

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ТИМОШКИНА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРЬЕВНА

**РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Ткачев Сергей Иванович

доктор медицинских наук, профессор

Соболевский Владимир Анатольевич

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Введение.....	13
1.2. Хирургическое лечение	16
1.2.1. Реконструктивно-пластическая операция с использованием синтетических материалов	17
1.2.2. Реконструктивно-пластическая операция с использованием собственных тканей.....	18
1.3. Роль лучевой терапии в лечении РМЖ	20
1.4. Осложнения	21
1.4.1. Хирургические осложнения	21
1.4.2. Осложнения после химиотерапии	23
1.4.3. Осложнения после комбинированного и комплексного лечения	25
1.4.4. Осложнения после лучевой терапии	28
1.4.5. Осложнения при реконструкции разными типами материалов	29
1.4.5.1. Лучевая терапия и реконструкция собственными тканями	29
1.4.5.2. Лучевая терапия и реконструкция синтетическими материалами	30
1.4.6. Спорные моменты в планировании и проведении лучевого лечения.....	33
1.4.7. Изменение последовательности комплексного лечения	35
1.4.8. Осложнения со стороны критических структур при проведении лучевого лечения ..	37
1.4.8.1. Ранние и поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей	37
1.4.8.2. Лучевые повреждения со стороны лёгких	38
1.4.8.3. Лучевые повреждения со стороны сердца	40
1.5. Профилактика и лечение лучевых повреждений	42
1.5.1. Лекарственная профилактика	42
1.5.2. Нелекарственная профилактика	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	48
2.1. Характеристика пациентов.....	49
2.1.2. Характеристика пациентов, включенных в контрольную группу	52
2.2. Описание проведенного лечения	57
2.2.1.1. Характеристика проведенного комплексного лечения в основных подгруппах	57
2.2.1.2. Характеристика проведенного комплексного лечения в контрольной группе	58
2.2.2. Методика проведения лучевого лечения	59
2.3. Методы статистического анализа	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ	70

3.1. Результаты комплексного лечения среди основных подгрупп.....	70
3.1.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от стадии заболевания	71
3.1.2. Результаты комплексного лечения в зависимости от гистологического подтипа опухоли.....	73
3.1.3. Результаты комплексного лечения в зависимости от молекулярного подтипа опухоли..	76
3.2. Результаты комплексного лечения больных с различными вариантами реконструктивно- пластических операций.....	80
3.2.1. Результаты комплексного лечения среди больных после одномоментной реконструкции собственными тканями	80
3.2.2. Результаты комплексного лечения больных после одномоментной реконструкции синтетическими материалами	81
3.2.3. Результаты комплексного лечения больных, которым была проведена реконструкция с применением комбинированной методики.....	84
3.2.4. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы после выполнения отсроченной реконструктивно-пластической операции	86
3.3. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы в контрольной группе	87
3.3.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от стадии заболевания	89
3.3.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от гистологического подтипа опухоли.....	91
3.3.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от молекулярного подтипа опухоли..	94
ГЛАВА 4. РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА	103
4.1. Ранние лучевые повреждения кожи и мягких тканей	103
4.2. Ранние повреждения слизистой оболочки глотки	104
4.3. Поздние повреждения кожи и мягких тканей облучаемой области.....	105
4.4. Повреждения лёгких	109
4.5. Повреждения со стороны сердца	112
4.6. Инфекционные осложнения	115
4.7. Профилактика осложнений	118
4.7.1. Лазеротерапия.....	119
4.7.2. Медикаментозная профилактика.....	119
4.7.3. Профилактика поздних лучевых повреждений путём уменьшения дозных нагрузок на органы риска	121
4.8. Субъективная оценка качества жизни.....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129

ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	158
Приложение 1	158
Приложение 2	159
Приложение 3	161
Приложение 4	162
Приложение 5	163
Приложение 6	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) является распространённым онкологическим заболеванием в Российской Федерации, составляя 21,1% в структуре заболеваемости женского населения и 11,5% от общего контингента больных злокачественными новообразованиями на 2017 год. Частота данного заболевания в Российской Федерации на 2017 год составила 456,6 на 100 тысяч населения [10].

На 2017 год в 21,6 % случаях заболевание диагностировалось уже на III стадии, что ограничивает возможность проведения органосохраняющей операции [10]. Кроме того, в ряде клинических ситуаций у больных с ранними стадиями рака молочной железы требуется радикальная мастэктомия – в случае наличия у пациентки мультицентрического роста опухоли, при наличии выраженного внутрипротокового компонента, в случае обширного распространения рака *in situ*, при мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK; помимо этого, выполнение операции в объёме радикальной мастэктомии может быть желанием самой пациентки. Наконец, важно оценивать соотношение объёма молочной железы и объёма опухоли, так как при исходном небольшом размере молочной железы и значительном размере опухоли выполнение радикальной резекции с хорошим эстетическим эффектом является затруднительным.

Во многих случаях проведение мастэктомии ухудшает психическое состояние больных, что может быть связано с «женским» подходом к болезни, при котором у пациентки возникает беспокойство не только об угрозе жизни, но и о её качестве - о собственном внешнем виде, социальной жизни, сексуальности и самооценке. Таким образом, выполнение радикальной мастэктомии впоследствии может привести к развитию тревожного состояния и депрессии. Одним из вариантов психосоциальной реабилитации может послужить проведение реконструктивно-пластической операции. В существующей литературе убедительно доказано, что успешная реконструкция молочной железы приводит к улучшению качества жизни путём удовлетворенности пациенток собственным внешним видом, более быстрого принятия контура собственного тела, и в конечном итоге – к функциональному и психосоциальному благополучию [6, 127].

Существует два основных типа реконструкции молочной железы после радикальной мастэктомии – реконструкция синтетическими материалами (экспандером или имплантом) и аутоотканью (TRAM-лоскут, TD-лоскут). В первом случае наиболее распространённым вариантом является установка экспандера с последующей заменой на постоянный имплант, во втором – использование TRAM-лоскута [127]. В США за последние годы возросла частота

применения имплантов, а частота использования лоскутов собственных тканей снизилась с 56% в 1998 году до 25% в 2007 году [62]. Кроме того, начиная с 2000-х годов, достаточно широкую распространённость приобрела комбинированная методика, когда реконструкция проводится экспандером или имплантом и торакодорсальным лоскутом. По срокам выполнения выделяют одномоментную, выполняемую одновременно с радикальной мастэктомией, и отсроченную, выполняемую после проведения радикальной мастэктомии и завершения адъювантной терапии, реконструкцию. На данный момент до 70% всех выполняемых реконструктивных операций – одномоментные.

Значительная часть пациенток, которым планируется реконструктивно-пластическая операция, нуждается в проведении адъювантного лечения (химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия). Многочисленные исследования убедительно показывают, что адъювантное лучевое лечение снижает частоту локорегионарных рецидивов и возникновения отдалённых метастазов, повышает общую и безрецидивную выживаемость, и в международных клинических руководствах чётко определена его роль, целесообразность, а также дозы лучевого воздействия и облучаемые объёмы [85].

В случае проведённой одномоментной реконструкции и планируемой по завершению комплексного лечения отсроченной реконструкции у специалистов, занимающихся проведением лучевой терапии, появляется ряд серьёзных вопросов. Так, после проведения одномоментной реконструктивной операции – особенно если это касается реконструкции экспандером – меняется геометрия грудной стенки. Это создаёт сложности при планировании лучевой терапии, и требует применения большего объёма лучевого воздействия, нежели в случае выполнения только радикальной мастэктомии [103, 128]. Помимо этого, существует риск подведения недостаточной суммарной очаговой дозы к отдельным областям из-за желания снизить дозную нагрузку на такие органы риска, как ипсилатеральное лёгкое и контралатеральная молочная железа, что может привести к развитию локорегионарного рецидива.

Кроме того, существует риск развития поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей, которые в конечном итоге приводят к неудовлетворительному косметическому эффекту и необходимости повторной операции [19]. Некоторые осложнения – такие, как фиброз, капсулярная контрактура, экстррузия импланта – могут быть следствием самого хирургического вмешательства, проведённой химиотерапии, но лучевая терапия может увеличить их частоту [63, 76, 108]. При реконструкции собственными тканями осложнения – такие, как жировой некроз, фиброз – встречаются значительно реже. Однако вопрос о выборе типа реконструкции и проведения одномоментной или отсроченной реконструктивной операции в случае, когда пациентке требуется лучевая терапия, остаётся до настоящего времени

сложным и узловым вопросом в дискуссии между пожеланиями пациентки и мнением онкологов-хирургов и радиотерапевтов [103, 128].

Для достижения как локорегионарного контроля заболевания, так и сохранения косметического эффекта обсуждается несколько вариантов альтернативной тактики проведения комплексного лечения. Это проведение одномоментной реконструкции экспандером или постоянным имплантом и выполнение повторной операции с использованием аутокани в качестве «спасательной» в случае плохого косметического эффекта после завершения лучевого лечения. Также обсуждается возможность установить экспандер при одномоментной реконструкции, но проводить лучевую терапию, не наполняя его, и в дальнейшем после наполнения экспандера до создания требуемого объёма сформированной молочной железы планировать второй этап реконструкции [128]. Ещё одной возможной тактикой может быть проведение лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 50 Гр в неоадьювантном режиме с выполнением в дальнейшем одномоментной реконструкции TRAM-лоскутом [82].

У всех перечисленных методик существуют и другие медицинские негативные моменты, ограничивающие возможность их применения в рутинной клинической практике. Так, проведение «спасательной» повторной реконструкции собственными тканями ограничено возможностью забора донорского лоскута и состоянием сосудов, которые будут формировать анастомоз для питания лоскута. Проведение же лучевой терапии в неоадьювантном режиме приводит к повреждению и склерозированию кровеносных сосудов облучаемой области, что может ухудшить заживление послеоперационной раны и создать риск инфекционных осложнений.

Помимо повышения качества хирургического этапа комплексного лечения больных раком молочной железы, для снижения частоты осложнений и улучшения косметического эффекта возможно применение медикаментозной и немедикаментозной профилактики лучевых повреждений. В современной литературе в качестве сопроводительной терапии предлагается комплекс мер, включающий снижение механической травматизации кожных покровов облучаемой области, проведение мазевой обработки ранозаживляющими средствами и топическими кортикостероидами, приём антиоксидантов. На данный момент нет единых рекомендаций по сопроводительной терапии для профилактики и лечения как ранних, так и поздних лучевых повреждений в зонах предполагаемой или уже выполненной реконструктивно-пластической операции; все суммированные нами данные литературы разрознены и носят достаточно низкий уровень достоверности [29, 106, 115].

Таким образом, реконструктивная операция у значительной части больных раком молочной железы является важной интегративной частью комплексного лечения, но такие пациентки требуют индивидуального и мультидисциплинарного подхода с целью обеспечить

не только высокие онкологические результаты, но и отличный косметический результат. На данный момент не выработано единой тактики проведения всего комплекса противоопухолевого лечения и не разработаны методы и средства профилактики осложнений, возникающих как в ближайший, так и в отдалённый периоды после проведения комплексного лечения, что требует их скорейшего поиска.

Цель исследования

Основная цель исследования – улучшить качество жизни больных раком молочной железы с сохранением высокой противоопухолевой эффективности и уменьшить вероятность возникновения осложнений путём рационального применения современных методик лучевой терапии, определения последовательности применения лучевого и хирургического реконструктивно-пластического этапов комплексного лечения, разработки средств и методов профилактики осложнений.

Задачи исследования

Для достижения цели исследования были поставлены и решены следующие задачи:

1. Разработать рациональную методику планирования и проведения конформной лучевой терапии больных раком молочной железы при различной последовательности лучевого и хирургического этапов комплексного лечения и различных вариантах реконструктивных операций.
2. Оценить онкологические результаты лечения больных раком молочной железы после проведенного комплексного лечения.
3. Выявить и сравнить частоту и выраженность ранних и поздних побочных эффектов после различных вариантов последовательности проведения лучевой терапии и реконструктивно-пластических операций:
 - одномоментная реконструкция молочной железы аутоотканью и адъювантная лучевая терапия;
 - одномоментная реконструкция молочной железы синтетическими материалами и адъювантная лучевая терапия;
 - одномоментная реконструкция молочной железы комбинированным методом (имплант и аутооткань) и адъювантная лучевая терапия;
 - радикальная мастэктомия, адъювантная лучевая терапия и отсроченная реконструкция эндопротезом, аутоотканью или их сочетанием (комбинированный метод).
4. Выработать рациональную последовательность проведения лучевого и хирургического этапов лечения в зависимости от варианта реконструкции молочной железы.

5. Разработать меры профилактики ранних и поздних лучевых повреждений у больных раком молочной железы при проведении реконструктивно-пластических операций.

Научная новизна

Оценены онкологические результаты комбинированного лечения больных раком молочной железы при различных типах и последовательности реконструктивного, лучевого и лекарственного этапов лечения. Впервые оценено влияние проведенной лучевой терапии на частоту осложнений в зависимости от различных методик реконструкции, что позволило разработать показания к применению различных вариантов комплексного лечения больных раком молочной железы, в том числе различные варианты последовательности лучевой терапии и хирургического лечения.

Произведена оценка частоты и выраженности негативных последствий лечения в зависимости от различных типов реконструктивно-пластических операций и последовательности реконструктивного и лучевого этапов лечения. Впервые разработаны меры профилактики, позволяющие сохранить хороший и отличный эстетический эффект при различных вариантах последовательности этапов комплексного лечения и типов реконструктивно-пластических операций.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные позволяют рационально планировать и применять современные методики лучевой терапии у больных РМЖ до или после реконструктивно-пластических операций. Интерпретация полученных результатов позволила выявить тип реконструкции, оптимальный для больной с учётом клинических особенностей заболевания. Оценка частоты возникновения и выраженности поздних лучевых повреждений позволяет дать рекомендации, повышающие возможность получения высокого онкологического эффекта и хорошего и отличного косметического результата.

Методы и методология и исследования

В работе был использован ретроспективный и проспективный клинический материал радиологического отделения, отделения пластической хирургии, онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (онкомамологии) и онкологического отделения хирургических методов лечения №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В процессе исследования оценивались следующие морфологические, лабораторные, диагностические и клинические данные на момент подготовки, проведения и контрольного обследования после завершения лучевого лечения больных РМЖ: возраст, стадия заболевания, морфологическая характеристика опухоли (молекулярный подтип, наличие сосудистой, лимфатической и периневральной инвазий в опухоли), схемы проведенного

химиотерапевтического лечения, вариант радикальной мастэктомии, тип реконструктивно-пластической операции. В исследование включались пациентки, которые либо заявляли о своём желании выполнить реконструктивно-пластическую операцию по завершению всего комплексного лечения рака молочной железы, либо которым уже была проведена реконструктивно-пластическая операция одновременно с выполнением радикальной мастэктомии. В контрольную группу были включены больные раком молочные железы со сходными клиническими и патоморфологическими характеристиками, которым реконструктивно-пластическая операция не была проведена в связи с нежеланием пациентки или по социально-экономическим причинам.

Все включённые в исследование пациентки получали лучевое лечение согласно клиническим рекомендациям Ассоциации Онкологов России. Лучевая терапия проводилась по методике 3D CRT на линейном ускорителе электронов. В облучаемый объём были включены ипсилатеральная половина передней грудной стенки с реконструированной молочной железой и, в случае морфологически или диагностически подтверждённых поражённых лимфоузлов при местнораспространённом процессе, ипсилатеральные зоны регионарного лимфооттока. До середины 2015 года у пациенток, которым была выполнена реконструкция синтетическими материалами, лучевая терапия проводилась до СОД 46 Гр с целью снижения частоты и выраженности поздних лучевых повреждений; в дальнейшем всем пациенткам лучевая терапия проводилась до СОД 50 Гр вне зависимости от типа проведенной реконструкции. РОД составила 2 Гр, лечение проводилось 5 раз в неделю. Перед началом лучевого лечения проводилась тщательная оценка дозиметрических параметров рассчитанного плана лечения с целью исключения значительной дозой нагрузки на органы риска согласно рекомендациям QUANTEC.

Назначаемая с целью профилактики и лечения ранних лучевых повреждений сопроводительная терапия включала в себя мазевую обработку кожи, воздушные ванны и назначение витамина Е в дозе 40 мг два раза в день. Кроме того, пациенткам назначалась лазеротерапия на все облучаемые области на весь курс лучевого лечения непрерывным красным (с длиной волны 650 нм) когерентным излучением мощностью 20 мВт сканирующим методом на облучаемые области ежедневно в течение всего курса лучевого лечения. После завершения лучевого лечения и полного купирования реакций со стороны кожи назначался курс аппликаций растворами димексида с нарастающей концентрацией (10%, 20%, 30% и 40%) на 1 месяц с целью усиления кровообращения в облучаемой области. В растворы добавлялись 2 мл дексаметазона с противовоспалительной целью и 5 мл актовегина как стимулятора регенерации тканей, обладающего антиоксидантным, ангиопротекторным и регенеративным действием. С 2014 года для профилактики поздних лучевых повреждений по завершению

лучевого лечения назначался, помимо продолжения приёма витамина Е в дозе 40 мг дважды в день, приём препарата, улучшающего микроциркуляцию и укрепляющего стенки кровеносных сосудов, попадавших в облучаемую область – пентоксифиллин в дозе 400 мг дважды в день сроком на 1,5 месяца.

Ранние и поздние лучевые повреждения кожи оценивались согласно критериям СТСАЕ v. 4.03 и RTOG/EORTC (Приложения 1 и 2). Осложнения со стороны реконструированной молочной железы классифицировались как незначимые в случае возможности их коррекции консервативными методами и как значимые в случае, когда для их коррекции требовалось хирургическое вмешательство. Степень капсулярной контрактуры оценивалась согласно классификации по Backer (Приложение 4).

Положения, выносимые на защиту

1. Все компоненты проводимого комплексного лечения приводят к возникновению значительного количества осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы (15% в рамках данного исследования), в том числе требующих повторного хирургического вмешательства для их коррекции.

2. Не выявлено достоверной разницы в показателях общей выживаемости и в частоте осложнений между подгруппами пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструктивно-пластическая операция, и которым была выполнена отсроченная реконструктивно-пластическая операция, что позволяет заключить, что оба подхода безопасны с онкологической и эстетической точек зрения.

3. Проведение отсроченной реконструктивно-пластической операции у больных местнораспространённым раком молочной железы позволяет оценить вероятность местной и общей прогрессии основного заболевания и провести реконструкцию молочной железы в период стойкой ремиссии.

4. С целью достижения оптимального изодозного распределения необходимо использовать современные методики 3D планирования конформной лучевой терапии с учётом ограничений дозой нагрузки согласно QUANTEC. Больным раком молочной железы с левосторонней локализацией заболевания целесообразно проводить лучевое лечение на глубоком вдохе с целью снижения дозой нагрузки на такие критические структуры, как сердце и лёгкие.

5. Реконструкция экспандером даёт возможность частично или полностью изменить его наполненность перед проведением топометрической подготовки и лучевого лечения для коррекции дозного распределения и защиты контралатеральной молочной железы и снижения средней дозы на ипсилатеральное лёгкое.

6. Наибольшее количество поздних осложнений отмечено у больных, которым проведена реконструктивно-пластическая операция с применением синтетических материалов, и именно данная когорта больных требует проведения комплексной профилактики ранних и поздних лучевых повреждений.

7. Комплексная профилактика ранних и поздних лучевых повреждений, включающая в себя низкоэнергетическую лазеротерапию в течение всего срока проведения лучевого лечения, приём витамина Е в дозе 40 мг два раза в сутки в течение всего срока проведения лучевого лечения и в течение 1,5 месяцев после её завершения и приём пентоксифиллина в дозе 400 мг два раза в сутки в течение 1,5 месяцев после её завершения, позволяло снизить частоту значимых поздних осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы.

Степень достоверности и апробация результатов

Объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на тщательной проработке собранного ретроспективного и проспективного материала с применением современных статистических методов, необходимых для решения поставленных задач. Результаты исследования внедрены в клиническую практику радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты исследования были доложены на следующих научных конгрессах и конференциях:

1. Научно-практическая конференция «Современные вопросы онкологии и радиотерапии – пути решения» с совещанием главных онкологов Центрального Федерального округа РФ, 28 октября 2016 года, г. Ярославль.

2. III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2017», 23-25 июня 2017 года, г. Санкт-Петербург.

3. IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2018», 5-8 июля 2018 года, г. Санкт-Петербург.

4. IV Конференция по проблемам реконструктивной и эстетической хирургии молочной железы «Moscow Breast Meeting», 7-9 февраля 2019 года, г. Москва.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Рак молочной железы – заболевание, известное с древнейших времён. Одно из первых дошедших до нас письменных упоминаний этого заболевания содержится в древнеегипетском папирусе, называемом папирусом Эдвина Смита, который датируется 3000-2500 годами до н.э. Более поздний египетский текст, датируемый примерно 1600 годом до н.э., описывает 48 случаев заболеваний молочных желез, включая злокачественную опухоль. Рак молочной железы был известен и в Древней Греции: Гиппократом были описаны как ранняя стадия заболевания, так и диссеминированный процесс. Примерно в то же время Геродот выдвигает концепцию о раннем выявлении и лечении болезни. И хотя болезнь уже научились распознавать, в качестве основного метода лечения злокачественных опухолей использовалось их прижигание.

