллярные лимфоузлы). Всем включенным в исследование пациенткам была проведена одномоментная реконструкция синтетическими материалами: 92 пациенткам была выполнена реконструкция экспандером, 8 – постоянным имплантом.

Возраст включенных в исследование пациенток составлял от 24 до 66 лет, медиана – 39 лет. В исследование были включены преимущественно пациентки с III А–С – стадиями заболевания ($n = 70$). Размер первичного опухолевого узла составил от 1,1 до 12,0 см, медиана 4,0 см. Чаще всего выполнялась радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц ($n = 42$); радикальная мастэктомия с сохранением кожи и грудных мышц была проведена у 40 пациенток, мастэктомия с сохранением кожи и биопсией сторожевых лимфоузлов – у 12, мастэктомия с биопсией сторожевых лимфоузлов – у 6. Неoadъювантная химиотерапия была проведена 68 пациенткам, 13 пациенткам – неoadъювантная гормонотерапия с последующей адъювантной химиотерапией, 10 пациенткам – адъювантная химиотерапия, 9 пациенткам проводилась только гормонотерапия.

Адъювантная дистанционная лучевая терапия была начата в срок от 1 до 9 месяцев (медиана 3 месяца) после выполнения хирургического этапа лечения. Топометрическая подготовка проводилась на компьютерном томографе GE LightSpeed RT16 с шагом 5 мм. На деку стола, идентичную таковой на линейном ускорителе, устанавливались фиксирующие приспособления – позиборд и подколенник. У пациенток с левосторонней локализацией опухоли предлучевая подготовка и дальнейшее лучевое лечение проводились на задержке дыхания под контролем системы RPM Respiratory Gating. Выбор облучаемых объемов и оконтуривание их, а также критических структур проводился в программе Eclipse в соответствии с атласом оконтуривания RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions и рекомендациями Ассоциации онкологов России (рис. 1 а, 1 б).

Лучевое лечение проводилось на линейном ускорителе с мультилепестковым коллиматором фотонами эмиссией 6 и 18 МэВ по методике 3D CRT. (рис. 2 а, 2 б). Симуляция лечебного плана и верификация положения пациента

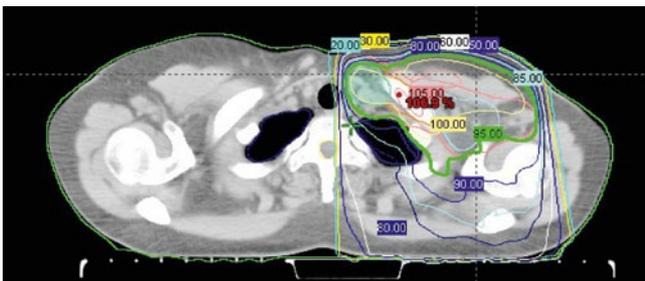


(a)

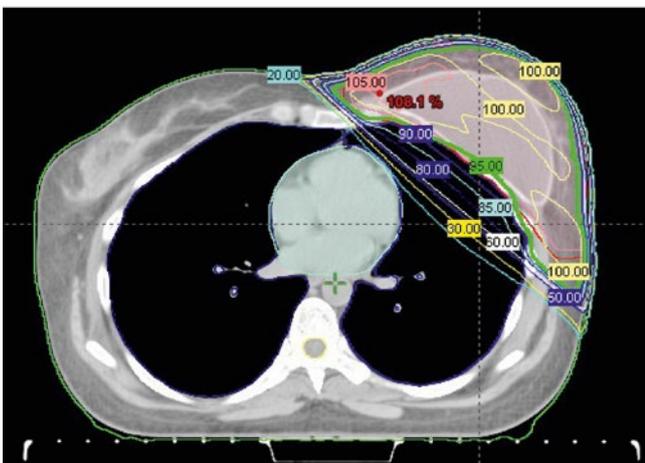


(б)

Рисунок 1. Пример оконтуривания: а) объема STV (зеленая и голубая линии) и PTV (оранжевая линия) для зон регионарного лимфооттока; б) объема STV (розовая линия) и PTV (красная линия) для реконструированной молочной железы.



(a)



(б)

Рисунок 2. Рассчитанное изодозное распределение: а) на уровне зоны регионарного лимфооттока; б) на уровне реконструированной молочной железы. Зеленой линии соответствует 95%-ная изодоза.