Во II веке н.э. римский врач Клавдий Гален описал опухоли молочной железы и рекомендовал их хирургическое удаление. В 657 н.э. Павел Эгинский написал семитомную «Медицинскую Энциклопедию», в шестой книге которой было рекомендовано для лечения рака молочной железы, в противоположность прижиганию, удаление. Авиценна в своём труде «Канон врачебной науки» указывал, что необходимо выявлять раннюю стадию заболевания и при хирургическом лечении опухоли её требуется удалять в пределах здоровых тканей.

Таким образом, лечение опухолей молочной железы стало развиваться в направлении применения хирургических методик. Их совершенствование продолжилось в эпоху Возрождения. Везалий и Серветус в XVI веке иссекали опухоль скальпелем, а Амбруаз Паре предлагал не только хирургический метод, но и консервативный – прикладывание свинцовых пластин. Кроме того, именно он обратил внимание, что при опухоли молочной железы встречается увеличение регионарных лимфатических узлов. Это наблюдение вкупе с дальнейшими исследованиями анатомического строения тела человека – так, П. Маскагони описал лимфатический отток от молочной железы, а П. Кемпер исследовал внутригрудные лимфатические узлы – привели к появлению радикальной хирургической операции при раке молочной железы [11]. Французский хирург Жан-Луи Петит и вскоре после него шотландский хирург Бенджамин Белл были первыми, кто включил в объём операции, помимо поражённой молочной железы, регионарные лимфатические узлы и подлежащую грудную мышцу. Их успех был развит Уильямом Стюардом Холстедом, который в 1882 году ввёл в широкую медицинскую практику технически усовершенствованный вариант этой операции, названную «радикальной мастэктомией» и включавшую в себя удаление обеих грудных мышц, всех трёх уровней подмышечной клетчатки и подлопаточной клетчатки [4]. В настоящее время данный

тип мастэктомии уступил последующим модификациям – по Пейти, которая предполагает удаление молочной железы с подмышечной клетчаткой в едином блоке с малой грудной мышцей, и по Маддену, которая предполагает удаление молочной железы с подмышечной клетчаткой, но без удаления большой и малой грудной мышц. Наконец, в настоящее время всё большее значение приобретает кожесохранная мастэктомия [11].

Варианты операций, при которых выполнялось удаление ткани молочной железы с сохранением кожи и сосково-ареолярного комплекса с целью предупреждения развития рака в противоположной железе и первичной реконструкцией, начали разрабатываться с 1917 г., когда W. Bartlett [11, 114] выполнил первую подкожную мастэктомию с одномоментным замещением удаленной ткани молочной железы свободной жировой тканью. Исследование F.I. Barton и соавт. путём проведения интраоперационных биопсий показало, что после и радикальной, и подкожной мастэктомии остаётся не более 0,2% от первоначального объёма ткани молочной железы [127]. Следовательно, подкожная мастэктомия по объёму удаляемой железистой ткани молочной железы не уступает модифицированной радикальной мастэктомии [9]. Основными принципами выполнения кожесохранной мастэктомии являются: удаление всей ткани молочной железы и сосково-ареолярного комплекса, иссечение кожи в проекции предоперационной биопсии, возможность выполнить подмышечную лимфаденэктомию из того же доступа, сохранение инфрамаммарной борозды [8, 11]. В случае, если речь идёт о подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса, для соблюдения безопасности с онкологической точки зрения требуется соблюдение следующих условий: расположение опухоли на удалении более 2 см от соска, отсутствие опухолевого поражения кожи и отсутствие опухолевых клеток в краях резекции под соском. Относительными противопоказаниями к данному типу операции являются курение в анамнезе, диабет, гипертоническая болезнь, макромастия, значительный птоз молочной железы и проведенная лучевая терапия [94].

Хотя мастэктомия широко применяется как при местнораспространённых, так и при ранних стадиях, а также рецидивных опухолях, обеспечивая высокую выживаемость больных, проведение мастэктомии ухудшает психическое состояние в связи с неудовлетворительным эстетическим эффектом. Это, как правило, связано с субъективным «женским» подходом к болезни, при котором у пациенток возникает беспокойство не только об угрозе жизни, но и её качестве – о собственном внешнем виде, сексуальности, социальной жизни и самооценке [104, 127]. Таким образом, радикальная мастэктомия может привести к развитию тревожного состояния и тяжелой депрессии. Поэтому возможность проведения органосохраняющего лечения видится очень важным в контексте обеспечения качества жизни пациентки.

Выполнение органосохраняющих операций возможно преимущественно у больных с ранними стадиями рака молочной железы с размером опухоли не более 3 см и с учетом основных прогностических факторов. Проведение неoadъювантой полихимиотерапии при местнораспространенном раке молочной железы приводит к уменьшению опухолевого узла в молочной железе и способствует увеличению числа органосохраняющих операций [9]. В настоящее время проводятся клинические исследования, ставящие своей целью расширить показания к радикальной резекции – например, предпринимаются попытки провести органосберегающую операцию при размере опухолевого узла более 5 см или мультицентрическом росте опухоли с суммарным размером узлов более 5 см [114].

В силу ограниченных показаний к проведению органосберегающего лечения радикальная мастэктомия по Маддену по-прежнему является основным типом хирургического вмешательства [9]. Оно показано не только при местнораспространённых стадиях, но и при ранних стадиях, если опухоль расположена в центральных отделах, при наличии выраженного внутрипротокового компонента, при мутациях в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK, при микро- или макромастии и при таком соотношении объёма опухолевого узла и молочной железы, когда невозможно достижение хорошего косметического эффекта при выполнении радикальной резекции. В этом случае возможно выполнения реконструктивно-пластической операции.

Первые попытки реконструировать молочную железу были предприняты еще в XIX веке. В 1858 г. Вернейль восстановил удаленную молочную железу за счет перемещения части контралатеральной железы, в 1895 г. Черни выполнил первую маммопластику «свободным» аутоотрансплантатом за счет жировой ткани, взятой из поясничной области. В 20-30 годы XIX века реконструктивно-пластические операции выполнялись преимущественно стебельчатыми лоскутами. В 1950-60 гг. для реконструкции молочной железы впервые стали использоваться эндопротезы, однако материал, из которых они изготавливались (каучук, полиуретан, поливинил), давал значительное количество осложнений. Только в 1970-80 гг. появились силиконовые эндопротезы и экспандеры [8]. В 1963 г. Cronin и Gerow впервые имплантировали эндопротезы, заполненные силиконовым гелем, в целях отсроченной реконструкции груди после мастэктомии. В 1971 г. R. K. Snyderman и R. H. Guthrie опубликовали результаты одномоментной реконструкции силиконовым имплантатом, расположенным под оставшимся после мастэктомии кожным конвертом [4]. Считается, что сохранение архитектоники кожи и особенно инфрамаммарной складки позволяет обеспечить реконструированной молочной железе адекватное кровоснабжение и, таким образом, снижает количество повторных операций, улучшает косметический эффект, а также уменьшает необходимость растягивания кожи и ремоделирования восстановленной молочной железы для проведения лучевой терапии. В настоящее время выполнение кожесохранной мастэктомии показано при I-II стадиях РМЖ,

когда по каким-либо причинам не может быть проведено органосохраняющее лечение. Технически мастэктомия с сохранением кожи выполняется в различных модификациях с разной площадью удаляемой кожи и направлением хирургических разрезов в зависимости от размеров, локализации опухоли, размеров и формы молочной железы, степени ее птоза, наличия предшествующей биопсии. Общие принципы проведения мастэктомии с сохранением кожи включают удаление всей ткани молочной железы и биопсию «сигнального» лимфатического узла [7].

1.2. Хирургическое лечение

К настоящему времени реконструкция молочной железы выступает важным интегральным компонентом лечения рака молочной железы. Количество реконструктивно-пластических операций значительно возросло, особенно в последнее время, – так, по статистике Американского общества пластических хирургов, в период с 2000 по 2018 год количество таких операций выросло на 29% [97], а в период с 1998 по 2008 год частота их проведения возрастала в среднем на 5% в год – с 20.8% до 37.8% [16].

По срокам выполнения различают одномоментную реконструктивно-пластическую операцию, выполняемую сразу после удаления молочной железы за время одного оперативного вмешательства, и отсроченную реконструкцию, выполняемую при повторном оперативном вмешательстве спустя некоторый период времени [110]. До 1960-х годов хирурги отдавали предпочтение отсроченной реконструкции. Отсроченные операции выполнялись преимущественно спустя два года после радикальной мастэктомии, что было связано с опасениями возникновения рецидива заболевания [4]. Однако в дальнейшем было доказано, что проведение одномоментной реконструкции не приводит к увеличению частоты локальных рецидивов и развития отдалённых метастазов, а также более позднему началу адъювантной терапии и не влияет на показатели 5- и 10-летней выживаемости [73, 93, 103]. На данный момент чаще выполняется одномоментная реконструкция, что связано в первую очередь с лучшими эстетическими результатами, а также с психосоциальными факторами, медицинскими и экономическими аспектами [7, 31, 46, 68, 101].

Методологически к реконструктивно-пластическим операциям относятся:

- реконструкция синтетическими материалами (силиконовые имплантаты, тканевые экспандеры, экспандеры-эндопротезы);
- реконструкция собственными тканями: ректоабдоминальный (ТРАМ) лоскут, торакодорсальный лоскут (ТД-лоскут), лоскут из кожи, подкожно-жировой клетчатки и глубокой нижней эпигастральной артерии и вен (DIEP-лоскут), ягодичный лоскут;
- комбинации первых двух методов [7, 95].

Наиболее широко используются TRAM-лоскут и экспандер с последующей заменой на постоянный имплант [103]. Так, по данным Американского Общества Пластических Хирургов, в 2014 году двухэтапная методика применялась в 73,1% всех случаев реконструктивно-пластических операций на молочной железе, при этом собственные ткани использовались в 18,6% (суммарно для всех вариантов) [5]. Частота применения синтетических материалов в период с 1998 до 2008 год возрасла в среднем на 11% в год и в 2002 году превысила частоту применения собственных тканей при реконструктивно-пластической операции [16].

Выбор методики реконструкции зависит от многих факторов [7, 54, 99]:

- онкологического (стадия заболевания, тип оперативного вмешательства, необходимость проведения лучевой терапии);
- состояния области реконструкции – расположения и площади рубцов в случае уже выполненной радикальной мастэктомии;
- состояния мягких тканей - кожи, клетчатки и мышц – как в области реконструкции, так и предполагаемой донорской зоны;
- наличия достаточного количества донорской ткани;
- состояния здоровья пациентки (наличие сопутствующих заболеваний, способных осложнить заживление операционных ран, ИМТ, вредные привычки);
- оснащённости клиники, в которой будет проводиться операция;
- степени подготовки хирурга;
- предпочтения пациентки с учётом объёма операции (уни- или билатеральная мастэктомия) и готовности к косметической операции на контралатеральной молочной железе.

1.2.1. Реконструктивно-пластическая операция с использованием синтетических материалов

Реконструкция имплантом может выполняться одно- и двухэтапно, одномоментно или отсроченно. Одноэтапная реконструкция подразумевает введение силиконового имплантата сразу в сформированное межмышечное ложе [7]. При двухэтапном подходе имплант устанавливается при повторной операции под предварительно растянутую экспандером кожу [110].

На сегодняшний день применяются силиконовые гелевые импланты пятого поколения, заполненные вязким и способным устойчиво сохранять форму гелем, которые могут быть как круглой, так и анатомичной формы, а также разного размера. Реконструкция имплантом показана женщинам, которые не хотят «дополнительного» шва в области забора донорского лоскута, как это происходит при реконструкции собственными тканями, а также тем, у кого невозможен забор ткани для реконструкции по ряду причин [110].

Реконструкция экспандером является первым этапом в двухэтапной реконструкции, при котором экспандер имплантируется сразу после проведения мастэктомии, а в послеоперационном периоде в течение 4–6 месяцев проводится растяжение его и окружающих тканей путем введения через порт (встроенный или выносной) стерильного физиологического раствора. После заполнения камеры объемом жидкости, который обычно превышает планируемый объем железы примерно на одну треть, выполняется второй этап реконструкции, заключающийся в замене экспандера на постоянный эндопротез и формировании при необходимости новой субмаммарной складки, сосково-ареолярного комплекса, проведении коррекции противоположной молочной железы. Практически реконструкция заключается в формировании пространства под большой грудной мышцей, которая отделяется от места прикрепления в нижних и латеральных отделах, после чего в это пространство помещается имплант. Латеральные и нижние области экспандера покрываются мобилизованной передней зубчатой мышцей в комплексе с лоскутом верхней эпигастральной области или частью фасции прямой мышцы живота [7].

Отдельно следует упомянуть экспандер-эндопротез Беккера, названный по имени автора. Особенность этого типа импланта состоит в том, что он состоит из двух камер, одна из которых изначально заполнена гелем, а другая наполняется через выносной порт солевым раствором. Благодаря его применению возможно провести реконструкцию молочной железы в один этап, во время операции поместив эндопротез в сформированное ложе, а в дальнейшем наполнять его солевым раствором [13].

1.2.2. Реконструктивно-пластическая операция с использованием собственных тканей

Ректоабдоминальный лоскут впервые был использован J. Fernandez в 1968 г. для замещения частичного дефекта молочной железы, а полностью восстановил им железу J. M. Drever в 1977 г. Данный лоскут получил название VRAM-флап (vertical rectus abdominis musculocutaneous flap – вертикальный кожно-мышечный лоскут на прямой мышце живота). Поскольку рубец после взятия лоскута не имел эстетической привлекательности, возникла необходимость поиска другого – горизонтального – доступа. В 1979 г. T. Robbins впервые использовал для реконструкции молочной железы эллипсоидный нижний поперечный лоскут передней брюшной стенки, получивший название TRAM-лоскут (transverse rectus abdominis myocutaneous flap). В 1982 г. C. R. Hartrampf et al. сообщили о 16 случаях успешной пересадки горизонтального лоскута. Горизонтальный кожно-мышечный лоскут формируют в виде горизонтального эллипса из кожи, подкожной жировой клетчатки и прямой мышцы живота, что позволяет восстановить контуры молочной железы, используя избыток тканей нижнего отдела передней брюшной стенки. Данную модификацию применяют в настоящее время наиболее часто [110].

У данного типа лоскута есть множество преимуществ, таких, как достаточный его объём для реконструкции молочной железы большого размера или со значительным птозом, динамичное изменение объёма перемещённой подкожно-жировой клетчатки при изменении массы тела пациентки, эстетичность рубца в области забора лоскута. При кожесохранной мастэктомии применение деэпителизованного TRAM-лоскута приводит к получению наилучших эстетических результатов с достижением адекватной симметрии сразу после первого оперативного вмешательства [7].

Торакоепигастральный лоскут формируется из тканей, прилежащих к субмаммарной складке со стороны передней брюшной стенки. О применении данного лоскута на медиальной питающей ножке первым сообщил Н. Bohmert в 1974 г. Кровоснабжение лоскута обеспечивают концевые ветви внутренней грудной артерии и перфорирующие прямую мышцу ветви верхней надчревной артерии. [3].

Торакодорсальный лоскут (ТД-лоскут), или лоскут из широчайшей мышцы спины – это кожно-мышечный лоскут на основе широчайшей мышцы спины на торакодорсальных кровеносных сосудах. Впервые был предложен Iginio Tansini в 1897 году для закрытия дефекта после мастэктомии, и только 70 лет спустя начал применяться для полной реконструкции молочной железы [110]. В лоскут входят мышца, подкожно-жировая клетчатка и кожа. Поскольку максимальный объём лоскута, который может быть мобилизован без серьезного ущерба для донорской зоны, обычно не превышает 200–300 см³, такую реконструктивную методику применяют либо при небольшом объёме молочных желёз, либо при комбинированной пластике с одновременным использованием как собственных тканей, так и силиконового импланта. Кожно-жировая часть этого лоскута может быть ориентирована как вертикально, так и горизонтально, в зависимости от избытков ткани и предпочтения пациентки. Мышечной ножкой лоскута служит широчайшая мышца спины, а питающими сосудами – торакодорсальные. У данного типа лоскута есть свои преимущества, к которым относят высокую надёжность за счет хорошего кровоснабжения, хороший эстетический результат при восстановлении небольшого или среднего объема молочной железы, отсутствие риска возникновения грыж. Но у него есть и такие недостатки, как возможное наличие заметного рубца в донорской зоне и деформация контура спины при заборе большого объема широчайшей мышцы спины. Для уменьшения травмы, наносимой донорской зоне, в последнее время используют методики эндоскопической мобилизации лоскута из широчайшей мышцы спины, а также варианты перфорантного лоскута, когда торакодорсальные сосуды выделяются вплоть до перфорантов, входящих в лоскут, а мышца при этом сохраняется [7].

Общим недостатком всех кожно-мышечных лоскутов является функциональное повреждение донорской зоны при удалении всей мышцы или части её, содержащей питающие

сосуды. Данная проблема была решена путем разработки перфорантных кожно-жировых лоскутов, при мобилизации которых не задействована мышца донорской зоны. Это лоскуты на перфорантах торакодорсальной (ТАР), задней медиальной бедренной (РМТР), глубокой нижней эпигастральной (DIEP) и верхней ягодичной (S-GAP) артерий, а также перфорантный латеральный лоскут бедра (LTP) [7].

DIEP-лоскут (deep inferior epigastric perforator – глубокая нижняя эпигастральная артерия), в отличие от TRAM-лоскута, включает в себя только кожу, жировую ткань и кровеносные сосуды. DIEP-лоскут применяется с 1990 г. и требует от хирурга владения микрохирургической техникой [2]. Обычно при выделении данного типа лоскута используется одна главная артерия, но иногда в лоскут включают перфорантные артерии [81]. Расположение артерий заранее маркируется с помощью КТ-ангиографии; также маркируются срединная линия и субмаммарная складка. В качестве сосудов-реципиентов могут использоваться внутренние грудные артерия и вена [90].

1.3. Роль лучевой терапии в лечении РМЖ

Рак молочной железы является радиочувствительной опухолью, и проведение лучевого компонента комплексного лечения значительно снижает риск развития локорегионарного рецидива [21, 89, 91, 100, 103]. В настоящее время чётко определены показания к проведению лучевой терапии: при ранних стадиях (I, IIА, IIВ) после проведенного органосохраняющего лечения лучевая терапия проводится на весь объём оставшейся части молочной железы с дополнительным облучением ложа удалённой опухоли при наличии определённых факторов риска (возраст моложе 50 лет, III степень злокачественности опухоли, наличие обширной протоковой карциномы *in situ*, лимфоваскулярная инвазия, нерадикальное удаление опухолевого узла) и с облучением шейно-над-подключичной области и парастеральных лимфатических узлов в случае поражения аксиллярных лимфатических узлов. Если была проведена радикальная мастэктомия – лучевая терапия показана только на мягкие ткани передней грудной стенки при невовлечённых аксиллярных лимфатических узлах, размере опухоли менее 5 см в диаметре и с чистыми краями резекции менее 1 мм, а при вовлечённых краях резекции или поражённых аксиллярных лимфоузлах – на мягкие ткани передней грудной стенки, шейно-над-подключичную область и парастеральные лимфатические узлы. При местнораспространённых стадиях (T3N1-3, T4N0-3) и 4 и более поражённых аксиллярных лимфоузлах показано проведение лучевого воздействия на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока.

«Золотым стандартом» является суммарная доза 50 Гр, подведённая за 25 фракций в режиме облучения 5 дней в неделю, один раз в сутки. В отдельных случаях, если речь идёт об

адьювантной лучевой терапии после органосберегающей операции только на оставшуюся часть молочной железы, возможно гипофракционирование (40-42,5 Гр за 15-16 фракций). Кроме того, лучевая терапия может применяться в неoadьювантном режиме в случае неоперабельной опухоли; такой подход требует больших объёмов облучения и обязательного применения «буста» на опухоль до суммарной дозы 60-66 Гр [35, 85, 111].