и облучаемого объема проводились перед первым сеансом лучевого лечения непосредственно на линейном ускорителе электронов с помощью компьютерной томографии в коническом пучке.

Результаты

В рамках данного исследования оценивалась частота осложнений, выявленная при обращении ко врачу в связи с появлением жалоб, при прохождении контрольного обследования согласно запланированным срокам, необходимостью выполнения второго этапа реконструктивно-пластической операции – замены экспандера на постоянный имплант, лоскут собственных тканей или их комбинацию.

Всего среди включенных в данное исследование 92 пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструкция экспандером, II этап реконструктивно-пластической операции был выполнен у 71 (77%) пациентки. Срок от момента завершения лучевой терапии до выполнения II этапа реконструктивно-пластической операции составил от 2 до 15 месяцев, медиана 6 месяцев. У 61 (86%) пациентки осложнений со стороны реконструированной молочной железы не было выявлено, из них 52 (85%) пациенткам была произведена замена экспандера на имплант, 3 (5%) – на лоскут собственных тканей, 6 (10%) – на имплант в комбинации с торакодорсальным лоскутом.

У 10 (14%) пациенток были выявлены осложнения в срок от 2 до 8 месяцев после завершения лучевого лечения, медиана 6 месяцев. У 6 (8%) развилась капсулярная контрактура, в 4 случаях расцененная как капсулярная контрактура I степени, в 1 случае – II степени и в 1 случае – IV степени. В одном случае капсулярная контрактура I степени сопровождалась нарушением целостности экспандера, в связи с чем была выполнена повторная установка экспандера с дальнейшей отсроченной реконструкцией молочной железы лоскутом собственных тканей. Трех пациенткам была выполнена замена экспандера на имплант, 1 пациентке – на лоскут собственных тканей, 1 пациентке – на имплант в комбинации с лоскутом собственных тканей. У одной пациентки с капсулярной контрактурой IV степени было выполнено удаление экспандера без повторной реконструкции молочной железы.

У 4 (6%) пациенток развилась протрузия импланта, из них у 2 – на фоне выраженного инфекционного процесса в ложе экспандера, у 1 – через 3 недели после выполнения II этапа реконструктивно-пластической операции в связи с несостоятельностью швов. Двум пациенткам была выполнена замена экспандера на имплант в комбинации с лоскутом собственных тканей, 1 пациентке был повторно установлен экспандер. Одной пациентке было выполнено удаление экспандера без повторной реконструкции молочной железы (рис. 3).

Трех пациенткам на момент завершения исследования II этап реконструктивно-пластической операции не был выполнен в связи с появлением отдаленных метастазов: у 1 – в нерегионарные лимфоузлы, мягкие ткани, а также плеврит в срок 3,5 месяца после завершения лучевой терапии, у 2 – в головной мозг в срок 4 и 5 месяцев после завершения лучевой терапии.

Среди 5 пациенток, которым также не был выполнен II этап реконструктивно-пластической операции на момент завершения исследования, не было выявлено осложнений со стороны реконструированной молочной железы, согласно данным контрольного обследования, выполненного в срок от 2 до 9 месяцев после завершения лучевой терапии.

У 2 пациенток был выявлен метакронный рак: в первом случае – рак щитовидной железы через 7 месяцев после завершения комплексного лечения; во втором случае – рак цервикального канала через месяц после завершения комплексного лечения. Обеим пациенткам был проведен II этап реконструктивно-пластической операции – замена экспандера на имплант в срок 3 и 7 месяцев соответственно после завершения лечения по поводу метакронного рака.

13 пациенток выбыли из наблюдения.

Среди 8 пациенток, которым была выполнена реконструкция постоянным имплантом, у 1 (12,5%) пациентки через 9 месяцев после завершения лучевой терапии развилась капсулярная контрактура III–IV степени, потребовавшая хирургического лечения в объеме капсулотомии и замены импланта на имплант. Хотелось бы отметить, что у 1 пациентки в данной подгруппе замена экспандера на имплант была выполнена до начала лучевой терапии в связи с развитием инфекционного процесса в ложе экспандера и дальнейшей протрузии. Лучевая терапия у данной пациентки была начата через месяц после повторной операции, на момент завершения исследования у данной пациентки осложнения со стороны реконструированной молочной железы не были выявлены.

Таким образом, среди 87 оставшихся под динамическим наблюдением в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструктивно-пластическая операция с применением синтетических материалов и адьювантная лучевая терапия, общая частота осложнений со стороны реконструированной молочной железы составила 15%.