В современных руководствах лучевая терапия на область реконструированной молочной железы рассматривается как допустимая и вместе с тем необходимая. Так, в руководстве NCCN указывается, что в случае местнораспространённого процесса лучевая терапия обязана проводиться безотносительно типа и сроков выполнения реконструктивной операции [85]. 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 и молочную железу, и регионарные лимфатические узлы [35]. Согласно руководству Американского Общества Пластических Хирургов, необходимость проведения лучевой терапии в адьювантном режиме не является противопоказанием к выполнению реконструктивной операции [50]. Справедливость вышеперечисленных рекомендаций наглядно иллюстрирует работа Lee et al [73], в рамках которой 492 больные РМЖ II или III стадии были поделены на две группы – пациенткам из первой группы (n=213, 43%) была выполнена одномоментная реконструкция TRAM-лоскутом, пациенткам из второй (n=279, 57%) реконструктивно-пластическая операция не проводилась. Всем пациенткам проводилась конформная лучевая терапия на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока, РОД составила 1,8-2 Гр, СОД 48-54 Гр. Средний срок наблюдения составил 86,5 месяцев. За время наблюдения было выявлено 3 случая локального рецидива у 3 пациенток (1,4%) из группы с реконструированной молочной железой и у 9 (3,2%) из группы без реконструктивно-пластической операции (p=0,136); отдалённые метастазы были выявлены у 42 (19,7%) и 59 (21,1%) пациенток соответственно (p=0,736). Кроме того, не было выявлено достоверного различия в безрецидивной (p = 0,468) и общей (p = 0,726) выживаемости.

1.4. Осложнения

1.4.1. Хирургические осложнения

Хирургическое лечение само по себе может повлечь определённые осложнения как со стороны реконструированной молочной железы, так и, в случае применения собственных тканей, со стороны донорского участка тела. Так, наиболее частыми осложнениями применения перемещенного TRAM-лоскута считают его краевые некрозы – 17,6–44,0%, грыжи передней брюшной стенки – 3,8–16,0% [8, 45]. Попытка усиления апоневроза синтетическими материалами приводит к повышению числа инфекционных осложнений со стороны передней

брюшной стенки до 10 %, по данным J. C. Grotting [2]. Самым неблагоприятным локальным осложнением является частичный некроз лоскута. При ошибках разметки и выборе одной неадекватно кровоснабжающей мышечно-сосудистой ножки можно потерять до 50% лоскута, что вызовет необходимость проведения серии этапных реконструктивных операций для разрешения этой ситуации [7]. При применении ТД-лоскута длительно персистирующие серомы в донорской зоне наблюдаются примерно в 80% случаев, что иногда приводит к ухудшению заживления раны [7]. Из всех лоскутов, наиболее ассоциированным с осложнениями, по данным нескольких исследований, является TRAM-лоскут – например, в работе Macadam et al жировой некроз и инфицирование ложа лоскута встречалось в 25% и 15,7% случаев соответственно в выборке из 1790 пациенток [76].

С реконструкцией синтетическими материалами связаны такие осложнения, как капсулярная контрактура (20%), разрывы, диффузия геля через внешнюю оболочку, ротация импланта, миграция порта экспандера (10%); кроме того, чаще встречаются такие осложнения, как образование складок на поверхности железы (12%), формирование серомы (5%), инфекционные осложнения (5%), нередко приводящие к необходимости удаления импланта. Для снижения риска развития инфекционных осложнений и клинически значимой капсулярной контрактуры обязательным является условие полного отграничения имплантата от подкожного пространства. Для предупреждения формирования серомы разные полости дренируются отдельно. Кроме того, после послойного ушивания операционной раны применяют давящие повязки со степенью компрессии, не позволяющей накапливаться тканевой жидкости и крови в недренируемых участках, которые предупреждают смещение имплантата, однако не нарушают питание кожных лоскутов [7].

В отдельных работах отмечено, что частота развития осложнений, связанных с наличием самого импланта, довольно высока, и риск повторной операции в течение 10 лет после реконструкции составляет до 70%. Примерно у 25-35% развивается капсулярная контрактура значительной степени. Авторы связывают такую высокую частоту осложнений с тем, что кожный конверт, сохранённый после мастэктомии, не обеспечивает достаточное укрывание импланта [110]. Кроме того, рост числа осложнений может быть связан с несоблюдением срока, на который может быть установлен экспандер согласно его паспорту. Так, в работе Fujii et al. [52] из 24 женщин с 25 реконструированными экспандером молочными железами было отмечено 4 случая разрыва экспандера при его установке на длительный срок. Данное осложнение наблюдалось спустя минимум 1,5 года после операции, частота составила 32,6% спустя три года и 55,1% спустя пять лет. Ни одна из прослеженных пациенток не получала послеоперационной лучевой терапии, и не было выявлено достоверной корреляции между частотой разрывов экспандера и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, типом

операции и адьювантной химиотерапией. Таким образом, авторы делают вывод, что длительный перерыв между установкой экспандера и его замены на постоянный имплант является фактором риска его разрыва.

В качестве значимого фактора риска возникновения осложнений может выступать аксиллярная лимфодиссекция [130]. В работе Madsen et al из 184 женщин, которым проводилась как унилатеральная, так и билатеральная мастэктомия (всего 270 операций) с одномоментной реконструкцией в 71 случае была выполнена аксиллярная лимфодиссекция, и в 22 случаях были осложнения; в 199 случаях мастэктомия выполнялась без аксиллярной лимфодиссекции, и осложнения наблюдались в 20 случаях (частота 31% и 10%, соответственно) [77].

Наконец, само по себе более продолжительное время операции при выполнении одномоментной реконструкции, особенно в тех случаях, когда проводится кожесохранная операция с реконструкцией синтетическими материалами, также может рассматриваться как важный фактор риска возникновения следующих осложнений: появление гематомы в связи с кровотечением из сосудов кожи молочной железы, ишемия кожи и инфицирование [110]. Однако следует отметить, что кожесохранная мастэктомия с реконструкцией синтетическими материалами сама по себе не приводит к большому числу осложнений – так, в статье Salgarello et al приводится цифра в 17,7% (39 случаев) возникновений послеоперационных осложнений после выполнения указанного варианта реконструктивной операции [105].

1.4.2. Осложнения после химиотерапии

Ассоциированная с химиотерапевтическим лечением токсичность также может вызвать развитие осложнений со стороны реконструированной молочной железы. Многими авторами отмечается необходимость дальнейшего исследования этой проблемы, так как есть данные и о наличии, и об отсутствии взаимосвязи возникновения типичных осложнений и проведенной химиотерапии как в неoadьювантном, так и в адьювантном режиме. Кроме того, крупные исследования появились лишь недавно – первые данные об ассоциированных с химиотерапией осложнениях появились благодаря исследованиям на небольшой группе пациенток. В статье Sultan et al. [121] в группе из 22 пациенток с местнораспространённым раком молочной железы (IIВ или IIIА-С стадии) после неoadьювантной химиотерапии одномоментной реконструкции и адьювантной химиотерапии частота периоперативных осложнений составила 14%. В работе Deutsch et al [43], опубликованной двумя годами позже, у 31 пациентки после неoadьювантной химиотерапии и одномоментной реконструкции TRAM-лоскутом частота постоперационных осложнений составила 55%.

Одно из крупных исследований, выполненное Dolen et al [44], включило 899 пациенток с одномоментной реконструкцией молочной железы экспандером после кожесохранной

мастэктомии. У 256 не проводилась химиотерапия, у 295 – проводилась в неоадьювантном режиме, у 348 – в адьювантном. Было показано, что ранние осложнения, требующие удаления импланта, встречались чаще в группах неоадьювантной (17,3%) и адьювантной (19,9%) химиотерапии по сравнению с группой без химиотерапии (12,5%, $p=0,056$). При этом осложнения появлялись в более ранние сроки у пациенток в группе без химиотерапии, чем в группе с неоадьювантной химиотерапией ($p = 0,005$). В работе Hu et al были прослежены 665 пациенток, у 485 из которых была проведена только адьювантная химиотерапия, а у 180 – только неоадьювантная [60]. Осложнения чаще встречались у пациенток после одномоментной реконструкции, нежели у пациенток с отсроченной реконструктивной операцией – 37,1% и 27,7% соответственно. Однако при сравнении групп с неоадьювантной химиотерапией и без неё не было выявлено статистически значимой разницы. Отметим, что среди пациенток с выполненной одномоментной реконструкцией частота осложнений составила 35,7% при условии применения неоадьювантной химиотерапии и 37,4% при адьювантной химиотерапии. При этом у пациенток, которым не выполнялась реконструктивная операция вообще, частота осложнений составила всего 26,9% [60]. Mitchem et al. проследили 26 пациенток с 34 одномоментно реконструированными молочными железами с применением экспандера, которые получали химиотерапию до операции, и выявили частоту удаления экспандеров до момента установки постоянного импланта в 32% (11 реконструированных молочных желёз) [80]. Стоит упомянуть мета-анализ 11 исследований, выполненный El-Sabawi et al. – в рассматриваемые исследования были включены пациентки, получавшие химиотерапию в адьювантном режиме [46]. Была выявлена корреляция между проведенной химиотерапией и худшим общим результатом проведенной реконструктивной операции, в первую очередь – увеличением частоты инфекционных осложнений. Автор связывает данный факт с общим иммуносупрессивным и цитотоксическим действием химиотерапевтических препаратов.

Однако имеется и довольно большое количество современных публикаций, говорящих о том, что химиотерапия не оказывает значимого эффекта на частоту возникших после реконструктивной операции осложнений [24]. Например, в ретроспективном исследовании Azzawi et al. 171 пациентка были распределены в две группы – реконструктивная операция после неоадьювантной химиотерапии (53 пациентки, 31%) и контрольная группа (118 пациентки, 69%). Удаление реконструированной молочной железы из-за некупируемых осложнений было у 1 из 58 пациенток в основной группе (2%) и у 3 из 140 (2%) в контрольной, при этом серьёзные осложнения, повлёкшие за собой необходимость повторной операции, были у 5 из 58 (9%) и у 13 из 140 (9%) пациенток, соответственно. Незначительные осложнения наблюдались у 6 из 58 (10%) и у 9 из 140 (6%) пациенток [20]. Schaverien et al [108] показали, что в группе пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию до одномоментной

реконструкции с применением собственных тканей, частота осложнений и повторных операций сходна с таковой в контрольной группе. Далее, Nagui et al [84] показали, что при сравнении частоты возникновения как значительных, так и незначительных осложнений у пациенток, получавших химиотерапию в неоадьювантном режиме до проведения кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией перфорантным лоскутом (DIEP-лоскут, GAP-лоскут, PMTP-лоскут), и пациенток, не получавших неоадьювантную химиотерапию, достоверной разницы не выявлено. В мета-анализе, проведенном Song et al [117], включившем в себя данные 11 статей (диапазон числа пациенток от 21 до 8854), было показано, что неоадьювантная химиотерапия не увеличивает общую частоту осложнений при одномоментной реконструкции (отношение шансов (ОШ) = 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,38–0,91), в частности, если речь идёт об инфекционных осложнениях (ОШ = 0,82; 95% ДИ = 0,46–1,45), появлении гематом (ОШ = 1,35; 95% ДИ = 0,57–3,21), и сером (ОШ = 0,77; 95% ДИ = 0,23–2,55). Кроме того, осложнения, приведшие к необходимости удаления импланта или экспандера, также не встречались чаще после неоадьювантной химиотерапии (ОШ = 1,59; 95% ДИ = 0,91–2,79).

1.4.3. Осложнения после комбинированного и комплексного лечения

Так как у большей части больных раком молочной железы, являющихся кандидатами на проведение реконструктивной операции, заболевание диагностировано на местнораспространённой стадии, то данным пациенткам проводится комбинированное лечение, все компоненты которого могут быть фактором риска возникновения осложнений. В исследовании Alderman et al [17] 31,6% пациенток в группе без лучевой терапии потребовалась госпитализация, повторная операция или внутривенное введение антибиотиков. В статье Tran et al [125] не было выявлено значительной разницы между группой облучённых и необлучённых пациенток в частоте связанных с проведенной реконструктивно-пластической операцией осложнений. В работе Cordiero et al [37] у 68% пациенток из группы с проведённой лучевой терапией была выявлена капсулярная контрактура, а в группе без лучевой терапии — у 40%. В статье Chen et al [33] при сравнении групп пациенток с лучевой терапией и без неё были выявлены неудачные с точки зрения развития значительных осложнений реконструкции у 13,3% пациенток из необлучённой группы и у 26,3% в группе с адьювантной лучевой терапией; в целом, частота развития осложнений составила 73% в группе с лучевой терапией и 60% в группе без лучевой терапии. Аналогичные результаты были получены Kearney et al [65] в ретроспективном исследовании: рассматривались три группы пациенток (проведённая ранее органосберегающая операция и адьювантная лучевая терапия, далее радикальная мастэктомия по поводу рецидива заболевания с одномоментной реконструкцией экспандером; радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером и лучевая терапия в адьювантном

режиме; радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером без лучевой терапии), и частота развития серьёзных осложнений составила 30%, 24% и 11%, соответственно. Наконец, в исследовании Daisuke et al [89] частота инфицирования ложа импланта в группе без лучевой терапии составила 2,9% (в группе прошедших лучевую терапию – 14,3%).

В работе Jiménez-Puente et al [64] рассматривалась частота осложнений, возникших после проведенного комбинированного лечения. 112 пациенткам было проведено 115 радикальных мастэктомий (в 13 случаях – кожесохранных) с одномоментной реконструкцией, из которых в 104 случаях (90,4%) были установлены постоянные экспандеры Беккера под грудную мышцу, а в 11 случаях (9,6%) экспандер был заменён на постоянный имплант. В качестве неоадьювантной терапии использовалась полихимиотерапия по схеме FEC или AC. Лучевая терапия проводилась в зависимости от клинико-патологических факторов; облучаемая область включала в себя переднюю грудную стенку и реконструированную молочную железу. Разовая доза составила 1,8-2 Гр, суммарная доза – от 45 до 50,4 Гр. Средний срок прослеженности составил 25,5 месяцев (диапазон 9 - 78 месяцев). К концу срока прослеживания в 60 случаях (52,2%) не было отмечено никаких осложнений, в 16 (13,9%) – незначительные осложнения, в 39 (13,9%) – значительные осложнения. В 26 случаях (22,6%) возникла необходимость удаления импланта, из которых в 24 случаях ранее отмечались значительные осложнения, а в 2 – выраженный болевой синдром.

Наиболее часто отмечались следующие осложнения: инфицирование ложа импланта (n=21, 18,3% от всех хирургических вмешательств); появление серомы (n = 16, 13,9%); расхождение шва (n = 14, 12,2%), причём геморрагии и серома появились в раннем периоде (в среднем спустя 11,2 и 24,3 дней соответственно), а инфекционные осложнения – спустя в среднем 5 месяцев. Было выявлено, что появление значительных осложнений увеличило риск удаления реконструированной молочной железы (отношение шансов 46,4). Кроме того, удаление импланта наблюдалось чаще у пациенток, получавших химиотерапию в неоадьювантном режиме (53,8% против 18,6%, p=0,004, отношение рисков 6,24), у старшей возрастной группы (отношение рисков 1,08) и при приёме тамоксифена (отношение рисков 3,10).

Стоит отдельно остановиться на алгоритме комбинированного лечения, принятого в Мемориальном Онкологическом Центре Слоан-Кеттеринг (MSKCC algorithm) [58], для пациенток, нуждающихся в проведении адьювантной лучевой терапии после выполнения одномоментной реконструкции. Строится он следующим образом: на первом этапе выполняется радикальная мастэктомия с аксиллярной лимфодиссекцией и одновременной реконструкцией экспандером; спустя 5 недель начинается адьювантная химиотерапия,

продолжающаяся в течение 5 месяцев, одновременно с ней проводится постепенное наполнение экспандера; через 4 недели после завершения химиотерапии проводится замена экспандера на постоянный имплант; через 4 недели начинается адъювантная лучевая терапия. Таким образом, весь срок лечения составляет 8 месяцев. В 2012 году были представлены результаты наблюдения 151 больной раком молочной железы II или III стадии, пролеченной по алгоритму MKSCC. В качестве оцениваемых результатов были выбраны частота удаления и/или замены постоянного импланта и отдалённые результаты лечения. Стоит отметить, что у 69% пациенток во время замены экспандера на имплант была проведена полная капсулотомия.

Лучевая терапия была проведена с применением двух тангенциальных полей фотонами энергией 6 или 15 МэВ в зависимости от анатомических особенностей пациенток, в дозе 50 Гр за 25-28 фракцией на реконструированную молочную железу и регионарные лимфатические узлы. Медиана прослеженности составила 86 месяцев. Двухлетняя выживаемость без замены или потери импланта составила 85%, а семилетняя – 71%. Всего были отмечены 21 (14%) случай замены и 17 (11%) случаев удаления импланта у 35 (23%) пациенток, из них у 3 были как замена, так и удаление импланта в срок от 3 недель до 9 месяцев после окончания лучевого лечения. Причинами замены импланта послужили инфицирование ложа, развитие капсулярной контрактуры IV стадии по Беккеру, причиной удаления – экструзия импланта. Ни у одной из этих пациенток не было выявлено локорегионарного рецидива. Двухлетняя частота замены или потери импланта составила 8% и 17,1%, соответственно, а семилетняя составила 9% и 13,1% соответственно. Семилетний локорегионарный контроль составил 100%, но было отмечено два случая локального рецидива (один – в области передней грудной стенки и один – в области передней грудной стенки и плечевого сплетения) в срок, превышающий 7 лет. Семилетняя выживаемость без метастазирования составила 81% (всего отдалённые метастазы были отмечены у 29 пациенток), общая семилетняя выживаемость – 93% [58].

Таким образом, при оценке возникших осложнений и прогнозировании их необходимо рассматривать не только лучевую терапию как фактор риска, но и само хирургическое вмешательство, и проведённую химиотерапию [31, 103, 118], и такие факторы, как возраст [33, 67, 60, 112, 122], размер молочной железы [50], сахарный диабет [38, 50, 99, 112], ожирение [50, 55, 60, 67, 99, 112], значение индекса массы тела [44, 45, 55], курение [15, 31, 38, 44, 45, 50, 54, 67, 99, 112], гипертоническая болезнь [33, 67], заболевания кожи и соединительной ткани [118], приём тамоксифена [31, 99]. Для нивелирования перечисленных факторов риска необходим междисциплинарный консилиум с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога [125] и подбор оптимального срока и типа реконструкции для каждой конкретной пациентки.

1.4.4. Осложнения после лучевой терапии

В современной литературе встречаются указания на то, что лучевая терапия является провоцирующим фактором большого количества осложнений, таких, как образование фиброзной ткани, капсулярная контрактура, инфицирование ложа импланта, некроз кожи, нарушение заживления шва при реконструкции синтетическими материалами, а также жировой некроз, фиброз, атрофия лоскута при реконструкции аутоотканью [13, 15, 63, 69, 79, 112, 128, 130]. В различных исследованиях частота возникновения осложнений колеблется от 5% до 48% в связи с различными применяемыми схемами химиотерапии и методиками хирургического вмешательства [58, 79, 128]. Ретроспективное исследование Ascherman et al показало, что в группе пациенток, которым проводилась лучевая терапия, осложнения развились у 40.7% пациентов, а в группе без лучевой терапии – у 16,7% ($p < 0,01$) [19]. В статье Sbitany et al [107] указывается, что лучевая терапия как после мастэктомии, так и до неё (например, в случае ранее проведенной радикальной резекции и адъювантной лучевой терапии) является фактором развития следующих осложнений:

- инфекционные, требующие перорального приёма антибиотиков (относительный риск 2,06; $p = 0,004$ для неoadъювантной лучевой терапии и 2,03; $p < 0,005$ для адъювантной лучевой терапии);
- инфекционные, требующие внутривенного введения антибиотиков (относительный риск 2,83; $p = 0,001$ для неoadъювантной лучевой терапии и 3,03; $p < 0,005$ для адъювантной лучевой терапии);
- инфекционные, требующие оперативного вмешательства (относительный риск 2,88; $p = 0,026$ для неoadъювантной лучевой терапии);
- появление серомы (относительный риск 2,24; $p = 0,047$ для неoadъювантной лучевой терапии);
- незаживление операционной раны (относительный риск, 3,32; $p = 0,012$ для неoadъювантной лучевой терапии);
- необходимость удаления импланта (относительный риск 4,05; $p = 0,00$ для неoadъювантной лучевой терапии и 3,48; $p < 0,005$ для адъювантной лучевой терапии);
- тотальный некроз кожи (относительный риск, 3,10; $p = 0,001$ для адъювантной лучевой терапии).

Развитие капсулы вокруг импланта является типичным осложнением после реконструкции синтетическими материалами, а проведение лучевой терапии увеличивает частоту возникновения и её выраженность. Например, в работе Behranwala et al [24] при сравнении групп без лучевой терапии в адъювантном режиме и с ней образование капсулы

было обнаружено у 13 пациенток из 92 (14,1%) и у 17 пациенток из 44 (38,6%), соответственно. При однофакторном анализе лучевая терапия оказалась единственным фактором, влияющим на образование капсулы ($p < 0,001$). Согласно данным литературы, образование капсулы наблюдается после проведения лучевой терапии в три раза чаще и возникает значительно быстрее по сравнению с необлучённой реконструированной молочной железой, но в данной статье авторы отмечают, что у более 60% наблюдаемых ими пациенток капсула не развивается вовсе в течение 4 лет с момента проведения лучевой терапии, поэтому рассматривают такой подход к лечению безопасным.