Обсуждение

Проведение адьювантной лучевой терапии после одномоментной реконструкции молочной железы может привести к увеличению частоты осложнений по сравнению с необлученной реконструированной молочной железой, и увеличение разовой дозы в рамках гипофракционного режима лучевой терапии потенциально может способствовать возникновению большей частоты осложнений, а также степени их выраженности [6–8]. В работе S. Y. Chung и соавт. было показано, что EQD2 выше 48,6 приводило к большему числу значимых постлучевых осложнений (9,5% по сравнению с 1,4% в подгруппе пациенток с EQD2 ниже 48,6 Гр) и риск возникновения возрастал с увеличением EQD2 на Гр (отношение рисков [ОР] = 1,58; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,26–1,98; $p < 0,001$). Кроме того, в рамках данной работы была выявлена значимость данного фактора в контексте частоты осложнений именно после реконструкции синтетическими материалами (ОР = 1,58, 95% ДИ: 1,27–1,95; $p < 0,001$) [9]. Эти данные согласуются



Рисунок 3. Внешний вид пациентки М., у которой через 2 месяца после завершения лучевой терапии развилась протрузия экспандера. Было выполнено удаление экспандера без повторной реконструкции молочной железы.

с таковыми, приведенными в ряде более ранних исследований и метаанализов, согласно которым реконструкция синтетическими материалами связана с большей частотой осложнений по сравнению с реконструкцией лоскутом собственных тканей в период после завершения лучевой терапии [10–12]. Представленные в литературе данные значительно разнятся: частота осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы колеблется от 5 до 53% [6]. Учитывая, что столь высокие цифры получены при использовании классического режима фракционирования, небезосновательным выглядит предположение, что применение большей разовой дозы может привести к дальнейшему увеличению частоты возникновения поздних лучевых повреждений со стороны реконструированной молочной железы. К сожалению, на данный момент не существует достаточного количества убедительных данных, позволяющих подтвердить или опровергнуть данное предположение. В. Chua в статье, посвященной выбору облучаемого объема и режима фракционирования в зависимости от объема оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы, отмечает: «Так или иначе, нет достаточно качественных данных об эффектах со стороны здоровых тканей после гипофракционирования у пациенток [после выполненной реконструктивно-пластической операции на молочной железе]. Исследования START проводились до эры онкопластических операций, а в недавних рандомизированных исследованиях, касающихся гипофракционирования после выполнения радикальной мастэктомии, выполненная реконструкция молочной железы была критерием исключения. Таким образом, выбор режима фракционирования в случаях, когда была проведена реконструктивно-пластическая операция, на данный момент в первую очередь эмпирический» [13]. Отдельно хотелось бы отметить, что в крупном метаанализе, опубликованном в 2018 году, выполненная одномоментно реконструкция молочной железы расценивается как значимый фактор отказа от гипофракционирования ($p = 0,001$) [14].

Действительно, исследования влияния режимов гипофракционирования на частоту возникновения осложнений в указанной когорте больных раком молочной железы на данный момент немногочисленны и выполнены на небольших группах пациентов. Например, в исследование J. Chang *et al.* были включены 75 больных раком молочной железы, 50 из которых после установки экспандера был проведен курс адьювантной лучевой терапии по одному из режимов гипофракционирования: РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр или 2,67 Гр, 15 фракций, СОД 40,05 Гр; оставшимся 25 пациенткам проводилась лучевая терапия с использованием классического фракционирования. Частота осложнений составила 14,3% в группе гипофракционирования и 38,5% в группе классического фракционирования ($p = 0,017$) [15].

В другое исследование II фазы были включены 67 больных раком молочной железы II–IIIА стадий, из которых у 41 (61%) пациентки была выполнена одномоментная реконструкция имплантом или экспандером (из них у 3 пациенток экспандер был удален до начала лучевой терапии по причине развития осложненного инфекционного процесса). В облучаемую область были включены передняя грудная стенка и зоны регионарного лимфооттока, РОД 3,33 Гр, 11 фракций, СОД 36,63 Гр. Медиана прослеженности составила 32 месяца. Частота удаления импланта составила 24% (9 из 38 пациенток), из них 1 случай удаления импланта связан с неудовлетворительным конечным эстетическим эффектом, а оставшиеся 8 – с развитием инфекционного процесса. Частота незапланированных хирургических коррекций – удаления некротизированного участка кожи, коррекции контралатеральной молочной железы из-за нарушения симметрии, ушивания послеоперационной раны в связи с незаживлением ее – составила 8% (3 из 38 пациенток). Таким образом, частота осложнений в этой группе составила 32%, что сопоставимо с таковой, получаемой в исследованиях, в которых применялся режим классического фракционирования [16].

Для дальнейшей оценки возможностей применения гипофракционирования после одномоментной реконструкции молочной железы запланировано исследование III фазы, получившее название SHARM, – планируется выполнить сравнение гипофракционированного режима с СОД 42,56 Гр за 16 фракций и классического режима фракционирования с точки зрения частоты и выраженности ранних и поздних лучевых повреждений. Включение пациенток в это исследование проводится с начала 2018 года, публикация промежуточных результатов по первичной конечной точке (частота осложнений со стороны реконструированной молочной железы) планируется в 2023 году, окончание – в 2035-м [17].

Помимо этого, начат набор больных в исследование FABREC, в рамках которого предполагается сравнение классического фракционирования со следующим режимом: РОД 2,66 Гр, 16 фракций на переднюю грудную стенку до СОД 42,56 Гр и РОД 2,66 Гр, 15 фракций на зону регионарного лимфооттока, СОД 39,9 Гр. Планируется оценить как онкологические, так и косметические результаты проведенного лечения. Включение больных в исследование также начато в апреле 2018 года, промежуточные результаты планировалось получить в декабре 2022 года, окончание исследования запланировано на 2030 год [18].

Наконец, нельзя не отметить попытки внедрения гипофракционных режимов для облучения реконструированной молочной железы при использовании томотерапии. В работе R. Orecchia и соавт. 120 больным II–III стадии, которым была выполнена одномоментная реконструкция имплантом, проводилась лучевая терапия на переднюю грудную стенку и зоны регионарного лимфооттока с РОД 2,67 Гр, 15 фракций, по методике IMRT. Частота лучевых повреждений II степени составила 36,7%; у 28,3% развился отек II степени, у 11,7% – лучевое повреждение кожи II степени. Сухая эритема (лучевое повреждение I степени) развилась у 75,0%, десквамация – у 9,2%. Наконец, у 2,4% пациенток был выявлен фиброз кожи и мягких тканей [19].

Капсулярная контрактура

Согласно определению M. Eisenmann-Klein (1999), под фиброзной капсулярной контрактурой понимают сокращение, уплотнение и утолщение фиброзной ткани капсулы, в результате чего происходят сдавление ею эндопротеза, а также уплотнение и деформация молочных желез. Капсулярная контрактура развивается в результате избыточной фибротической реакции на инородное тело, коим и является экспандер или имплант. Капсулярная контрактура является самым частым осложнением после реконструкции молочной железы, составляя 19–25% всех осложнений, и после аугментации молочных желез, составляя 5–19% всех осложнений [20].

Проведение лучевого лечения рассматривается как значимый фактор риска развития капсулярной контрактуры – согласно данным литературы, частота возникновения рассматриваемого осложнения после проведенной лучевой терапии составляет от 17 до 68% [21]. По данным Е. В. Тимошкиной и соавт., частота развития капсулярной контрактуры I–III степени после завершения комплексного лечения рака молочной железы, включавшего одномоментную реконструкцию синтетическими материалами, составила 13% [22]. В рамках метаанализа, проведенного В. El-Sabawi и соавт. на основе 15 исследований, была выявлена частота капсулярной контрактуры III–IV степени по Беккеру от 12,5 до 53,3% [11]. В наблюдении R. Wagner и соавт. у 127 пациенток после одномоментной билатеральной реконструкции молочных желез и конформной лучевой терапии в СД 50 Гр осложнения преимущественно наблюдались со стороны реконструированной молочной железы, подвергнутой лучевому воздействию. Осложнения не были отмечены у 43,9% пациенток, осложнения I степени – у 30,9%, II степени – у 9,8%, III степени – у 5,7%, IV степени – у 9,8%. В контрольной группе, за которую были приняты необлученные реконструированные молочные железы у тех же пациенток, частота осложнений III–IV степени составила всего 1,6%. [23] Наконец, в работе С. Yan и соавт. из 52 пациенток с двухэтапной реконструкцией у 42 лучевая терапия была проведена после установки экспандера и у 11 – после установки постоянного импланта. Частота серьезных осложнений, потребовавших повторной операции, составила 27 и 0% соответственно ($p = 0,05$), но при этом не было выявлено достоверного различия в частоте развития незначительных осложнений ($p = 0,50$). Частота развития такого серьезного осложнения, как капсулярная контрактура III–IV степени, после проведения лучевой терапии встречалась в 27% случаев