1.4.5. Осложнения при реконструкции разными типами материалов

1.4.5.1. Лучевая терапия и реконструкция собственными тканями

В исследованиях, сравнивающих частоту осложнений при реконструкции синтетическими материалами и собственной тканью, показано, что реконструкция лоскутом собственной ткани приводит к значительно меньшей частоте осложнений [26, 47]. Так, при сравнении результатов комбинированного лечения, включающего реконструкцию аутоканью, и реконструкцию синтетическими материалами, выявлена значительная разница в частоте осложнений, повлёкших за собой оперативное удаление реконструированной молочной железы: 37% в группе с реконструкцией имплантом и 0% в группе с реконструкцией аутоканью ($p = 0,001$) [123]. Но и результаты одномоментной реконструкции собственными тканями с последующей лучевой терапией неоднозначны. Большая часть исследований описывают крайне низкую частоту потери лоскута, но при этом осложнения, в первую очередь жировой некроз, встречаются значительно выше, чем в контрольных группах. В некоторых исследованиях частота развития жирового некроза была выше 20% [103]. В мета-анализе El-Sabawi et al [47] на основе данных 12 исследований был представлен широкий диапазон частоты осложнений, связываемый с различным по длительности промежутком времени между проведением одномоментной реконструкции собственными тканями и началом лучевой терапии: съезживание лоскута встречалось от 6% до 87,5% случаев, частота контрактуры или деформации контура – от 12,6% до 75%, частота жирового некроза – от 9% до 43,8%. В статье Закирходжаева и соавт. [1] из 8 случаев развития осложнений у пациенток с проведенной отсроченной реконструкцией 6 были после реконструкции аутоканью (27,3% из всех прослеженных пациенток), причём в одном случае наблюдалось такое тяжёлое осложнение, как окклюзивный тромбоз нижней надчревной артерии перемещенного TRAM-лоскута с развитием его краевого некроза, что привело к множественным повторным операциям и, в конечном итоге, полной потере лоскута, а в ещё четырёх – краевые некрозы перемещенного TRAM-лоскута, потребовавшие некрэктомии. Возникновение указанных осложнений автор связывает с проведенным комплексным лечением.

В работе Taghizadeh et al [122] исследовалась частота осложнений при реконструкции DIEP-лоскутом у пациенток, заведомо нуждавшихся в проведении лучевой терапии. 112 пациенткам были выполнены одномоментные реконструкции данным типом лоскута (44 билатеральных и 68 унилатеральных, всего 156 лоскутов). Лучевая терапия в дозе 40 Гр за 15 фракций (в нескольких случаях 50 Гр за 25 фракций) была проведена на 61 лоскут (39,1%), что составило основную группу, а 95 вошли в контрольную группу, пациенткам в которой не было показано проведение лучевой терапии. Общая частота потери лоскута составила 1,28% (2 из 156), причём оба лоскута принадлежали одной и той же пациентке из контрольной группы, и развитие данного осложнения было связано с гемодинамическими нарушениями в сосудистых анастомозах. Жировой некроз был отмечен у 13 пациенток (7 из основной группы, 6 из контрольной), что позволило заключить, что лучевая терапия не имеет статистически значимого эффекта в отношении частоты возникновения постоперационного жирового некроза ($p=0,199$). Аналогичный вывод сделан авторами в отношении осложнений со стороны заживления операционной раны: незначительные осложнения отмечены в 3,2% случаев в основной группе и в 7% в контрольной группе ($p=0,433$), а значительные – в 2,5% и 5,7% случаев, соответственно ($p=0,558$).

В крупном мета-анализе, включившем в себя 25 исследований, посвящённых реконструкции собственной тканью и адьювантной лучевой терапии, было показано, что в большинстве исследований результаты лечения оказались «удовлетворительными» с эстетической точки зрения (19 из 25 исследований, всего 1247 пациенток). При сравнении одномоментной и отсроченной (проведённой после лучевой терапии) реконструкций показали хорошие результаты лечения с использованием одномоментной реконструкции (10 и 12 исследований, всего 1633 пациентки). Общая частота осложнений при сравнении групп пациенток, получивших лучевую терапию, и пациенток без лучевого лечения, достоверно не отличалась. Лишь в трёх исследованиях была отмечена большая частота развития жирового некроза по сравнению с контрольной группой (22,2-23,8% в группах с одномоментной реконструкцией и 14,9% в группах с отсроченной). Жировой некроз оказался единственным осложнением, который при обобщённом анализе был значительно выше в группе с лучевой терапией [109].

1.4.5.2. Лучевая терапия и реконструкция синтетическими материалами

В настоящее время отмечается значительный рост частоты реконструкции синтетическими материалами. Так, по данным Jagsi et al [62], использование аутоканей снизилось с 56% в 1998 году до 25% в 2007, а 2014 году, по данным Американского Общества Пластических хирургов, более 70% реконструктивных операций проводились с применением синтетических материалов. Особенно высокая частота осложнений отмечается при

реконструкции синтетическими материалами [15, 21, 31, 103]. По данным мета-анализа 56 статей (5437 пациенток), обобщённый анализ всех групп с лучевой терапией показал значительно большую частоту повторных операций ($p < 0,0001$), общих осложнений ($p < 0,0001$) и неудачно проведенных реконструкций ($p < 0,0001$) среди пациенток с реконструкцией синтетическими материалами по сравнению с пациентками с реконструкцией собственными тканями [46]. Наблюдается значительная частота инфекционных осложнений, в первую очередь целлюлита, в данной группе пациенток – от 22% до 26% [95]. Небольшой мета-анализ, проведенный El-Sabawi et al [47], приводит следующую частоту осложнений на основе 15 исследований, касающихся проведения адъювантной лучевой терапии после одномоментной реконструкции экспандером: частота инфекционных осложнений варьировалась от 4,8% до 27%, а капсулярная контрактура III-IV степени по Беккеру – от 12,5% до 53,3%. Частота осложнений, приведших к удалению реконструированной молочной железы, варьировалась от 4,8% до 40%.

В исследовании A. Carnevale et al [31] были прослежены 46 пациенток с местнораспространённой формой рака после радикальной мастэктомии, реконструкции молочной железы и адъювантной лучевой терапии. Суммарная доза на переднюю грудную стенку составила 50 Гр за 25 фракций. Медиана прослеженности составила 19 месяцев (1 - 39 месяцев), локорегионарный контроль достиг 96%. Из 29 пациенток, включенных в группу с реконструкцией синтетическими материалами, у 5 (17%) не было признаков капсулярной контрактуры, у 9 (31%) – контрактура II степени типа по Беккеру, у 3 (10%) – III степени, у двух (7%) – IV степени. Значительные осложнения, потребовавшие хирургической коррекции, были отмечены у трёх пациенток (7%) из всех 46 включённых в исследование – в одном случае после реконструкции имплантом, в одном случае после реконструкции экспандером и в одном случае после реконструкции DIEP-лоскутом. В работе Piroth et al [96] были прослежены 33 пациентки после РМЭ с одномоментной реконструкцией экспандером и запланированной заменой его на имплант. У 24 пациенток проводилась адъювантная химиотерапия. 30 пациенткам проводили адъювантную лучевую терапию. Медиана СОД составила 50,4 Гр. Лучевое лечение проводилось в срок в среднем за 5,2 месяца до замены экспандера на имплант (диапазон 2,3-20,7 месяцев). Ранние лучевые реакции 1, 2 и 3 степени были выявлены у 21,2%, 66,7% и 6,1% пациенток, соответственно. Прослеженность составила от 2,6 до 19,9 месяцев (медиана 24,9 месяцев), и у 9,1%, 18,2%, 15,2% и 9,1% пациенток наблюдалась капсулярная контрактура 1, 2, 3 и 4 степени соответственно. Значительная деформация или асимметрия молочных желез наблюдалась у 27,3% и 33,3% пациенток соответственно. Из 22 пациенток с постоянным имплантом у 5 (22,7%) пришлось его удалить из-за болевого синдрома, вызванного развитием капсулярной контрактуры. Из них же 50% были «очень довольны» или «довольны»

результатом. В наблюдении Wagner et al. [129] у 127 пациенток после одномоментной билатеральной реконструкции молочных желез и конформной лучевой терапии с СОД 50 Гр осложнения преимущественно наблюдались со стороны облучённой молочной железы. Осложнения не были отмечены у 43,9% пациенток, осложнения 1 степени - у 30,9%, 2 степени – у 9,8%, 3 степени – у 5,7%, 4 степени – 9,8%. В контрольной группе, за которую были приняты необлученные реконструированные молочные железы у тех же пациенток, частота осложнений 3-4 степени составила всего 1,6% (2 случая). Fischer et al [51] отмечено, что из 22 пациенток (из них у 17 была выполнена билатеральная мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером, у 5 – унилатеральная, всего 39 прооперированных молочных желёз) при условии наполненности экспандера на 20% на момент облучения осложнения возникли у 2 пациенток (9%), или у двух молочных желёз (5,1%) – один случай инфекционного осложнения и один случай протечки экспандера. Наконец, Berry et al [26] показали на 1037 пациентках с РМЭ и одномоментной реконструкцией, что лучевая терапия является главным фактором риска возникновения осложнений при реконструкции синтетическими материалами – у 58,8% пациенток были осложнения при 27,6% осложнений в контрольной группе, в которой лучевое лечение не проводилось.

Стоит особо выделить, что в отдельных работах не выявлено значительной разницы в частоте осложнений между облучением молочной железы, реконструированной экспандером, и молочной железы, реконструированной постоянным имплантом. Anderson et al [18] прослеживали 74 пациентки с РМЖ, которым была проведена модифицированная мастэктомия с дальнейшей реконструкцией молочной железы и лучевым лечением. Реконструкция выполнялась экспандером с дальнейшей заменой его на постоянный имплант. 62 женщины проходили лучевое лечение после установки экспандера, 12 – после установки импланта. СОД составила 50 Гр. Медиана прослеженности составила 48 месяцев. Авторами не было выявлено статистически значимой разницы в частоте осложнений в группах (0% в группе импланта и 4,8% в группе экспандера, $p=0,21$). Осложнения, потребовавшие удаления реконструированной молочной железы, были у 3 пациенток из группы экспандера и ни у одной в группе импланта. В статье Yan et al [131] из 52 пациенток с двухэтапной реконструкцией у 42 лучевая терапия проводилась после установки экспандера и у 11 – после установки постоянного импланта. Частота серьёзных осложнений – в данном случае 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 ($p=0,5$). Частота развития такого серьёзного осложнения, как капсулярная контрактура 3-4 степени, встречалась в 27% случаев в группе лучевой терапии при установленном экспандере и 36% в группе установленного импланта.

1.4.6. Спорные моменты в планировании и проведении лучевого лечения

Несмотря на длительную историю проведения реконструктивных операций и ещё более длительную историю лучевой терапии при раке молочной железы, большинство авторов сходится во мнении, что доказательная база для стандартизации проведения лучевой терапии после реконструктивной операции на молочной железе недостаточна [31, 33, 58, 82, 84, 89, 96]. Основные спорные позиции – сроки выполнения реконструкции и материал для реконструкции для различных клинических ситуаций. Лучевая терапия, проводимая после одномоментной реконструкции аутоотканью, традиционно рассматривается как лечение с субоптимальным эстетическим результатом. Некоторые авторы, напротив, поддерживают отсроченную реконструкцию аутоотканью как методику улучшения результатов лечения [33, 66]. Например, в случае, если проводилась реконструкция собственными тканями после проведения лучевой ткани на переднюю грудную стенку, осложнения отмечаются те же самые, как и в случае, когда лучевой терапии не проводилось, но ожидается большая их частота. Поэтому отсроченная реконструкция собственными тканями после проведения лучевой терапии рассматривается как безопасная процедура с небольшой частотой осложнений, так как трансплантация ткани способствует «реваскуляризации» облучённого участка, что снизит риск развития фиброза, контрактуры и нарушения заживления раны [103]. В крупном мета-анализе, проведённом Kelley et al [66], рассмотрено 20 статей с суммарно более чем 1500 наблюдаемыми пациентками, которым была проведена реконструкция аутоотканью как одномоментно, так и отсроченно. Было показано, что частота осложнений со стороны реконструированной молочной железы, статистически сходны в группе с одномоментной и отсроченной операцией (полная потеря лоскута 1% и 4%, длительное заживление операционной раны 10% и 14%, инфекционные осложнения 4% и 6%, наличие послеоперационной гематомы 2% и 1%, послеоперационная серома 4% и 4%, жировой некроз 10% и 13%, соответственно).

Отсроченная реконструкция также рассматривается как оптимальный выбор в группах повышенного риска [103]. В случае реконструкции экспандером лучше его установить и провести растяжение ткани до лучевой терапии, это потенциально может снизить частоту капсулярной контрактуры и избавит от необходимости растягивать облученные ткани [103].

Однако в литературе отмечено, что выполненная одномоментная реконструкция молочной железы влечёт за собой проблемы при планировании лучевой терапии. Так, Motwani et al в своём исследовании [83] обнаружил, что планирование лучевого лечения у пациенток после одномоментной реконструкции молочной железы было осложнено у 52% пациенток (для сравнения – только у 7% без реконструкции) большей дозой нагрузкой на такие критические структуры, как сердце и лёгкие, и неомогенностью дозы на переднюю грудную стенку.

Противники одномоментной реконструкции считают, что восстановленная молочная железа изменяет обычную анатомию грудной стенки, и, соответственно, требуется иная геометрия полей облучения, что, в свою очередь, приводит к нарушению гомогенности дозы и образованию «холодных» и «горячих» точек [30, 70, 128]. Rozen et al [103] предполагают, что проведённая реконструкция молочной железы при планировании лучевой терапии может потребовать использование полей облучения большей площади. Далее, в случае выполнения двусторонней одномоментной реконструкции экспандерами или имплантатами есть риск облучения контралатеральной молочной железы в силу невозможности убрать её из поля облучения из-за упругости наполненного экспандера. В таких случаях возможно изменить наполненность экспандера, сделав контур более гладким.

Отдельные модели экспандеров имеют внутри себя металлический порт, который при планировании лучевой терапии даёт большое количество артефактов на КТ-изображении, однако не приводит к серьёзному рассеиванию пучка, что может образовать «холодные» и «горячие» точки, которые меняют гомогенность дозы при лечении грудной стенки [39, 128]. В работе Trombetta et al показано, что недостаток дозного покрытия под металлическим портом в 7% образуется только при облучении с угла 0°, который не применяется при облучении передней грудной стенки и реконструированной молочной железы [126].

В связи со всем вышеизложенным некоторые авторы заключают, что у женщин с одномоментной реконструкцией обоих типов лучевая терапия может быть проведена с достижением хорошего локального контроля и с приемлемыми дозами на сердце и лёгкие [75]. Например, в ретроспективном исследовании Ben-David et al [25] при планировании лучевого лечения 29 пациенток, которым была назначена суммарная доза 50 Гр, в планах, включавших парастернальные лимфатические узлы в облучаемую область, среднее значение D_{mean} на правую реконструированную молочную железу составила 49,09 Гр (98,2% предписанной дозы) и 48,51 Гр (97,0%) на левую. Дополнительно были посчитаны планы лечения, не включающие парастернальные лимфатические узлы в облучаемую область; в этом случае средняя D_{mean} составила 49,15 Гр (98,3%) для правой молочной железы и 48,46 Гр (96,9%) для левой. Среднее значение D_{mean} на парастернальные лимфоузлы составило 47,27 Гр (правая молочная железа) и 47,89 Гр (левая молочная железа). D_{mean} на сердце составила менее 1,56 Гр во всех посчитанных планах (в среднем 1,25 Гр, диапазон 0,83-1,46 Гр в планах, не включавших парастернальные лимфоузлы, и 1,56 Гр диапазон 1,23-2,10 Гр в планах, включавших их в облучаемую область). Средний объём лёгкого, получавшего дозу в 20 Гр, составил от 13,8% до 19,47% [25].

Таким образом, развитие технологий лучевой терапии, позволяющих щадить окружающие ткани, оказывает значительное влияние на выбор методики реконструкции

молочной железы. Для снижения частоты осложнений и достижения оптимального косметического эффекта отдельными авторами предлагается проведение одномоментно-отсроченной реконструкции, по возможности с кожесохранной мастэктомией [31, 54, 89, 128]. При таком типе операции одновременно с радикальной мастэктомией проводится установка экспандера, который после лучевой терапии меняется на постоянный имплант или на лоскут собственных тканей.

Отдельные авторы считают, что возможно снизить частоту осложнений путём выполнения кожесохранных операций с одномоментной реконструкцией имплантом [103]. Но в работе Huges et al [61] кожесохранная мастэктомия и проведение лучевой терапии были ассоциированы со значительно большей частотой проведения повторной операции, а частота осложнений была ниже. Возможным выходом видится применение комбинированной пластики – реконструкция имплантом и торакодорсальным лоскутом для улучшения кровоснабжения кожи. Наконец, можно провести реконструктивную операцию после завершения всего адьювантного лечения, но в этом случае теряется благотворное влияние на психологическое состояние пациентки [128].

1.4.7. Изменение последовательности комплексного лечения

Ещё одним возможным подходом, направленным на обеспечение хорошего эстетического результата с сохранением низкой частоты осложнений, может быть проведение радикальной мастэктомии с одномоментной реконструкцией по завершению химиотерапии и лучевой терапии. На данный момент существует небольшое количество исследований, показавших допустимость и безопасность такого подхода. Так, проспективное исследование, включавшее 83 пациентки, получившие комбинированное лечение (неoadьювантная химиотерапия, неoadьювантная лучевая терапия с суммарной дозой 50 Гр, далее мастэктомия с одномоментной реконструкцией только ТД-лоскутом или в сочетании с имплантом), показало, что частота осложнений невысока – за весь срок наблюдения (медиана 2 года) было отмечено всего 5 случаев некроза (6%), из них в трёх площадь некротических тканей составила менее 3 см², в одном – от 2 до 10 см², и в одном более 10 см²; все 5 случаев были вылечены в течение 6 месяцев после операции [133]. Стоит отметить, что полный морфологический ответ опухоли на неoadьювантное лечение был отмечен в 18 (36%) случаях из 50 описанных.

Paillocher et al [92] проанализировали частоту осложнений и онкологические результаты 111 пациенток после последовательных химиотерапии, лучевой терапии в дозе 50 Гр и кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией лоскутом из широчайшей мышцы спины с имплантом или без него, медиана прослеженности составила 31,6 месяцев. Частота ранних осложнений составила 10,8%, частота некроза 5,4%. Интересно отметить, что частота осложнений увеличивалась, если операция выполнялась спустя 7 недель после

завершения лучевой терапии ($p=0,0075$). Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 93,2% и 98,3%, соответственно.

Также было проведено крупное ретроспективное исследование, включившее 210 больных РМЖ 0-III стадиями [82], которым проводилась неоадьювантная химиотерапия, неоадьювантная лучевая терапия и далее мастэктомия с одномоментной реконструкцией. Было выделено две группы – в первую вошли пациентки, которым была выполнена мастэктомия, в связи со следующими показаниями: мультицентрическая форма роста, центральное расположение опухоли, выраженный внутрипротоковый компонент опухоли или незначительный ответ на проведенную химиотерапию. Во вторую группу вошли женщины, которым изначально была выполнена органосберегающая операция, но в дальнейшем была выполнена радикальная мастэктомия с одномоментной реконструктивной операцией из-за обнаружения опухолевых клеток в краях резекции. В обеих группах тип реконструктивно-пластической операции подбирался индивидуально; таким образом, в обеих группах были пациентки, которым реконструкция была проведена как собственными тканями (TRAM-лоскутом, торакодорсальным лоскутом), так и постоянным имплантом, установленным ретропекторально, или же их сочетанием. Лучевая терапия проводилась спустя 4-6 недель после завершения химиотерапии, РОД составляла 2 Гр, СОД 50 Гр, в облучаемую область входила вся молочная железа с пекторальной областью. Радикальная мастэктомия с одномоментной реконструктивно-пластической операцией проводилась в срок 6-8 недель после завершения курса лучевого лечения. Была отмечена достаточно большая частота осложнений. Так, ранних, то есть возникших в срок 30 дней после операции, осложнений было 46 случаев (21,9%), которые включали в себя некроз, инфицирование и гематомы. Ранние осложнения встречались чаще всего после реконструкции TRAM-лоскутом (33,9%), наиболее частым был некроз лоскута. Инфекционные осложнения чаще обнаруживались после реконструкции имплантом. У 23 пациенток осложнения потребовали проведения повторной операции, в основном иссечения некротизированных тканей (43,5%) и удаления импланта (30,4%). Поздние осложнения были отмечены у 55 пациенток (26,2%). Поздние осложнения встречались чаще у пациенток с реконструкцией имплантом (27,3%). Пятилетняя общая выживаемость составила 83,5% в первой группе и 91,8% во второй, безрецидивная – 71,6% и 86,4% соответственно. Авторы исследования заключают, что проведение лучевой терапии в неоадьювантном режиме не ухудшает общую выживаемость и не увеличивает частоту осложнений, поэтому является допустимым и безопасным.