среди пациенток, которым была выполнена реконструкция экспандером, и в 36% случаев – среди пациенток, которым была выполнена реконструкция постоянным имплантом. [24]

В 2009 году были опубликованы результаты исследования, включившего 178 пациенток после одномоментной реконструкции молочной железы, которым лучевая терапия проводилась в гипофракционном режиме до СД 40,05 Гр за 15 фракций в течение 3 недель. Медиана прослеженности составила 51 месяц. Среди пациенток, которым проводилась лучевая терапия ($n = 41$), было выявлено 8 случаев капсулярной контрактуры значительной степени, потребовавшей хирургического вмешательства; общий показатель составил 19,5%, с частотой 0, 5, 5, 21, 30 и 30% на 1-м, 2-м, 3-м, 4-м, 5-м и 6-м годах наблюдения соответственно. В группе пациенток, которым не проводилась лучевая терапия, случаев капсулярной контрактуры значительной степени не было выявлено [21].

В рамках выполненного нами исследования частота капсулярной контрактуры составила 8%, что значительно меньше таковой в доступных на данный момент данных литературы при использовании режима классического фракционирования. Хотелось бы особо отметить, что среди всех включенных в исследование пациенток, оставшихся под наблюдением ($n = 87$), частота капсулярной контрактуры I степени составила 5%, II степени – 1% и IV степени – 2%, что также значительно ниже частоты, приведенной в литературе.

Инфекционные осложнения и протрузии импланта

Частота инфекционных осложнений после выполнения реконструктивно-пластических операций составляет, по данным литературы, от 1 до 43% [25]. В упоминаемом ранее метаанализе, проведенном В. El-Sabawi и соавт., частота инфекционных осложнений варьировала от 4,8 до 27,0% [11]. В наблюдении М. Ogita и соавт. частота инфекционных осложнений после дистанционной лучевой терапии в суммарной дозе 50 Гр составила 11,1%, 5-летняя кумулятивная частота – 12,2% [26]. При микробиологическом анализе выявляется преимущественно грамположительная флора, наиболее распространенные инфекционные агенты – *Staphylococcus* spp. (чаще всего *S. aureus* и *S. epidermidis*), *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp. [25, 28]. Среди факторов риска выделяют связанные с пациенткой (возраст, курение, сопутствующие заболевания) и связанные с противоопухолевым лечением (выполнение аксиллярной лимфаденэктомии, проведение химиотерапии и лучевой терапии) [23]. Риск возникновения инфекционного осложнения после проведения лучевой терапии выше в 4,88 раза по сравнению с необлученной реконструированной молочной железой [27]. В работе Е.А. Kueger и соавт. частота инфекционных осложнений среди пациенток, которым проводилась лучевая терапия, составила 37%, среди пациенток, которым лучевая терапия не проводилась, – 19% [28]. Аналогичные результаты получены S. M. Elswick и соавт.: 18,5% – после проведения лучевой терапии и 7,7% – без лучевой терапии [29]. Кроме того, лучевая терапия ассоциирована с более поздним развитием инфекционного процесса, является фактором риска рецидивирующего течения и развития инфекционного процесса, требующего назначения антибиотикотерапии [30]. Сложность лечения инфекционных осложнений у пациенток после реконструктивно-пластических операций с применением синтетических материалов обусловлена биопленкой, которая

формируется осевшими на поверхность бактериями. Биопленка является сложной структурой, включающей не только собственно бактериальные клетки, но и продуцируемое ими внеклеточное полимерное вещество, которое обеспечивает закрепление на поверхности и антибиотикорезистентность [31, 32]. Возникающий хронический воспалительный процесс приводит к активации фибробластов, что потенциально способно привести к развитию капсулярной контрактуры; показано, что образование биопленки повышает риск образования капсулярной контрактуры в 4 раза [33]. В исследованиях на животных моделях было показано, что в случае контаминации *Staphylococcus epidermidis* чаще выявлялась контрактура III–IV степени, при контаминации *Staphylococcus aureus* – контрактура III степени [33, 34].

Еще одним возможным осложнением, связанным с инфекционным процессом, является протрузия импланта. Хотя данное осложнение встречается редко – согласно данным литературы, частота не превышает 2%, оно является довольно грозным, так как приводит к формированию рубцовой ткани и требует повторного хирургического вмешательства, направленного на удаление импланта или его замену [35]. Именно воспалительные изменения в области послеоперационного шва являются основной причиной развития протрузии в раннем послеоперационном периоде [36]. Лучевая терапия также является значимым фактором развития протрузии – так, в исследовании J. A. Ascherman и соавт. частота протрузий у пациенток, которым лучевая терапия не проводилась, составляет 0,0%, после проведения лучевой терапии – 14,8% [37]. S. M. Elswick и соавт. в рамках своей работы получили частоту протрузий 1,9% после проведения дистанционной лучевой терапии до суммарной дозы 50 Гр и 0,0% без проведения лучевой терапии [29].

В рамках выполненного нами исследования частота инфекционных осложнений составила 2,3%, частота протрузий – 4,6%, из них в 2 случаях причиной развития послужил воспалительный процесс в ложе установленного экспандера, в 2 случаях – несостоятельность послеоперационного рубца. Данные осложнения в рамках нашего исследования оказались редкими, и их частота также не превышает таковую, представленную в литературе.

Заключение

Таким образом, в рамках нашего исследования общая частота осложнений со стороны реконструированной с применением синтетических материалов молочной железы после проведения адьювантного гипофракционного курса дистанционной лучевой терапии составила 15%, что не превышает таковую при использовании классического фракционирования. Полученные данные позволяют предположить, что широкое внедрение гипофракционных режимов лучевой терапии не приведет к увеличению частоты осложнений со стороны реконструированной молочной железы. Для подтверждения этой точки зрения необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе рандомизированных.

Список литературы / References

1. Joanne SHaviland, J Roger Owen, John A Dewar et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct; 14 (11): 1086–1094. DOI: 10.1016/s1470–2045(13)70386–3.