1.4.8. Осложнения со стороны критических структур при проведении лучевого лечения

1.4.8.1. Ранние и поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей

Лучевые повреждения со стороны кожи является наиболее частым проявлением токсичности – данное повреждение развивается, согласно данным литературы, у практически 95% пациентов [115]. Выделяют четыре степени выраженности ранних лучевых повреждений со стороны кожи (Приложение 1).

У 90% пациентов, получающих лучевое лечение, развивается лишь I степень реакции (эритема), а при осмотре до 30% больных отмечаются участки влажной десквамации [87]. В основе патогенеза раннего лучевого повреждения со стороны кожи лежит образование короткоживущих свободных радикалов, необратимое повреждение ДНК и возникновение воспалительной реакции благодаря активации каскада цитокинов, хемокинов, тирозинкиназы и молекул адгезии. В связи с активацией эозинофилов и нейтрофилов возникает постоянное повреждение ткани. Восстановление тканей снижено за счёт разрушения базальных кератиноцитов. Воздействие ионизирующего излучения приводит к дальнейшему прямому повреждению ткани, воспалительной реакции, сниженной регенерации эпителия, и, как следствие, прогрессированию степени лучевого повреждения [29].

Появление лучевой эритемы и степень её выраженности рассматривается рядом авторов в качестве предиктора появления лучевого фиброза. Так, в исследовании Nevers et al. показано на основе данных наблюдения за 193 больными, что наличие раннего лучевого повреждения кожи 3 степени к концу лечения достоверно ассоциировано с развитием лучевого фиброза 2-4 степени согласно классификации RTOG [87]. Позднее лучевое повреждение кожи характеризуется уменьшением количества коллагена в дерме и повреждением эластичных волокон дермы, фиброзом, атрофией, появлением телеангиоэктазий, гипо- или гиперпигментацией [29]. В патогенезе постлучевого фиброза определяющим является трансформирующий фактор роста В (TGF-В), стимулирующий деление и пролиферацию фибробластов, что включает в себя синтез этими клетками экстрацеллюлярных матриксных белков (например, коллагена) и снижение их распада [115].

Частота и выраженность как ранних, так и поздних лучевых повреждений со стороны кожи также зависит от определённых факторов, связанных с самой пациенткой, таких, как возраст, постменопауза, размер молочной железы, высокий индекс массы тела, сопутствующие заболевания сосудов, вредные привычки. Отмечается, что некоторые химиотерапевтические препараты, в первую очередь таксаны и антрациклины, также могут быть фактором, который приводит к развитию как ранних, так и поздних лучевых повреждений кожи; при этом гормональное лечение такого эффекта не оказывает [78].

Таким образом, развитие поздних лучевых повреждений со стороны кожи может значительно ухудшить качество жизни больных. Следует отметить, что на данный момент нет единых рекомендаций по сопроводительной терапии для профилактики ранних лучевых повреждений кожи, а равно и рекомендаций по лечению как ранних, так и поздних лучевых повреждений; кроме этого, все суммированные данные литературы носят достаточно низкий уровень достоверности [29, 115]. Общие рекомендации включают ежедневную гигиену кожи, особенно зон, подвергаемых облучению (мытьё, использование дезодорантов без солей алюминия), ношение свободной одежды, ограничение воздействия ультрафиолета на кожу облучаемой области и высоких температур. Необходимо проводить ежедневную мазевую обработку кожи. Мазь следует наносить после сеанса лучевой терапии для избегания эффекта болюса. В литературе рассматривается применение топических глюкокортикостероидов (например, мометазона); также предлагается применение увлажняющих и ранозаживляющих средств, например, гелей на основе алоэ вера, но у данных рекомендаций отмечается невысокий уровень достоверности [106].

1.4.8.2. Лучевые повреждения со стороны лёгких

Ранние лучевые повреждения со стороны лёгочной ткани называются лучевым пульмонитом и характеризуется, по данным литературы, появлением во время или в срок от 3 до 12 недель после завершения лучевого лечения (реже в срок до года), а также такими симптомами, как незначительное повышение температуры, одышка, сухой кашель, и специфическими изменениями, выявляемыми при КТ органов грудной клетки в отделах лёгкого, которые попадали в облучаемый объём [28]. Поздние лучевые повреждения характеризуются развитием фиброза лёгочной ткани, попадавшей в облучаемый объём [78]. В основе развития лучевого пульмонита лежит повреждение пневмоцитов II типа и клеток сосудистого эндотелия. Выделяют следующие фазы патогенеза данного лучевого повреждения:

- ранняя, проявляющаяся в первые часы, и характеризующаяся воспалительной реакцией в виде лейкоцитарной инфильтрации, что приводит к интраальвеолярному отёку и сосудистому застою;
- латентная, развивающаяся от нескольких дней до нескольких недель, и характеризующаяся накоплением густого секрета слизистых в связи с нарушением деятельности бокаловидных клеток и ресничек;
- острая экссудативная фаза, развивающаяся в срок от нескольких недель до нескольких месяцев, и характеризующаяся формированием гиалиновых мембран, пролиферацией пневмоцитов II типа, отшелушиванием эпителия и эндотелия, и развитием клинически значимых симптомов;

- промежуточная фаза, продолжающаяся месяцы, характеризуется дальнейшим прогрессированием вышеуказанных повреждений, а также избирательной репарацией тканей, распадом гиалиновых мембран, миграцией фибробластов и регенерацией капилляров;
- фаза фиброза, продолжающаяся месяцы и годы, является финальной фазой и характеризуется прогрессирующим фиброзом. В течение её фибробласты накапливают коллаген, что нарушает структуру альвеол и приводит к уменьшению объёмов лёгкого.

Цитотоксическое действие на клетки лёгочной ткани также приводит к нарушению регуляции каскада передачи сигналов от цитокинов. Данный эффект может наступить уже после первого сеанса лучевого лечения, из-за чего формируется постоянный каскад передачи сигналов от определённых цитокинов (трансформирующий фактор роста, TGF- β ; проангиогенный индуцированный гипоксией фактор-1 альфа, HIF-1 α ; и фактор роста сосудистого эндотелия, VEGF), что является источником вышеописанных изменений и, в конечном итоге, образования фиброза [28, 78].

Статистика по частоте развития лучевых пульмонитов I степени отсутствует, так как в большинстве случаев протекает бессимптомно и оказывается случайной находкой при контрольном обследовании органов грудной клетки [28]. Общая частота развития лучевых пульмонитов, по данным современной литературы, составляет 5-15% [78]. Однако включение в облучаемый объём зон регионарного лимфооттока повышает риск развития лучевого пульмонита, в первую очередь в области верхушки ипсилатерального лёгкого; кроме того, проведенная до лучевой терапии (в неоадьювантном или адьювантном режиме) химиотерапия с использованием таких препаратов, как доксорубицин и таксаны, приводит к увеличению частоты лучевых пульмонитов [28].

Выделяют пять стадий лучевого пульмонита согласно критериям STCAE v. 5.0 (Приложение 3). Согласно рекомендациям QUANTEC, риск развития лучевого пульмонита составляет 5% при средней дозе (D_{mean}) 7 Гр и 10% при D_{mean} 13 Гр на ипсилатеральное лёгкое. Кроме того, объём оконтуренного органа, получающий дозу 20 Гр (V_{20}), не должен превышать 30%, в противном случае риск развития лучевого пульмонита составляет 20%.

Дополнительными факторами риска развития повреждений со стороны лёгких являются старший возраст, сопутствующие заболевания лёгких и курение. В отдельных работах предполагается, что одновременный с лучевым лечением приём тамоксифена также может увеличить частоту развития лучевого фиброза лёгочной ткани [78].

Одной из методик лучевой терапии, направленных на снижение дозной нагрузки на лёгкие, может быть лучевая терапия под контролем дыхательных движений (respiratory gating).

В современной литературе убедительно показано, что глубокий вдох увеличивает объём лёгких и тем самым снижает V20 и Dmean [53, 57]. Так, в работе Giraud et al указывается, что общий объём лёгких увеличился в среднем на 895 мл, что привело к следующим дозиметрическим результатам: V25 в группе лечения на задержке дыхания составил $5.5 \pm 2.8\%$ и $7.7 \pm 4.6\%$ в группе лечения на свободном дыхании, а Dmean - 3.9 ± 1.6 Гр и 4.4 ± 2.2 Гр соответственно [53]. В исследовании Kunheri et al лечение на задержке дыхания позволило снизить Dmean на оба лёгких на 1,53% и V20 на ипсилатеральное лёгкое с 14,4% объёма структуры до 13,4% [71]. Essers et al выявили увеличение общего объёма лёгких с 2760 мл (диапазон 1990-3864 мл) при свободном дыхании до 4447 мл (диапазон 3167-6066 мл) при глубоком вдохе. В случае, когда в облучаемый объём были включены молочная железа и зоны регионарного лимфооттока, V20 ипсилатерального лёгкого при лечении на свободном дыхании составил $24,5 \pm 7,1\%$ и $20,1 \pm 6,2\%$ при лечении на глубоком вдохе, а V20 обоих лёгких - $14,0 \pm 3,3\%$ и $11,0 \pm 3,4\%$ соответственно. Аналогично Dmean на ипсилатеральное лёгкое при лечении на свободном дыхании составила $11,24 \pm 2,57$ Гр и $9,58 \pm 2,11$ Гр, и Dmean обоих лёгких - $6,47 \pm 1,57$ Гр и $5,34 \pm 1,15$ Гр, соответственно [48].

1.4.8.3. Лучевые повреждения со стороны сердца

Лучевые повреждения сердца представляются довольно многообразными и могут проявляться развитием перикардита, фиброзом перикарда, диффузным фиброзом миокарда, поражением коронарных артерий, в редких случаях - поражением клапанов сердца [34, 78]. В основе развития указанных патологий лежит повреждение микрососудистого русла, что снижает плотность стенки капилляров и приводит к образованию локального воспаления и, в дальнейшем, фибротических бляшек, а также высвобождение воспалительных и профибротических цитокинов, например, TGF- β и FGF-2, и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем [73]. Наиболее часто повреждаемым при лучевом лечении рака левой молочной железы сосудом является передняя нисходящая коронарная артерия [78]. Поздние лучевые повреждения сердца и высокая вероятность развития жизнеугрожающих патологических состояний, таких, как инфаркт миокарда, представляют собой значительную проблему в свете того, что с развитием методик лечения рака молочной железы (особенно ранних стадий) ожидается значительная продолжительность жизни и, следовательно, больший риск возникновения поздних осложнений. В крупном мета-анализе, выполненном Cheng и соавт., показано, что относительный риск развития заболеваний коронарных артерий у больных раком левой молочной железы после проведения лучевой терапии по сравнению с больными раком правой молочной железы составляет 1,29 и имеет тенденцию к увеличению с течением лет (1,14 (95% ДИ 0.95-1.36) в срок от 0 до 4 лет с момента установки диагноза, 1,17 (95% ДИ 1.04-1.32) в срок от 5 до 9 лет, 1.93 в срок от 10 до 14 лет

(95% ДИ 1.13-3.30) и 1,39 (95% ДИ 1.08-1.79) в срок от 15 до 20 лет), а относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений составляет 1,22 при сравнении указанных двух групп пациенток и также увеличивается с течением времени [34]. При сравнении женщин, получавших лучевое лечение по поводу рака молочной железы и не получавших его, относительный риск развития заболеваний коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых осложнений составил 1,30 и 1,38 соответственно.

Частота возникновения лучевых повреждений со стороны сердца характеризуется дозозависимым эффектом – с увеличением Dmean сердца на 1 Гр Dmean на переднюю нисходящую артерию увеличивается на 3,6 – 4,82 Гр, а с каждым увеличением V10 и V25 на один процент Dmean передней нисходящей коронарной артерии возрастает на 2,23 Гр и 2,77 Гр соответственно [23, 49, 73]. Также в литературе есть данные, что частота значительных осложнений со стороны коронарных артерий линейно возрастает на 7,4% с увеличением Dmean на сердце на каждый 1 Гр [40]. Dmean на сердце 6,6 Гр приводит к увеличению частоты риска смерти от ишемической болезни сердца на 8 случаев на 1000 пролеченных женщин с левосторонней локализацией; в более поздней работе было выявлено увеличение на 4 случая на 1000 пролеченных женщин без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при Dmean 2,67 Гр [40, 59].

Согласно рекомендациям QUANTEC, дозные ограничения на сердце (в первую очередь на переднюю нисходящую коронарную артерию) должны быть следующие: объём органа, получающий 25 Гр (V25), должен быть менее 10% от оконтуренного, а средняя доза на сердце (Dmean) не должна превышать 3 Гр. Если рассматривать переднюю нисходящую коронарную артерию как отдельную структуру, то для неё на данный момент дозные ограничения ещё не определены, однако предлагается ограничение Dmean в 19 Гр [49].

Следует отметить, что определённые режимы химиотерапии, проводимой при раке молочной железы, также кардиотоксичны. В первую очередь это касается препаратов антрациклинов, но сходными свойствами обладает и трастузумаб, которые больные Her2-позитивным раком молочной железы получают длительно и зачастую одновременно с лучевым лечением. В данной ситуации особо важно, помимо динамического контроля функции сердца, снижать дозную нагрузку на сердце. Это может быть достигнуто применением упоминавшейся выше техники лечения под контролем дыхательных движений (respiratory gating). В ряде исследований показано, что при лечении на глубоком вдохе объём сердца, получающий дозную нагрузку, становится меньше, что может быть объяснено относительной компрессией сердца обоими лёгкими [53]. Кроме того, согласно данным литературы, применение лечения на задержке дыхания позволяет существенно снизить Dmean и V25 сердца и, соответственно, передней нисходящей артерии. В работе Giraud et al Dmean на сердце составила $1,8 \pm 1,3$ при

лечении на свободном дыхании и $1,4 \pm 0,9$ при лечении на глубоком вдохе [53]. В исследовании Becker-Schiebe et al. Dmean на сердце составили 2,4 (диапазон 1,1–4,6) Гр при лечении на задержке дыхания и 2,7 (диапазон 0,8–5,2) Гр при лечении на свободном дыхании, а Dmean на переднюю нисходящую артерию – 9,3 (диапазон 2,2–19,9) Гр и 11,1 (диапазон 1,3–28,6) Гр соответственно [23]. Наконец, Kunheri и соавт. в своей работе получили снижение V25 сердца с 3,17% при лечении на свободном дыхании до 0,88% объёма структуры при лечении на задержке дыхания и снижение Dmean сердца с 3,08 Гр до 1,59 Гр, соответственно; относительное снижение Dmean на сердце составило 45,3%, а Dmean на переднюю нисходящую артерию – 53,81% [71].

1.5. Профилактика и лечение лучевых повреждений

1.5.1. Лекарственная профилактика

Одним из важных компонентов профилактики возникновения осложнений является назначение сопроводительной терапии при лучевом воздействии на реконструированную молочную железу. На данный момент важным компонентом медикаментозной профилактики являются препараты из группы антиоксидантов.

Prasad et al [98] в статье, посвящённой приёму антиоксидантов, отмечают, что существует два диаметрально противоположных взгляда на приём антиоксидантов во время прохождения лучевого лечения – согласно одному, приём таких антиоксидантов, как витамины С и Е и каротиноиды, может увеличить эффективность лучевой терапии путём снижения токсического эффекта на здоровые клетки и оказания дополнительного эффекта на опухолевые клетки; согласно другой точке зрения не надо назначать антиоксиданты во время прохождения лучевого лечения, так как они могут оказывать протективный эффект на опухолевые клетки. Оба указанных тезиса подкреплены результатами, полученными благодаря экспериментальным работам. Авторы отмечают, что в нескольких исследованиях, включая их собственные, высокие дозы таких антиоксидантов, как витамин А, витамин С, витамин Е и каротиноиды, включая β -каротин, вызывают апоптоз опухолевых клеток в клеточных линиях, не затрагивая здоровые клетки (в частности, фибробласты). Вероятно, такой эффект может быть связан с большим накоплением указанных микроэлементов опухолевыми клетками по сравнению со здоровыми. Витамин Е и β -каротин, как показывают последние исследования, могут воздействовать на активацию сигнальных систем и экспрессию генов, приводящих к снижению пролиферативной активности клеток, их дифференцировке и/или апоптозу – таких, как c-мус, N-мус, H-ras, TNF и прочих. Кроме того, витамин Е снижает экспрессию VEGF, то есть становится антиангиогенным фактором, не затрагивающим нормальные клетки. Авторы полагают, что совместное применение нескольких антиоксидантов приводит к взаимному потенцированию их

действия. Для полной реализации негативного эффекта на опухолевые клетки антиоксиданты должны применяться весь срок лучевого лечения.

Другим важным профилактическим препаратом является пентоксифиллин. Пентоксифиллин является производным пурина, относится к группам антиагрегантов, ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции, аденозанергическим средствам. Механизм действия основан на непосредственном взаимодействии с аденозиновыми (пуриновыми) рецепторами, ингибировании фосфодиэстеразы, стабилизации и снижении концентрации внутриклеточного цАМФ, снижении концентрации внутриклеточного кальция, блокировке аденозиновых рецепторов. Пентоксифиллин привлёк к себе внимание благодаря таким эффектам, как дозозависимые геморреологические эффекты, снижение вязкости крови, улучшение эластичности эритроцитов, повышение уровня кислорода в ткани и содействие деагрегации тромбоцитов [88]. Кроме того, пентоксифиллин активирует протеинкиназу А, ингибирует TNF, активацию нейтрофилов цитокинами, синтез лейкотриенов и снижает экспрессию TGF [118]. Так как TNF, интерлейкины -6 и -1 являются воспалительными агентами, а TGF активирует фибробласты и активирует синтез белков внеклеточного матрикса, то приём пентоксифиллина может привести к разрешению воспалительной реакции и снижению активности фибробластов.

Комбинация витамина Е с пентоксифиллином способна оказывать выраженный антифибротический эффект, впервые описанный в литературе в 1998 году - лечение продолжительностью в 18 месяцев привело к разрешению как поверхностных, так и глубоких фиброзов [42]. Некоторое количество последующих статей также сообщали о применении комбинации пентоксифиллина и витамина Е только для лечения свершившегося фиброза.

В 2016 году была опубликована статья Cook и соавт. [36], посвящённая профилактическому приёму указанных препаратов с целью предотвращения развития капсулярной контрактуры у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций. В исследовании наблюдались 26 женщин с одномоментной реконструкцией экспандером или имплантом после мастэктомии. У трёх пациенток была унилатеральная реконструкция, у остальных – билатеральная (всего 49 реконструированных молочных желёз). Всем пациенткам проводилась лучевая терапия в адьювантном режиме только на одну молочную железу. Возраст пациенток составлял от 32 до 64 лет. У 10 из 26 была выполнена мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса, и у 16 на момент включения в исследование была проведена замена экспандера на имплант. Средняя суммарная доза составила $53 \pm 4,9$ Гр, РОД 1,8 Гр. Приём пентоксифиллина (400 мг трижды в день) и витамина Е (400 МЕ дважды в день) был начат в течение 4 недель после завершения лучевой

терапии, в среднем спустя 17 ± 11 дней после её окончания, и длился 180 дней. Наблюдение продолжалось 12 месяцев.

Сразу по окончании лучевой терапии у всех облучённых реконструированных молочных желёз наблюдалась капсулярная контрактура I-II степени по Беккеру. На 18-ый месяц в 5 случаях, когда проводилась лучевая терапия, была отмечена капсулярная контрактура III степени, при том, что в 11 случаях наблюдалась только I степень. В 29 из 49 (59%) случаев степени контрактуры сохранилась прежней спустя 18 месяцев после завершения лучевого лечения. В 6 из 49 (12%) случаев степень увеличилась, и пациентке с IV степенью контрактуры была выполнена операция по замене экспандера.

Таким образом, из 26 полностью прослеженных пациенток только трём потребовалась повторная операция – причём в одном случае из-за мальпозиции импланта в необлучённой молочной железе и в двух – из-за капсулярной контрактуры II и IV степеней (7,7%). Не было ни одного случая осложнений, повлекших за собой удаление импланта.

Накопленный в данных литературы опыт показывает, что комбинация пентоксифиллина и витамина E может длительно безопасно применяться не только для лечения уже свершившихся фибротических осложнений, но и для их профилактики.