2. Афонин Г. В., Рагулин Ю. А., Гулидов И. А. Ускоренные режимы адьювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Исследования и практика в медицине 2018, т. 4, № 3, с. 66–74. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6.
- Afonin G. V., Ragulin Yu. A., Gulidov I. A. Accelerated regimens of adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Research and practice in medicine* 2018, v. 4, No. 3, p. 66–74. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6.
3. NCCN Guideline for breast cancer. Version 02.2022. USA National Comprehensive Cancer Network Inc., 2022.
4. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. Ассоциация онкологов России. *Mammary cancer. Clinical guidelines*. 2021. Association of Oncologists of Russia.
5. Richard Simcock, Yams Vengaloor Thomas, Christopher Estes Mercy et al. COVID-19: Global Radiation Oncology's Targeted Response for Pandemic Preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020 Mar 24; 22: 55–68. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.03.009.
6. Bassim El-Sabawi, Joseph N. Carey, Thomas M. Hagopian et al. Radiation and breast reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol*. 2016. V. 113 (8). P. 906–912. DOI: 10.1002/jso.24143.
7. Christante D., Pommier S. J., Diggs B. S. et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision-making. *Arch. Surg.* 145: 873–878, 2010. DOI: 10.1001/archsurg.2010.170.
8. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 27–34. DOI: 10.1016/j.bjps.2005.08.005.
9. Seung Yeun Chung, Jee Suk Chang, Kyung Hwan Shin et al. Impact of radiation dose on complications among women with breast cancer who underwent breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: A multi-institutional validation study. *Breast*. 2021 Apr; 56: 7–13. DOI: 10.1016/j.breast.2021.01.003.
10. B. El-Sabawi, M. Sosin, J. N. Carey, M. Y. Nahabedian, K. M. Patel. Breast reconstruction and adjuvant therapy: A systematic review of surgical outcomes. *J Surg Oncol*, 2015, V. 112 (5). P. 458–464. DOI: 10.1002/jso.24028.
11. B. El-Sabawi, Joseph N. Carey, Thomas M. Hagopian et al. Radiation and breast reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol*, 2016, V. 113 (8). P. 906–912. DOI: 10.1002/jso.24143.
12. Reshma Jagsi, Adeyiza O. Momoh, Ji Qi et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Feb; 110 (2): 157–165. DOI: 10.1093/jnci/djx148.
13. Boon H Chua. Individualised target volume selection and dose prescription after conservative surgery, mastectomy and reconstruction. *The Breast*, 2019, 48, S69–S75. DOI: 10.1016/S0960-9776(19)31128-2.
14. Sriram Venigalla, David M. Guttman, Varsha Jain et al. Trends and Patterns of Utilization of Hypofractionated Post-Mastectomy Radiotherapy: A National Cancer Database Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct; 18 (5): e899–e908. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.02.009.
15. Jee Suk Chang, Seung Yong Song, Joo Hyun Oh et al. Influence of Radiation Dose to Reconstructed Breast Following Mastectomy on Complication in Breast Cancer Patients Undergoing Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction. *Front Oncol*. 2019; 9: 243. DOI: 10.3389/fonc.2019.00243.
16. Alif J. Khan, Matthew M. Poppe, Sharad Goyal et al. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results from a Prospective Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. V. 35 (18), P. 2037–2043. DOI: 10.1200/jco.2016.70.7158.
17. Hypofractionated radiation therapy after mastectomy in preventing recurrence in patients with stage III-IV breast cancer. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03414970>. NLM identifier: NCT03414970.
18. Study of radiation Fractionation on patient outcomes After Breast REConstruction (FABREC) for invasive breast carcinoma. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03422003>. NLM identifier: NCT03422003.
19. Orecchia R., Rojas D. P., Cattani F., et al. Hypofractionated postmastectomy radiotherapy with helical tomotherapy in patients with immediate breast reconstruction: Dosimetric results and acute/intermediate toxicity evaluation. *Medical Oncology*, (2018), 35 (3). DOI: 10.1007/s12032-018-1095-6.
20. Yara Bachour. Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? *Aesthetic Plast Surg* 2021 Jun; 45 (3): 1328–1337. DOI: 10.1007/s00266-021-02141-6.
21. Whitfield G. A., Horan C., Irwin M. S., Malata C. M., Wishart G. C., & Wilson C. B. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, 90 (1), 141–147. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.09.023.
22. E. V. Тимошкина, С. И. Ткачев, А. В. Назаренко и соавт. Результаты комплексного лечения больших раком молочной железы, включающего реконструктивно-пластическую операцию с применением синтетических материалов, химиотерапию и конформную лучевую терапию. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018, N5 (63) С. 19–25. DOI: 0.12737/article_5bc8965ecf7302.64445070. E. V. Timoshkina, S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko et al. The results of complex treatment of patients with breast cancer, including reconstructive plastic surgery using synthetic materials, chemotherapy and conformal radiation therapy. *Medical radiology and radiation safety*. 2018, No. 5 (63) С. 19–25. DOI: 0.12737/article_5bc8965ecf7302.64445070.
23. Paul J. Chuba, William A. Stefani, Carrie Dul et al. Radiation and Depression associated with complications of tissue expander reconstruction. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug; 164 (3): 641–647. DOI: 10.1007/s10549-017-4277-6.
24. C. Yan, J. P. Fischer, G. M. Freedman, M. N. Basta, S. J. Kovach, J. M. Serletti, L. Lin, L. C. Wu. The Timing of Breast Irradiation in Two-Stage Expander/Implant Breast Reconstruction. *Breast J*. 2016. V. 22 (3). P. 322–329. DOI: 10.1111/tbj.12572.
25. Banuelos J., Abu-Ghname A., Asaad M., Vyas K., Rizwan M. S., & Sharaf B. (2019). Microbiology of Implant-Based Breast Reconstruction Infections. *Annals of Plastic Surgery*, 1. DOI: 10.1097/sap.0000000000001974.
26. Ogita M., Nagura N., Kawamori J., In R., Yoshida A., Yamauchi H., ... Sekiguchi K. (2017). Risk factors for complications among breast cancer patients treated with post-mastectomy radiotherapy and immediate tissue-expander/permanent implant reconstruction: A retrospective cohort study. *Breast Cancer*, 25 (2), 167–175. DOI: 10.1007/s12282-017-0808-6.
27. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 112 (2): 467–476. DOI: 10.1097/01.PRS.0000070727.02992.54.
28. Krueger E. A., Wilkins E. G., Stawderman M., Cederna P., Goldfarb S., Vicini F. A., Pierce L. J. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2001, 49 (3), 713–721. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)01402-4.
29. Elswick S. M., Harless C. A., Bishop et al. (2018). Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction with Postmastectomy Radiation Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 142 (1), 1–12. DOI: 10.1097/prs.0000000000004453.
30. Sbitany H., et al. Immediate Implant-Based Breast Reconstruction following Total Skin-Sparing Mastectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2014, 134 (3), 396–404. DOI: 10.1097/prs.0000000000000466.
31. Dragana Ajdic et al. The Relationship of Bacterial Biofilms and Capsular Contracture in Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2016 Mar; 36 (3): 297–309. DOI: 10.1093/asj/sjv177.
32. Constantine R. S. et al. The Ever-Changing Role of Biofilms in Plastic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2014, 133 (6), 865e–872e. DOI: 10.1097/prs.0000000000000213.
33. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126(3): 835–842. DOI: 10.1097/prs.0b013e3181e3b456.
34. Kossovsky N, Heggors JP, Parsons RW, Robson MC. Acceleration of capsule formation around silicone implants by infection in a guinea pig model. *Plast Reconstr Surg*. 1984; 73(1): 91–98. DOI: 10.1097/00006534-198401000-00021.
35. Fodor L., Ramon Y., Ullmann Y., Eldor L., & Peled I. J. (2003). Fate of Exposed Breast Implants in Augmentation Mammoplasty. *Annals of Plastic Surgery*, 50 (5), 447–449. DOI: 10.1097/01.sap.0000044251.40733.2b.
36. Власова М. Ю., Зикиряходжаев А. Д., Решетов И. В. и др. Осложнения после одномоментной прелепекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020; 16 (4): 12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20. Vlasova M. Yu., Zikiyakhodzhaev A. D., Reshetov I. V. Complications after one-stage prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implants in breast cancer. *Tumors of the female reproductive system* 2020; 16 (4): 12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20.
37. Ascherman J. A., Hanasono M. M., Newman M. L., & Hughes D. B. (2006). Implant Reconstruction in Breast Cancer Patients Treated with Radiation Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117 (2), 359–365. DOI: 10.1097/01.prs.0000201478.64877.87.

Статья поступила / Received 27.09.22

Получена после рецензирования / Revised 16.01.23

Принята в печать / Accepted 20.01.23

Сведения об авторах

- Тимошкина Екатерина Валерьевна**, к. м. н., врач-радиотерапевт¹.
E-mail: doctoretim@gmail.com. ORCID: 00-0002-2216-2807
- Ткачев Сергей Иванович**, д. м. н., проф., ведущий научный сотрудник¹.
E-mail: sitkachev@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8965-8172
- Глебовская Валерия Владимировна**, д. м. н., старший научный сотрудник¹.
E-mail: oncovalery@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8062-570X
- Трофимова Оксана Петровна**, д. м. н., проф., ведущий научный сотрудник^{1,2}.
E-mail: Dr.trofimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7204-370X
- Черных Марина Васильевна**, к. м. н., доцент, зам. директора по лечебной работе НИИ КиЭР¹, зав. отделением радиотерапии³. E-mail: dr.chernich@mail.ru
- Иванов Станислав Михайлович**, к. м. н., старший научный сотрудник¹.
E-mail: rad.ivanov@yahoo.com

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Тимошкина Екатерина Валерьевна.
E-mail: doctoretim@gmail.com

Для цитирования: Тимошкина Е. В., Ткачев С. И., Глебовская В. В., Трофимова О. П., Черных М. В., Иванов С. М. Влияние гипофракционного режима адьювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-18-24>.

About authors

- Timoshkina Ekaterina V.**, PhD Med., radiotherapist¹. E-mail: doctoretim@gmail.com. ORCID: 00-0002-2216-2807
- Tkachev Sergey I.**, DM Sci (habil.), professor, leading researcher¹.
E-mail: sitkachev@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8965-8172
- Glebovskaia Valeria V.**, DM Sci (habil.), senior researcher¹.
E-mail: oncovalery@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8062-570X
- Trofimova Oksana P.**, DM Sci (habil.), professor, leading researcher^{1,2}.
E-mail: Dr.trofimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7204-370X
- Chernykh Marina V.**, PhD Med, associate professor, deputy director for Medical Work, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology¹, head of the Dept of Radiotherapy³. E-mail: dr.chernich@mail.ru
- Ivanov Stanislav M.**, PhD Med, senior researcher¹. E-mail: rad.ivanov@yahoo.com

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Timoshkina Ekaterina V. E-mail: doctoretim@gmail.com

For citation: Timoshkina E. V., Tkachev S. I., Glebovskaia V. V., Trofimova O. P., Chernykh M. V., Ivanov S. M. Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction *Medical alphabet*. 2023; (10): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-18-24>.