1.5.2. Нелекарственная профилактика

Возможным методом немедикаментозных профилактики и лечения осложнений может быть лазеротерапия. Лазерное излучение нашло широкое применение в медицине – как высокоэнергетическое, позволяющее разрушать ткани (в том числе злокачественные опухоли), так и низкоэнергетическое, которое может оказывать стимулирующее воздействие на ткани [124]. Существует несколько теорий, предлагающих физиологическое обоснование действия лазерного излучения. В 80-ые годы рассматривались теория билюминисценции (ускорение репликации ДНК благодаря световой стимуляции), теория клеточного колебания (возбуждение клеток электромагнитными колебаниями, приводящее к интенсификации биохимических процессов в них), теория биополя (эффект резонанса от низкоэнергетического лазерного излучения приводит к нормализации энергетического статуса организма). В более поздней литературе рассматриваются молекулярные аспекты воздействия лазерного излучения на клетку. Лазерное излучение улучшает заживление ран путём воздействия на разные фазы восстановления ткани: воспалительную фазу, в течение которой иммунные клетки мигрируют к месту повреждения; пролиферативную фазу, которая включает в себя стимуляцию фибробластов; фазу ремоделирования, которая включает в себя накопление коллагена и перестройку экстрацеллюлярного матрикса [56]. В литературе есть данные о том, что лазеротерапия оказывает прямое воздействие на цитохром с-оксидазу в митохондриальной дыхательной цепочке, что приводит к изменению трансмембранного протонного градиента и

соответственно к увеличению продукции АТФ. Кроме того, лазерное излучение красного диапазона приводит к кратковременному высвобождению свободных радикалов кислорода, которые в дальнейшем постепенно элиминируются. Под воздействием свободных радикалов кислорода происходит активация NF-κB, что приводит к активации генов, кодирующих факторы роста фибробластов, провоспалительные цитокины и хемокины, принимающие участие в восстановлении тканей.

В работе Silva et al. показано, что низкоэнергетическое лазерное воздействие приводит к повышению жизнеспособности и пролиферации фибробластов и снижению их старения, причём выраженность эффекта зависела от флюенса (плотности потока частиц) лазерного аппарата – большой флюенс приводил к возрастанию количества жизнеспособных клеток [113]. Также с течением времени всё больше клеток переходили в S и G2/M фазы клеточного цикла, а экспрессия белка PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток), который является вспомогательным фактором репарационной ДНК-полимеразы дельта и способствует восстановлению поврежденной ДНК, возрастала. Интересно отметить, что в опухолевых клетках подобного эффекта не наблюдалось – напротив, снижалось количество клеток в S и G2/M фазах клеточного цикла, также снижалась экспрессия белка PCNA, и чаще наблюдалось старение клеток. Авторы особо отмечают, что описанный выше эффект касается только клеток, подвергшихся действию ионизирующего облучения; необлучённые клетки не реагируют никаким образом на лазерное излучение. Такое отличие может быть объяснено, например, различными для здоровой и опухолевой клетки сигнальными путями, в которые включён цитохром c.

Для профилактики и лечения радиоиндуцированных осложнений оптимальным является низкоэнергетическое лазерное излучение красного и инфракрасного диапазона (длина волны 0,63-0,65 мкм и 0,8-0,9 мкм соответственно). В литературе представлены данные, убедительно показывающие эффективность лазерного излучения в лечении лимфатических отёков верхних конечностей – в исследовании Storz и соавт. восемь сеансов лазеротерапии по 10 минут привели к субъективному снижению болевых ощущений и улучшению качества жизни [119], а мета-анализе Smoot et al [116], помимо указанного выше анальгезирующего действия, также было отмечено уменьшение объёма конечности.

В отношении реакций со стороны кожи доказательная база по-прежнему недостаточна. В статье Rossi et al. [102] 11 пациенткам проводилась терапия (в среднем 4,2 сеанса, диапазон 2-9) импульсным лазером на красителях в срок от 2 до 6 лет, в среднем 3,9, после выполненной мастэктомии с реконструкцией молочной железы (8 пациенток, у 4 выполнена реконструкция TRAM-лоскутом и у 4 – постоянным имплантом) или без неё (3 пациентки) и лучевой терапии на переднюю грудную стенку с РОД 2 Гр и СОД 50 Гр по поводу поздних постлучевых

повреждений кожи II степени - постлучевой телеангиоэктазии. Было отмечено значительное уменьшение площади лучевого повреждения (в среднем на 72,7%, диапазон 50-90%).

Аналогичные результаты получены Flannigan et al. [71]: семь пациенток, которым была проведена мастэктомия (4 пациентки) или радикальная резекция (3 пациентки) и адъювантная лучевая терапия в дозе 45 Гр за 20 фракций, обратились спустя в среднем 6,6 лет (диапазон 3-12 лет) по поводу телеангиоэктазий кожи в облучаемой области. Трём из них было проведено три сеанса лечения импульсным лазером на красителях, трём – два сеанса и одной - один сеанс. Особенностью импульсного лазера на красителях является использование ламп-вспышек, которые генерируют импульсы длительностью 300-500 микросекунд. В качестве активной среды используется флуорисцирующий краситель (чаще всего родамин). Импульсный лазер генерирует волны длиной в диапазоне от 200 до 700 нм. Чаще всего для удаления сосудистых образований используется длина волны 577 или 585 нм (желтая область спектра). У всех пациенток наблюдалось полное исчезновение реакции, у двух из них – локальная гипопигментация.

Для определения роли лазеротерапии в профилактике и лечении радиоиндуцированных фиброзов планируется зарубежными учёными проведение клинических исследований. Одно из них посвящено возможности профилактического применения лазерного излучения с длиной волны 660 нм [38]. В исследование планируется включить 56 больных раком молочной железы I-III стадий, которые будут разделены на две равные группы (группа лазеротерапии и группа плацебо). В исследование будут включены пациентки, которым уже был выполнен хирургический этап лечения (лампэктомия или радикальная мастэктомия). Лазеротерапия (или плацебо) будет проводиться ежедневно перед сеансом лучевого лечения. Ранние лучевые реакции со стороны кожи будут оцениваться еженедельно. Предполагается, что данный метод позволит снизить частоту и выраженность ранних лучевых реакций со стороны кожи.

В другом, уже завершённом, исследовании Censabella et al [32] рассматривались две группы пациенток после лампэктомии. В обеих группах проводился одинаковый режим лучевой терапии и была назначена одинаковая сопроводительная терапия (коллоидный гель Фламигель с первого дня лечения и, в случае развития болезненных ощущений или сухой/влажной десквамации, гель Мепилекс), но во второй группе (n=38; контрольная группа n=41), начиная с 20 сеанса лучевого лечения, проводилась лазеротерапия два раза в неделю (всего 6 сеансов). Оценивались выраженность реакция со стороны кожи по критериям RTOG и RISRAS. Авторами было отмечено, что в группе с лазеротерапией не наблюдалось типичного нарастания выраженности лучевой реакции по мере накопления суммарной очаговой дозы. Хотя у абсолютного большинства включённых в исследование пациенток появилась лучевая реакция 1 степени по RTOG, в контрольной группе достоверно чаще возникала реакция 2

степени (29% и 3% в группе лазеротерапии, $p < 0,005$). Таким образом, авторы делают вывод, что лазеротерапия является эффективным средством лечения лучевых реакций со стороны кожи.

Низкоэнергетическая лазеротерапия является не только эффективным, но и безопасным методом лечения – так, при данном методе лечения практически не отмечается побочных эффектов, а противопоказаниями являются только беременность и существующая опухолевая ткань в области воздействия [124]. Таким образом, низкоэнергетическую лазеротерапию можно применять не только для лечения лучевых осложнений, но и для их профилактики.

В современных клинических руководствах определены показания к проведению лучевого лечения больным раком молочной железы, и прямо указывается, что как выполнение реконструктивно-пластической операции не является противопоказанием к лучевому лечению, так и лучевая терапия не препятствует выполнению отсроченной реконструктивно-пластической операции [85]. Несмотря на тщательное рассмотрение проблематики лучевого воздействия на реконструированную молочную железу в современной литературе, многие авторы указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, в том числе мультицентровых и рандомизированных [17, 21, 24, 26, 31, 69, 83, 122, 127], с целью оценки влияния лучевой терапии на общую и безрецидивную выживаемость, выявления частоты осложнений, а также субъективной и объективной оценок долгосрочных эстетических результатов. Помимо этого, ряд авторов справедливо указывает на противоречивые литературные данные в связи с различными подходами к срокам и выбору типа выполняемой реконструктивно-пластической операции, обращая внимание на отсутствие единых рекомендаций в тех клинических ситуациях, когда требуется проведение лучевой терапии [21, 47]. Таким образом, не определён оптимальный вариант реконструктивно-пластической операции, при котором бы длительно сохранялся хороший и отличный эстетический эффект, в том числе благодаря низкой вероятности развития осложнений.

Наконец, не существует общепринятых рекомендаций по сопроводительной терапии во время проведения лучевой терапии – эффект описываемых в литературе медикаментозных и немедикаментозных средств профилактики и лечения как ранних, так и поздних лучевых повреждений оценен на небольших когортах больных, из-за чего рекомендации носят достаточно низкий уровень достоверности [29, 115]. Благодаря современным технологиям лучевого лечения частота лучевых повреждений со стороны органов риска, в первую очередь лёгких и сердца, на данный момент низкая, но частота лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы по-прежнему высока, что требует поиска стратегий их лечения и профилактики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 137 пациенток с клиническим диагнозом рак молочной железы, T1-4N0-3M0, которым на этапе комплексного лечения были выполнены радикальная мастэктомия, одномоментная или отсроченная реконструктивно-пластическая операция и лучевая терапия в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с августа 2008 года по октябрь 2017 года (Рисунок 1). До начала комплексного лечения диагноз «Рак молочной железы I-III стадии» у всех больных был подтверждён на основании полных данных клинических, рентгенологических и морфологических исследований.



Рисунок 1 – Распределение включённых в исследование пациенток по подгруппам

Критериями включения в исследование послужили: стадия I-III; гистологически верифицированное заболевание; выполненная одновременно с радикальной мастэктомией реконструктивно-пластическая операция или реконструктивно-пластическая операция была выполнена по завершению комплексного лечения; наличие показаний к проведению лучевого лечения. Критериями исключения послужили нелеченные отдалённые метастазы; ранее проведенное лучевое лечение по поводу ПМЗО на область передней грудной стенки.

Лучевая терапия после проведения радикальной мастэктомии назначалась в соответствии с рекомендациями, представленными в клинических руководствах Ассоциации Онкологов России и NCCN. Таковыми критериями являлись: наличие поражённых регионарных лимфатических узлов, размер опухоли более 5 см (в случае отсутствия поражённых регионарных лимфатических узлов), наличие факторов риска (молодой возраст, наличие выраженного внутрипротокового компонента, 3 степень злокачественности опухоли, тройной негативный фенотип, гиперэкспрессия Her2/neu) [85].

2.1. Характеристика пациентов

2.1.1. Характеристика пациентов, включенных в основные подгруппы

В исследование было включено 87 больных раком молочной железы I-III стадий, получивших комплексное лечение, включавшее следующие этапы: радикальную мастэктомию, реконструктивно-пластическую операцию, лучевую терапию, химиотерапию и/или гормонотерапию.

В рамках данной работы были прослежены больные РМЖ как с одномоментной, так и отсроченной реконструктивно-пластической операциями; пациентки, подвергнутые одномоментной реконструкции, были разделены на три подгруппы согласно типу выполненной реконструктивно-пластической операции (см. Рисунок 1).

Преобладали молодые больные – в возрасте до 40 лет - 45 (52%) человек, возраст от 41 до 50 представлен 31 (36%) человеком, больные в возрасте от 51 до 60 малочисленны – 10 (11%), и всего одна больная на момент начала лечения была старше 60 (1%) (Рисунок 2).

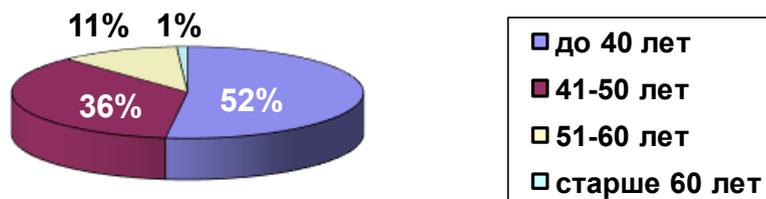


Рисунок 2 – Распределение включённых в исследование больных по возрасту

В Таблице 1 представлено распределение больных по стадиям заболевания. В исследование были включены больные преимущественно IIIA-C стадий – 59 (68%).

Таблица 1 – Распределение включённых в исследование больных по стадиям заболевания

Клиническая стадия	Количество больных, абс.	Количество больных, %
I	5	6%
IIA	10	11%
IIB	13	15%
IIIA	21	24%
IIIB	13	15%
IIIC	25	29%
Всего	87	100%

Размер первичной опухоли варьировался от 1 до 9 см, медиана 2 см. У 19 (22%) пациенток при первичной маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты. У 46 (53%) пациенток была правосторонняя локализация заболевания, у 41 (47%) – левосторонняя. В 34 случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах (39%), в 9 (10%) – во внутренних и в 24 (28%) – в центральных. У 8 (9%) пациенток наблюдался мультицентрический рост опухоли. У 12 (14%) пациенток не было таких данных в связи с проведенной по месту жительства первичной диагностикой или операцией и отсутствием данной информации в выписке (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение включённых в исследование больных в зависимости от локализации первичной опухоли

	Локализация	Количество больных	
		Абс.	%
Наружные квадранты	Верхне-наружные	26	30%
	Нижне-наружные	2	2,33%
	На границе наружных	6	7%
Внутренние квадранты	Верхне-внутренние	5	6%
	Нижне-внутренние	2	2,33%
	На границе внутренних	2	2,33%
Центральные локализации	Центральный отдел	9	10%
	На границе верхних	9	10%
	На границе нижних	6	7%
Мультицентрический рост		8	9%
Нет данных		12	14%
Всего		87	100%

Наиболее часто встречающимся в нашем исследовании гистологическим типом опухоли был инвазивный рак неспецифического типа (62 пациентки – 71%) (рисунок 3), молекулярным подтипом – люминальный тип В (27 пациентки – 31%) (Таблица 3).

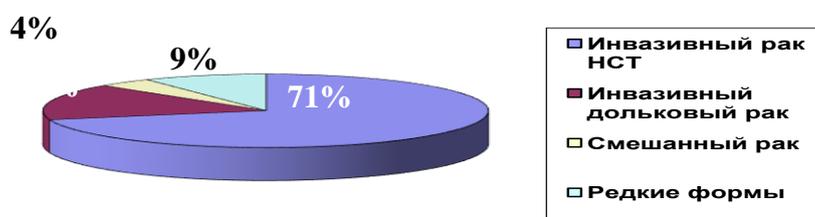


Рисунок 3 – Распределение включённых в исследование больных по гистологическим типам опухоли

Таблица 3 – Распределение включённых в исследование больных в зависимости от молекулярного подтипа

Подтипы РМЖ	Характеристика	Число больных	
		абс.	%
Люминальный тип А	РЭ+/ПП+, Her2-, Ki67<20%	21	24%
Люминальный тип В	РЭ+/ПП±, Her2-, Ki67 ≥20%	27	31%
Люминальный Her2 позитивный	РЭ+/ПП±, Her2+, любой Ki67	9	10%
Her2 позитивный (нелюминальный) подтип	РЭ-/ПП-, Her2+, любой Ki67	4	5%
Базальноподобный (трижды негативный РМЖ)	РЭ-/ПП-, Her2-, любой Ki67	22	25%
Нет данных		4	5%
Всего		87	100%

Преобладали больные раком молочной железы 2 степени злокачественности (44 пациентки – 51%) (Рисунок 4).

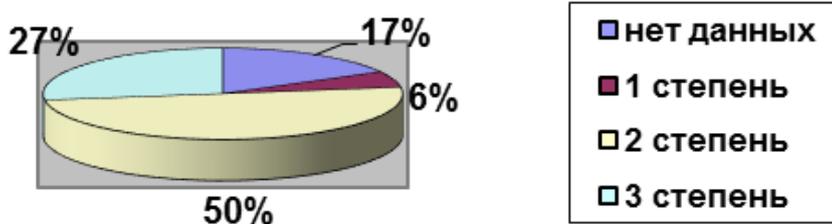


Рисунок 4 – Распределение включённых в исследование больных по степени злокачественности опухоли

Значительная часть больных – 29 (33%) – имела признаки лимфоваскулярной инвазии и периневрального роста опухоли. У 20 (23%) пациенток была выявлена мутация в генах BRCA1 или BRCA2, и у 1 (2%) – мутация в гене CHEK2.

2.1.2. Характеристика пациентов, включенных в контрольную группу

В качестве контрольной группы в исследование было включено 50 больных раком молочной железы ПА-ПС стадий, получивших комплексное лечение, включавшее следующие этапы: радикальную мастэктомию, лучевую терапию, химиотерапию и/или гормонотерапию.

Преобладали молодые больные – в группу было включено 25 больных в возрасте до 40 лет (50%), 15 пациенток были в возрасте от 41 до 50 (30%), больные в возрасте от 51 до 60 лет – 8 (16%) человек, самыми малочисленными были больные в возрасте 60 лет и старше (2 человека, 4%) (Рисунок 5).

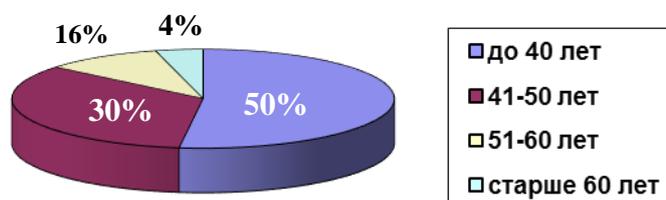


Рисунок 5 – Распределение включённых в исследование больных контрольной группы по возрасту

В Таблице 4 представлено распределение больных по стадиям заболевания. В группу были включены больные преимущественно ПС стадией – 19 (38%).

Таблица 4 – Распределение включённых в исследование больных контрольной группы по стадиям заболевания

Клиническая стадия	Количество больных, абс.	Количество больных, %
IIA	2	4%
IIB	9	18%
IIIA	6	12%
IIIB	14	28%
IIIC	19	38%
Всего	50	100%

Размер первичной опухоли варьировался от 0,7 до 12 см, медиана 3,8 см. У 8 (16%) пациенток при первичной маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты. У 17 (34%) пациенток была правосторонняя локализация заболевания, у 33 (66%) – левосторонняя. В 21 случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах (42%), в 9 (18%) – во внутренних и в 14 (28%) – в центральных. У 4 (8%) пациенток наблюдался мультицентрический рост опухоли в пределах одного квадранта. У 6 (12%) пациенток не было таких представлено таких данных в связи с началом лечения в лечебном учреждении по месту жительства и отсутствием данной информации в выписке (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение включённых в исследование больных контрольной группы в зависимости от локализации первичной опухоли

	Локализация	Количество больных	
		Абс.	%
Наружные квадранты	Верхне-наружные	11	22%
	Нижне-наружные	3	6%
	На границе наружных	7	14%
Внутренние квадранты	Верхне-внутренние	3	6%
	Нижне-внутренние	3	6%
	На границе внутренних	3	6%
Центральные квадранты	Центральный отдел	4	8%
	На границе верхних	6	12%
	На границе нижних	4	8%
Нет данных		6	12%
Всего		50	100%

Наиболее часто встречающимся в нашем исследовании гистологическим типом опухоли был инвазивный рак неспецифического типа (38 пациенток – 76%) (рисунок 6), молекулярным подтипом – люминальный тип В (21 пациентка – 42%) (Таблица 6).

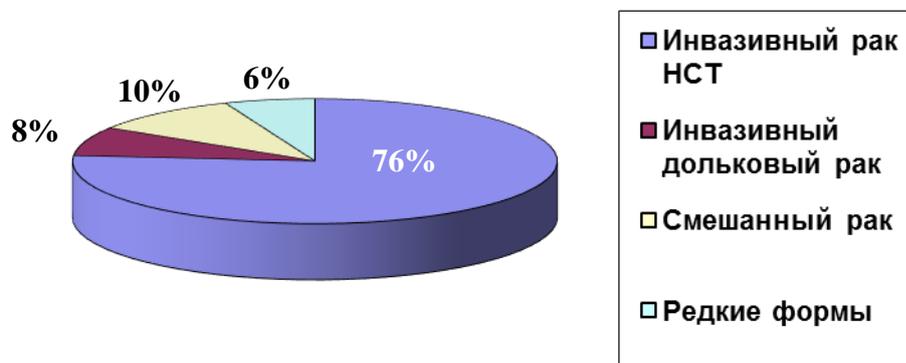


Рисунок 6 – Распределение включённых в исследование больных по гистологическим типам опухоли

Таблица 6 – Распределение включённых в исследование больных контрольной группы в зависимости от молекулярного подтипа

Подтипы РМЖ	Характеристика	Число больных	
		абс.	%
Люминальный тип А	РЭ+\РП+, Her2-, Ki67<20%	8	16%
Люминальный тип В	РЭ+\РП±, Her2-, Ki67 ≥20%	21	42%
Люминальный Her2 позитивный	РЭ+\РП±, Her2+, любой Ki67	6	12%
Her2 позитивный (нелюминальный) подтип	РЭ-\РП-, Her2+, любой Ki67	7	14%
Базальноподобный (трижды негативный РМЖ)	РЭ-\РП-, Her2-, любой Ki67	8	16%
Всего		50	100%

Преобладали больные раком молочной железы 2 степени злокачественности (32 пациентки – 64%) (Рисунок 7).

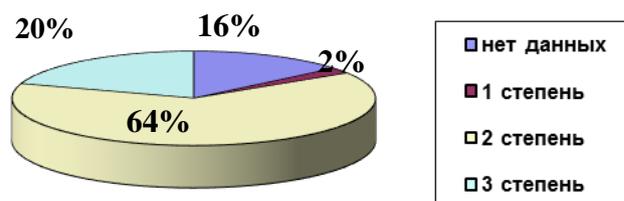


Рисунок 7 – Распределение включённых в исследование больных контрольной группы по степени злокачественности опухоли

У 3 (6%) пациенток была выявлена мутация в генах BRCA1 или BRCA2, и у 3 (6%) – мутация в гене CHEK2. У одной (2%) пациентки были выявлены мутации и в гене BRCA1, и в гене CHEK2.

Основные подгруппы и контрольная группы больных были гомогенны по всем патоморфологическим и клиническим параметрам (Таблица 7).

Таблица 7 – Сопоставление пациенток, включенных в основные и контрольную группы, по основным клиническим и морфологическим характеристикам

Характеристика	Основные подгруппы		Контрольная группа		p
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	
Возрастные группы					
Моложе 40 лет	45	52%	25	50%	0,86
41-50 лет	31	36%	15	30%	0,57
51-60 лет	10	11%	8	16%	0,45
Старше 60 лет	1	1%	2	4%	0,55
Стадии заболевания					
IIA	10	11%	2	4%	0,21
IIB	13	15%	9	18%	0,63
IIIA	21	24%	6	12%	0,12
IIIB	13	15%	14	28%	0,08
IIIC	25	29%	19	38%	1,0

Характеристика	Основные подгруппы		Контрольная группа		p
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	
Локализация опухолевого узла					
Наружные квадранты	34	39%	21	42%	0,85
Внутренние квадранты	9	10%	9	18%	0,3
Центральные локализации	24	28%	14	28%	1,0
Гистологический тип					
Инвазивный рак неспецифического типа	62	71%	38	76%	0,6
Дольковый рак	14	16%	4	8%	0,2
Смешанный рак	4	4%	5	10%	0,28
Редкие формы	7	9%	3	6%	0,74
Молекулярный подтип					
Люминальный А	21	24%	8	16%	0,28
Люминальный В	27	31%	21	42%	0,2
Люминальный Нег- положительный	9	10%	6	12%	0,78
Нелюминальный Нег- положительный	4	5%	7	14%	0,1
Тройной негативный подтип	22	25%	8	16%	0,13
Степень злокачественности					
1	5	6%	1	2%	0,41
2	44	51%	32	64%	0,15
3	23	27%	10	20%	0,53
Наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK					
Наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK	21	24%	7	14%	0,15

2.2. Описание проведенного лечения

2.2.1.1. Характеристика проведенного комплексного лечения в основных подгруппах

Практически все (80 (92%) пациенток) включённые в основные группы пациентки получили полный набор комплексного лечения по поводу рака молочной железы, включавший хирургический, химиотерапевтический и лучевой этапы. Только 7 (8%) пациенткам не проводилась химиотерапия – помимо хирургического и лучевого этапа, они получали гормонотерапию.

У 38 (44%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический. У 6 (7%) пациенток была изначально выполнена радикальная резекция, но в связи с наличием опухолевых клеток в краях резекции или же в связи с возникновением рецидивной опухоли в дальнейшем им была выполнена радикальная мастэктомия (в 4 случаях – кожесохранная, в 2 – без сохранения кожи). У 39 (45%) больных была выполнена кожесохранная радикальная мастэктомия, у 48 (55%) – радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц (см. Рисунок 8). Во время операции было удалено от 1 до 40 регионарных лимфатических узлов, медиана 12.

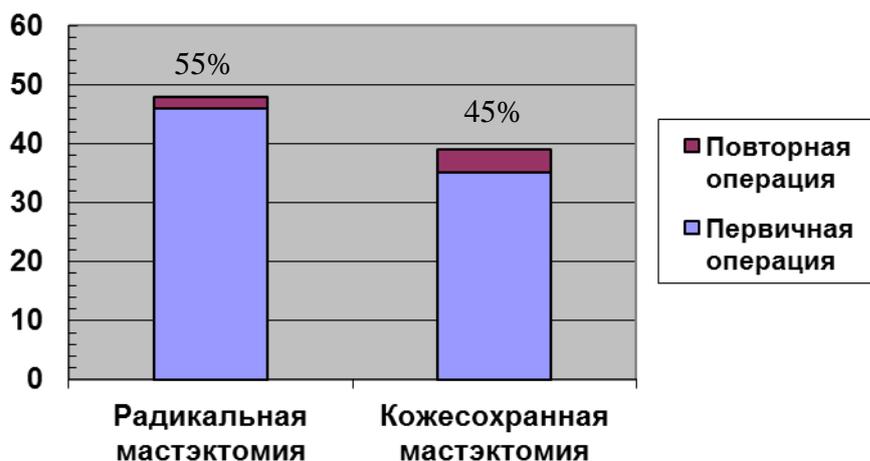


Рисунок 8 – Распределение по типам проведенной мастэктомии

44 (51%) пациенткам проводилась неoadъювантная химиотерапия. Количество введений составило от 4 до 18, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой была АС с дальнейшими введениями таксанов (20 (23%) пациенток). Реже применялись только схема АС (или другая схема, содержащая антрациклины) (6 (7%) пациенток) или же препараты таксанового ряда в монорежиме или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами (18 (21%) пациенток).

В 40 (87%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был отмечен лечебный патоморфоз, из них в 17 (39%) случаях – IV степени.

Адьювантная химиотерапия проводилась 36 (41%) пациенткам. Количество введений составило от 4 до 16, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой также была АС с последующими введениями таксанов (15 (17%) пациенток). Реже применялись только АС (или другая схема, содержащая антрациклины) (9 (10%) пациенток) или же препараты таксанового ряда в монорежиме или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами (7 (8%) пациенток) (см. Рисунок 9).

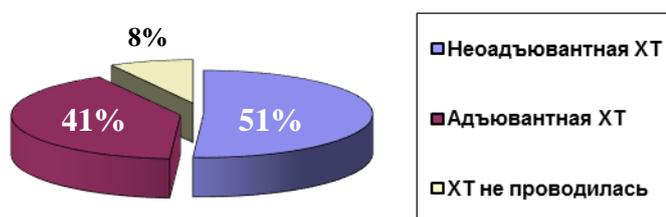


Рисунок 9 – Распределение по срокам проведения химиотерапевтического компонента лечения в основных подгруппах

Среди пациенток, которым химиотерапия не проводилась, гормонотерапия в неоадьювантном режиме проводилась 3 (4%) пациенткам, 4 (5%) – в адьювантном. 15 (17%) пациенткам были назначены введения трастузумаба.

2.2.1.2. Характеристика проведенного комплексного лечения в контрольной группе

Практически все (49 (98%) пациентки) включённые в контрольную группу пациентки прошли все этапы комплексного лечения по поводу рака молочной железы, включавший хирургический, химиотерапевтический и лучевой этапы. Только 1 (2%) пациентке не проводилась химиотерапия - помимо хирургического и лучевого этапа, она получала гормонотерапию.

У 15 (30%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический. Всем включенным в группу пациенткам выполнялась радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, 2 (6%) – с миопластикой. Во время операции было удалено от 2 до 34 регионарных лимфатических узлов, медиана 10.

31 (62%) пациентке проводилась неоадьювантная химиотерапия. Количество введений составило от 4 до 16, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой была АС с дальнейшими

введениями таксанов (22 (44%) пациенток). Реже применялись введения препаратов таксанового ряда в монорежиме или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами (7 (14%) пациенток).

Адьювантная химиотерапия проводилась 16 (30%) пациенткам. Количество введений составило от 4 до 16, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой также была АС с последующими введениями таксанов (11 (22%) пациенток).

Двум (6%) пациенткам химиотерапия проводилась как неоадьювантно, так и адьювантно. (см. Рисунок 10).

В 27 (82%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был описан лечебный патоморфоз, из них в 7 (26%) случаях – IV степени.

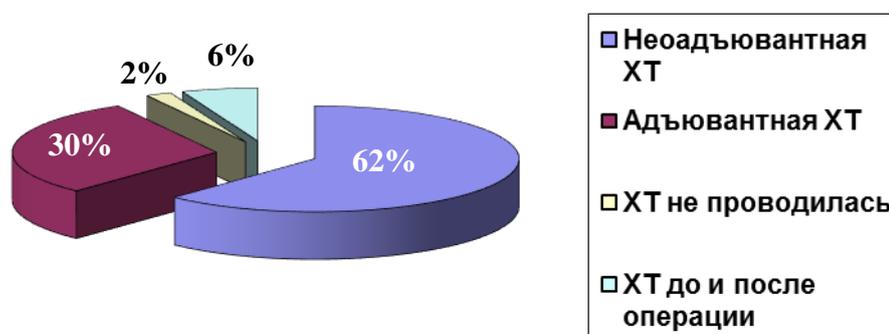


Рисунок 10 – Распределение по срокам проведения химиотерапевтического компонента лечения в контрольной группе

Гормонотерапия в неоадьювантном режиме проводилась 2 (6%) пациенткам. 13 (26%) пациенткам были назначены введения трастузумаба.

2.2.2. Методика проведения лучевого лечения

После консультации пациентки и принятия решения о необходимости проведения лучевого лечения выполнялась последовательная технологическая подготовка и проведение радиотерапевтического этапа лечения. Топометрическая подготовка, оконтуривание облучаемых объёмов и проведение лучевого лечения пациенткам во всех включенных в исследование подгруппах проводилось согласно одним и тем же принципам, изложенным ниже.

Топометрическая подготовка проводилась на компьютерном томографе GE LightSpeed RT16 с шагом 2,5 или 5 мм. На деку стола, идентичную таковой на линейном ускорителе, устанавливались фиксирующие приспособления – позиборд и подколеник (см. Рисунок 11).

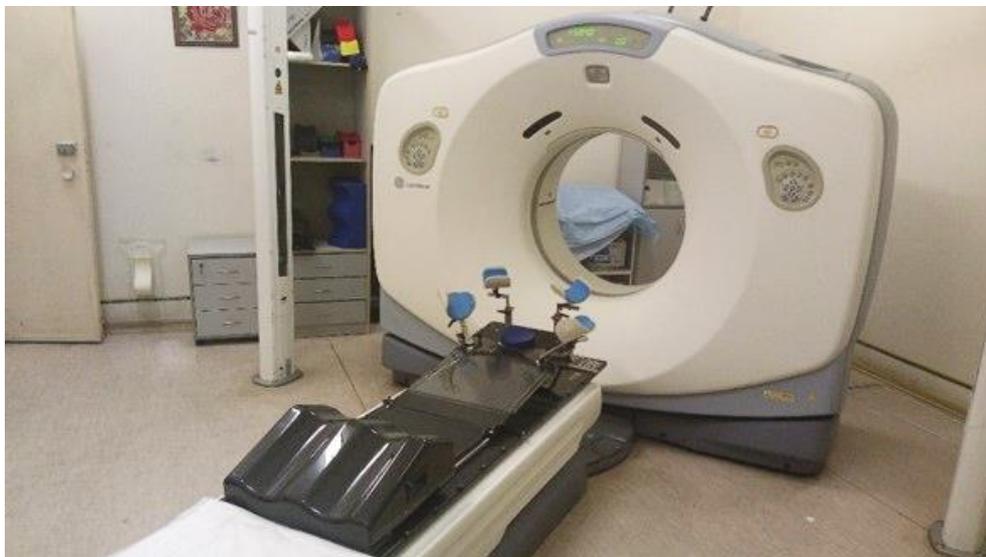


Рисунок 11 – Компьютерный томограф GE LightSpeed RT16 с установленными фиксирующими приспособлениями, используемыми при предлучевой топометрической подготовке и лучевом лечении больных раком молочной железы (позиборд и подколеник)

У пациенток с левосторонней локализацией опухоли, начиная с 2013 года, предлучевая подготовка и лечение проводились на задержке дыхания под контролем системы RPM Respiratory Gating с целью снижения суммарной дозой нагрузки на органы риска, в первую очередь – на сердце. (рисунки 12, 13, 14) Система включает в себя шеститочечный маркер, который устанавливался на грудной стенке пациентки; движения маркера отслеживались камерой, установленной напротив компьютерного томографа и линейного ускорителя, и преобразовывались в движущееся изображение в виде жёлтой полосы в программе «RPM Respiratory Gating». Синяя полоса соответствует глубине вдоха и выбирается индивидуально в процессе проведения топометрической подготовки: изначально пациентку тренировали удерживать вдох под визуальным контролем врача, потом – в процессе наблюдения за движением маркера в программе.



Рисунок 12 – Больная К., диагноз: рак левой молочной железы T4N1M0, IIIA стадия, в процессе топометрической подготовки. На передней грудной стенке установлен датчик, позволяющий системе RPM Respiratory Gating отслеживать дыхательные движения

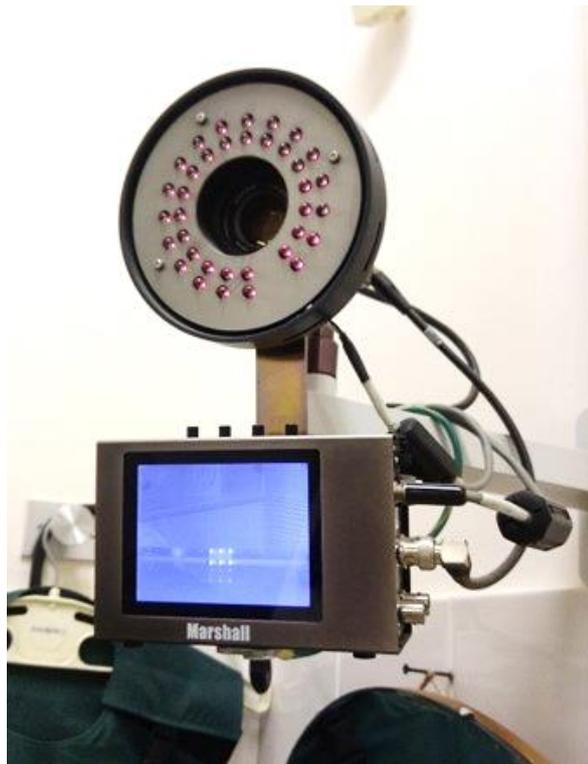


Рисунок 13 – Внешний вид камеры системы отслеживания дыхательных движений. На экране отображался установленный на столе компьютерного томографа датчик дыхательных движений



Рисунок 14 – Интерфейс программы «RPM Respiratory Gating». Слева вверху транслируется изображение с камеры, зелёной рамкой выделен датчик дыхательных движений. Жёлтая полоса справа соответствует положению датчика, синяя полоса – выбранная при топометрической подготовке глубина вдоха. Справа внизу пространство между синей и оранжевой линией соответствует выбранной при топометрической подготовке глубине вдоха, чёрная линия – дыхательной кривой в течение записи

Выбор облучаемых объёмов и оконтуривание их, а также критических структур проводился в программе Eclipse. В облучаемую область входила часть ипсилатеральной половины передней грудной стенки, реконструированная молочная железа (у пациенток после одномоментной реконструктивно-пластической операции), зоны регионарного лимфооттока (при наличии гистологически верифицированных поражённых регионарных лимфоузлов или при N0 и размере первичной опухоли более 5 см) и ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы. Границами объёма CTV (Clinical Target Volume, клинический объём мишени) для передней грудной стенки являлись следующие анатомические ориентиры: верхняя граница – нижний край головки ключицы; нижняя – соответствует нижней границе контралатеральной молочной железы (а также нижней границе реконструированной ипсилатеральной молочной железы); передняя – кожа; задняя – рёбра и плевра (с включением в объём грудных мышц, мышц передней грудной стенки, рёбер); латеральная – средняя аксиллярная линия, исключая широчайшую мышцу спины; медиальная граница – реберно-ключичные сочленения. Объём CTV, включавший зоны регионарного лимфооттока, являлся суммацией объёмов CTV отдельных групп регионарных лимфоузлов со следующими границами:

- Надключичные лимфоузлы: верхняя – нижний край перстневидного хряща; нижняя – место слияния брахиоцефальных и аксиллярных вен\нижний край головки ключицы; передняя – грудино-ключично-сосцевидная мышца; задняя – передняя порция лестничной мышцы; латеральная – сверху латеральный край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, снизу – место сочленения ключицы и первого ребра; медиальная – середина тела, исключая щитовидную железу и трахею.
- I уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами латерального края малой грудной мышцы; нижняя – место прикрепления большой грудной мышцы к рёбрам; передняя – передние поверхности большой грудной мышцы и широчайшей мышцы спины; задняя – передняя поверхность подлопаточной мышцы; латеральная – медиальный край широчайшей мышцы спины; медиальная – латеральный край малой грудной мышцы.
- II уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами медиального края малой грудной мышцы; нижняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами латерального края малой грудной мышцы; передняя – передняя поверхность малой грудной мышцы; задняя – рёбра и межрёберные мышцы; латеральная – латеральный край малой грудной мышцы; медиальная – медиальный край малой грудной мышцы.
- III уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место соединения малой грудной мышцы и перстневидного хряща; нижняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами медиального края малой грудной мышцы; передняя – задняя поверхность большой грудной мышцы; задняя – рёбра и межрёберные мышцы; латеральная – медиальный край малой грудной мышцы; медиальная – верхняя апертура грудной клетки.

Границами объёма СТВ, включавшего парастернальные лимфатические узлы, являлись верхний край медиальной части первого ребра (верхняя граница) и нижний край четвертого ребра (нижняя граница).

Оконтуривание вышеуказанных объёмов проводилось в соответствии с атласом оконтуривания RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions и с рекомендациями Ассоциации Онкологов России.

Отступ для объёма PTV (Planned Target Volume, планируемый объём мишени) составил 5 мм от объёма СТВ для передней грудной стенки с исключением из объёма ткани ипсилатерального лёгкого и сердца и с отступом 5 мм от поверхности кожи и 5 мм от объёма

CTV для регионарных лимфоузлов с исключением из объёма щитовидной железы и ткани ипсилатерального лёгкого и с отступом 5 мм от поверхности кожи.

Органы риска (OARs, organs at risk) определяли как отдельные структуры – оба лёгких (с исключением трахеи), ипсилатеральное лёгкое, контралатеральное лёгкое, сердце, спинной мозг (см. Рисунки 15 и 16).

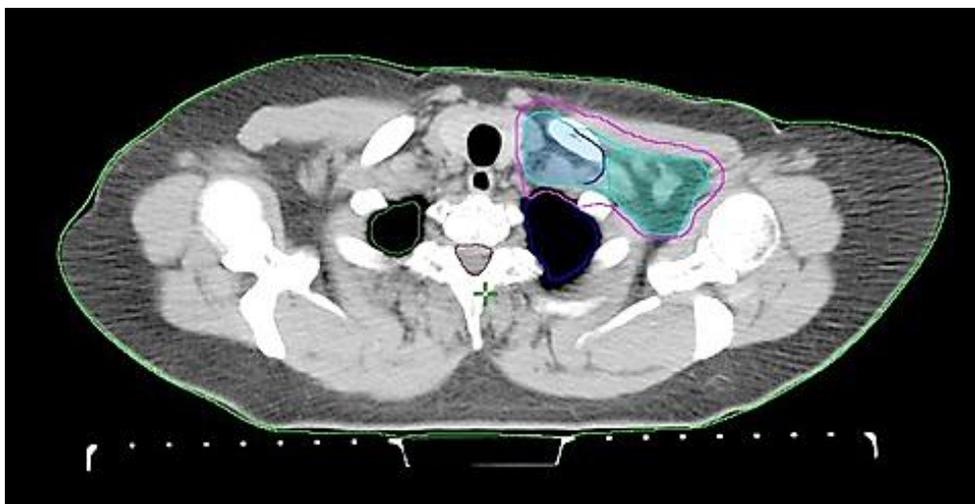


Рисунок 15 – Больная К. с диагнозом рак левой молочной железы T3N1M0, IIIA стадии. Аксиальная проекция многосрезовой компьютерной томографии грудной клетки при топометрической подготовке с шагом 5 мм. Светло-зеленая линия соответствует объёму CTV для зоны регионарного лимфооттока, оранжевая – объёму PTV для зоны регионарного лимфооттока. Органы риска выделены следующим образом: зелёная линия – контралатеральное лёгкое, синяя линия – ипсилатеральное лёгкое, коричневая линия – спинной мозг



Рисунок 16 – Больная К. с диагнозом рак левой молочной железы T3N1M0, IIIA стадии. Аксиальная проекция многосрезовой компьютерной томографии грудной клетки при топометрической подготовке с шагом 5 мм. Красная линия соответствует объёму CTV для передней грудной стенки и реконструированной молочной железы, оранжевая – объёму PTV для передней грудной стенки и реконструированной молочной железы. Органы риска выделены следующим образом: зелёная линия – контралатеральное лёгкое, синяя линия – ипсилатеральное лёгкое, розовая линия – сердце, коричневая линия – спинной мозг

Разовая очаговая доза составляла 2 Гр, суммарная доза на реконструированную молочную железу и зону регионарного лимфооттока - 46-50 Гр. Парастернальные лимфоузлы были включены в 85%-90% изодозу (см. Рисунки 17 и 18).



Рисунок 17 – Больная К. с диагнозом рак левой молочной железы T3N1M0, IIIA стадии. Изодозное распределение в аксиальной плоскости при лучевом воздействии на зоны регионарного лимфооттока. Линия зеленого цвета отображает 95% дозное покрытие PTV для зоны регионарного лимфооттока, СОД 50 Гр

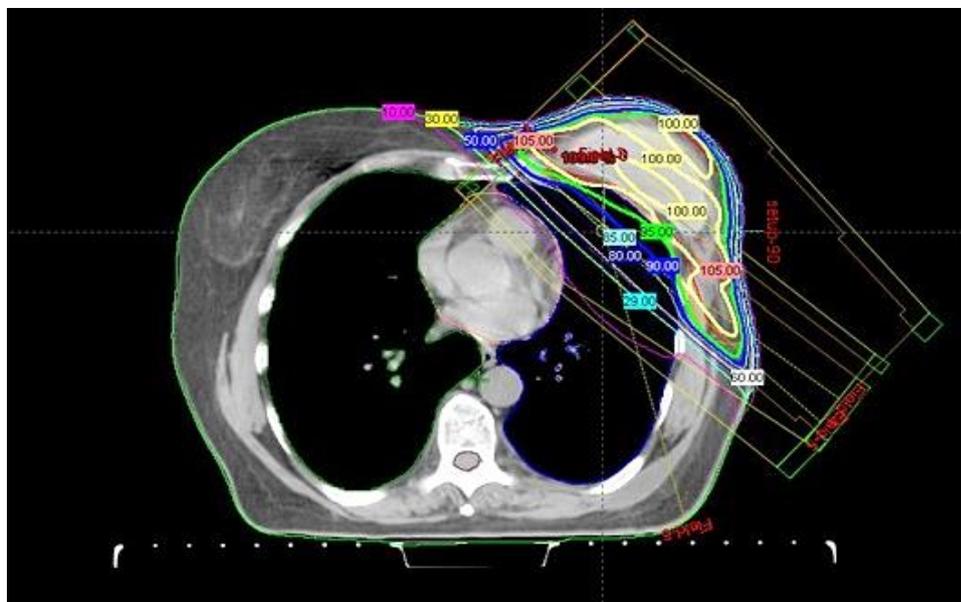


Рисунок 18 – Больная К. с диагнозом рак левой молочной железы T3N1M0, IIIA стадии. Изодозное распределение в аксиальной плоскости при лучевом воздействии на переднюю грудную стенку и реконструированную молочную железу. Линия зеленого цвета отображает 95% дозное покрытие PTV для передней грудной стенки и реконструированной молочной железы, СОД 50 Гр

Следующим этапом подготовки являлся расчёт плана лучевой терапии, проводившейся медицинским физиком в той же планирующей системе Eclipse. Для всех включённых в исследование пациенток была использована технология 3D CRT. При оценке планов лучевого лечения оценивались нагрузки на следующие органы риска: оба лёгких как отдельная структура, ипсилатеральное лёгкое и сердце согласно рекомендациям QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (см. Рисунок 19).

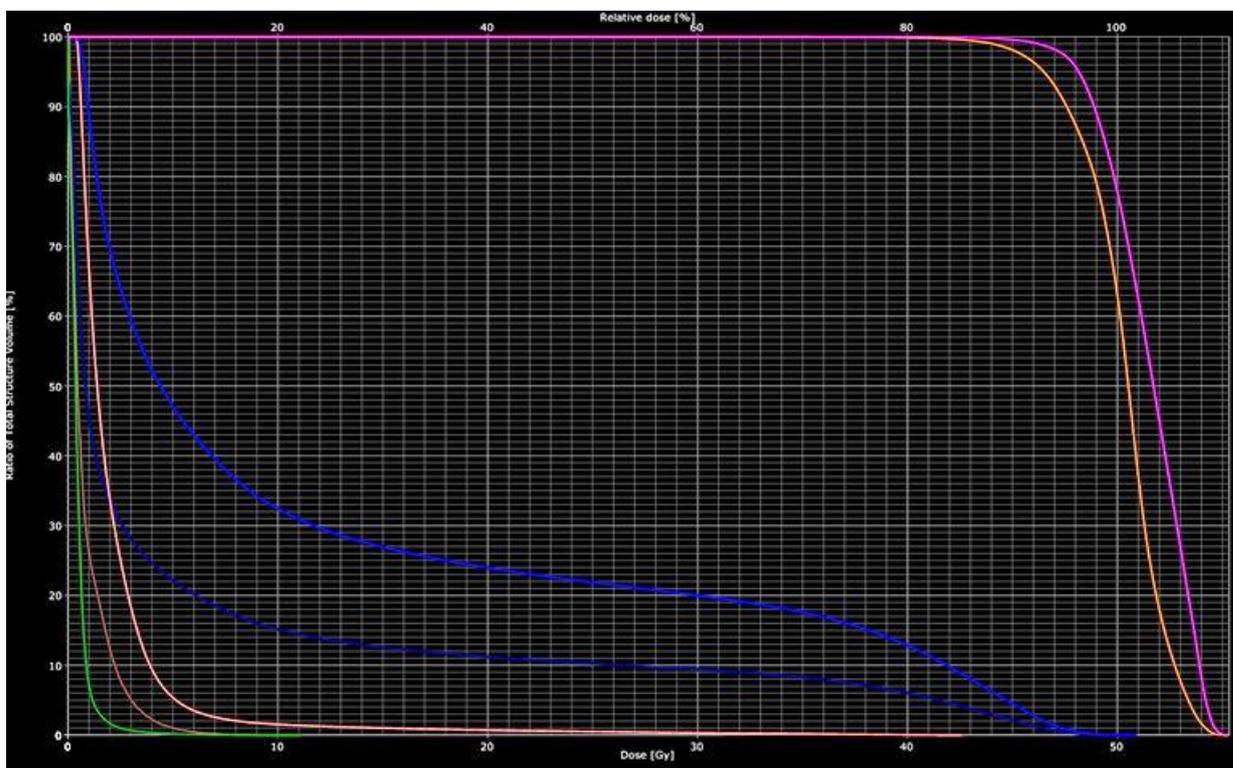


Рисунок 19 – Больная К. с диагнозом рак левой молочной железы T3N1M0, IIIA стадии. Гистограмма доза-объём (Dose-volume Histogram, DVH) для лечебного плана. Фиолетовая линия соответствует объёму PTV для зоны регионарного лимфооттока, оранжевая - объёму PTV для передней грудной стенки и реконструированной молочной железы. Синяя линия соответствует ипсилатеральному лёгкому, тёмно-синяя – обоим лёгким, розовая – сердцу, коричневая – спинному мозгу, зелёная – контралатеральному лёгкому. Полученные дозные нагрузки на органы риска не превышают рекомендуемые в QUANTEC: V20 для ипсилатерального лёгкого составляет 25%, V20 для обоих лёгких – 11%, V25 для сердца – около 1%

Лучевое лечение проводилось на линейном ускорителе с мультилепестковым коллиматором фотонами эмиссией 6 и 18 МэВ. Пациентку укладывали на установленные на стол линейного ускорителя фиксирующие устройства в положении, идентичном положению на столе компьютерного томографа при выполнении топометрической подготовки (см. Рисунок 20).



Рисунок 20 – Укладка пациентки Е. с диагнозом рак левой молочной железы T4N0M0, ПВ стадии, на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 2300. Включены лазерные центраторы, позволяющие осуществить визуальную верификацию укладки

Симуляция лечебного плана и верификация положения пациента и облучаемого объема проводилась перед первым сеансом лучевого лечения непосредственно на линейном ускорителе электронов с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ – Cone-Beam Computerized Tomography) (см. Рисунки 21 и 22).



Рисунок 21 – Укладка пациентки Н. с диагнозом рак левой молочной железы T1N3M0, ПС стадии, на линейном ускорителе электронов непосредственно перед выполнением СВСТ. На передней грудной стенке установлен датчик, позволяющий системе RPM Respiratory Gating отслеживать дыхательные движения

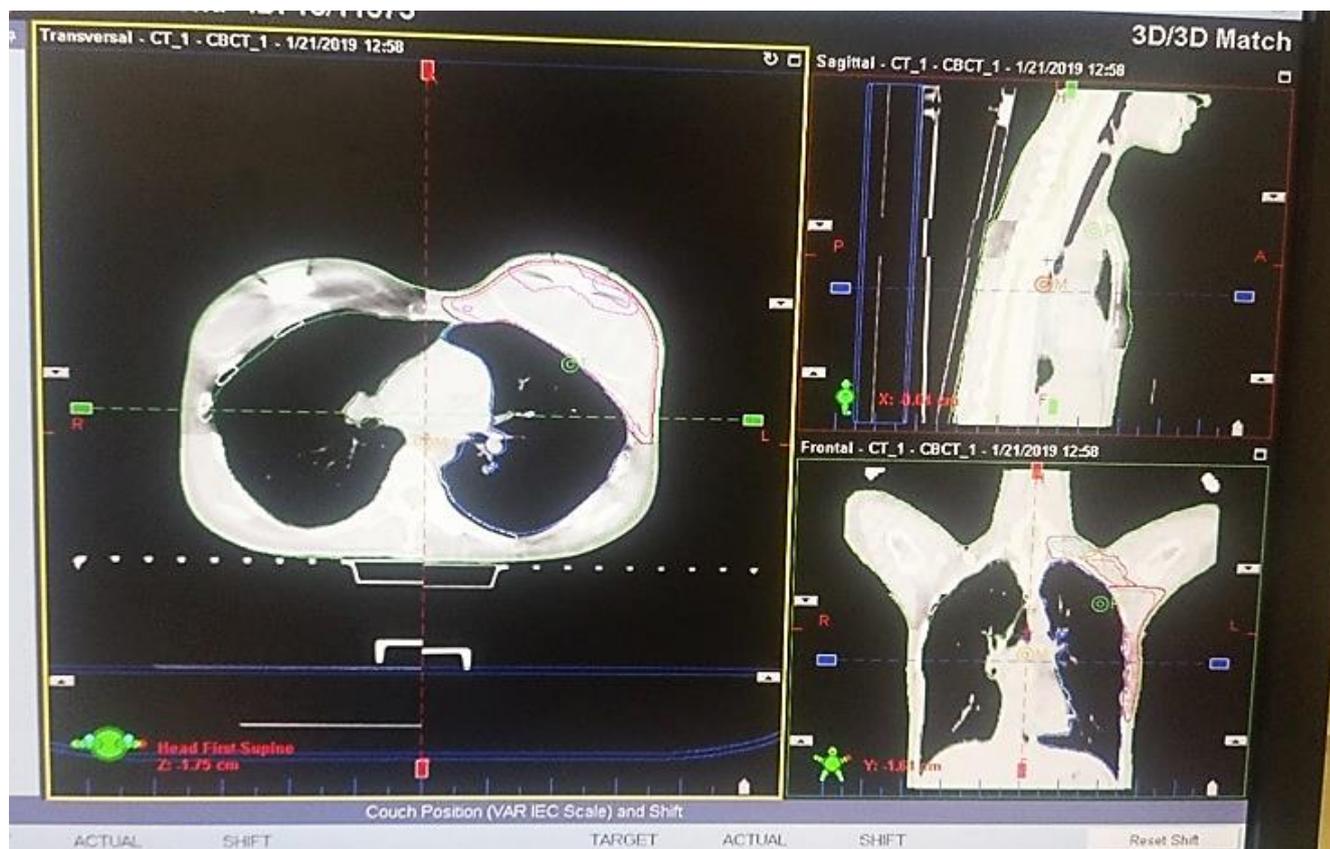


Рисунок 22 – Интерфейс программы OBI, позволяющей выполнить совмещение полученного при СВСТ изображения и полученного при топометрической подготовке изображения с отображением оконтуренных структур

Лучевая терапия, как правило, начиналась в срок до 12 недель после проведенной радикальной мастэктомии или же, если пациентке была показана адъювантная химиотерапия, то в срок до 4 недель после завершения всех курсов химиотерапии и не более 7 месяцев после выполнения операции.

2.3. Методы статистического анализа

Формирование базы данных и статистический анализ результатов проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц «Microsoft Excel» и программы статистического анализа MedCalc Statistical Software. Показатели общей выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования.

При сравнении нескольких наборов частот друг с другом на предмет достоверности различий применялся критерий Хи-квадрата, использовались таблицы сопряженности с 2-х сторонним точным критерием Фишера. Определение достоверности средних различий производилось при помощи t-критерий Стьюдента с 2-х сторонней доверительной вероятностью совпадения. Графики общей выживаемости и выживаемости без признаков

заболевания производились по Каплан-Мейеру, для их сравнения применялся log-rank тест. Также для оценки роли определённого фактора в наличии или отсутствии определённого исхода использовался расчёт отношения шансов. Данные, полученные в результате статистической обработки, считались достоверно статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

3.1. Результаты комплексного лечения среди основных подгрупп

Лучевую терапию как этап комплексного лечения, которое проводилось с 2004 года по октябрь 2017 года, закончили 87 больных в I-III стадиях. Период наблюдения за больными составил от 12 до 194 месяцев, медиана 35 месяцев. За весь срок наблюдения 4 (5%) пациентки умерли от прогрессирования основного заболевания.

За период наблюдения после проведенного комплексного лечения у 2 пациенток (2%) выявлен локальный рецидив в срок от 19 и 27 месяцев со дня начала лечения. Таким образом, показатель локального контроля составил 98%.

Метастазы в лёгкие, кости, печень, головной мозг и нерегионарные лимфатические узлы за время наблюдения выявлены у 20 (23%) больных (см. Таблицу 8).

Таблица 8 – Трёхлетняя выживаемость в основных подгруппах больных

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	81	93%	86	99%	87	100%
≥2 года	55	93%	57	97%	59	68%
≥3 года	35	92%	36	95%	38	44%

Из данных, представленных в Таблице 8, видно, что из 87 больных три года и более прослежены 38 (44%). Показатели 1-х, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 99%, 97% и 95% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания составили 93%, 93% и 92% соответственно. (рисунки 23, 24)

У двух пациенток с IIВ и III стадиями заболевания был выявлен рак второй молочной железы через 30 месяцев и 41 месяц со дня начала лечения, соответственно. По поводу метастатического рака обеим пациенткам были проведены химиотерапия (в первом случае - 4 курса неоадьювантной химиотерапии, во втором - 4 курса адьювантной химиотерапии) и радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией (в первом случае имплантом, во втором - комбинированной методикой), лучевая терапия не проводилась. На момент завершения исследования обе пациентки живы, у одной из них выявлено прогрессирование заболевания.

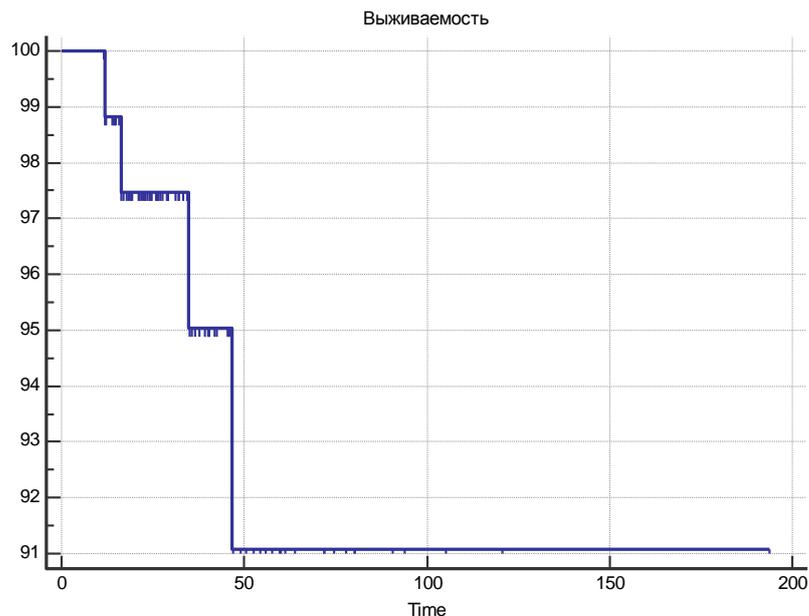


Рисунок 23 – График общей выживаемости больных основных подгрупп

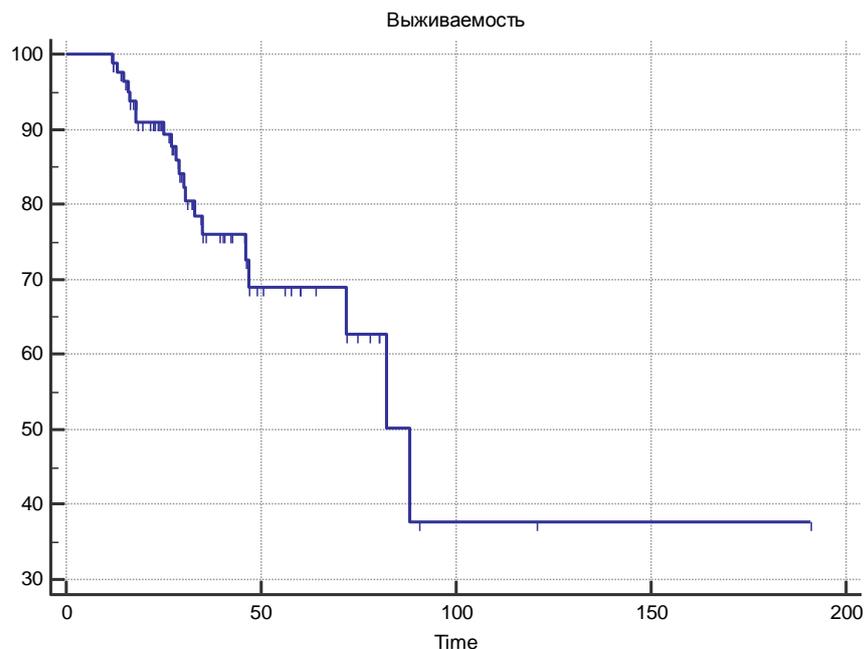


Рисунок 24 – График выживаемости без признаков заболевания больных основных подгрупп

3.1.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от стадии заболевания

В данном исследовании большинство больных имели IIIA-C стадию болезни – 59 (68%). Заболевание в I стадии было выявлено только у 5 больных (6%), IIA-B стадий – у 23 (26%). Показатели общей выживаемости и выживаемости без признаков локорегионарного и отдалённого прогрессирования значительно различались в зависимости от стадии заболевания. Так, из 5 пациенток с I стадией заболевания за весь срок наблюдения только у одной через 36

месяцев после завершения лечения было выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в лёгкие. Среди 23 пациенток с ПА-В стадиями заболевания за весь срок наблюдения прогрессирование заболевания было выявлено у трёх больных: в одном случае были выявлены метастазы в головной мозг через 10 месяцев после завершения лечения, во втором случае – метастазы в кости, лёгкие и печень через 10 месяцев после завершения лечения, в третьем случае – метастазы в контралатеральные надключичные лимфатические узлы через 18 месяцев после завершения лечения. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с I-III стадиями заболевания представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп с I-III стадиями

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	27	96%	28	100%	28	100%
≥2 года	17	94%	17	94%	18	64%
≥3 года	10	83%	11	92%	12	43%

Из данных, представленных в Таблице 9, видно, что из 28 больных три года и более прослежены 12 (43%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 94% и 92% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 96%, 94% и 83% соответственно (рисунки 25 и 26).

Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в наиболее многочисленной группе – больных IIIA-C стадиями – представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп с IIIA-C стадиями

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	58	98%	58	98%	59	100%
≥2 года	39	95%	40	97,5%	41	69%
≥3 года	22	79%	26	92%	28	47%

Из данных, представленных в Таблице 10, видно, что из 59 больных три года и более прослежены 28 (47%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 98%, 97,5% и 92% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 98%, 95% и 79% соответственно (рисунки 25 и 26).

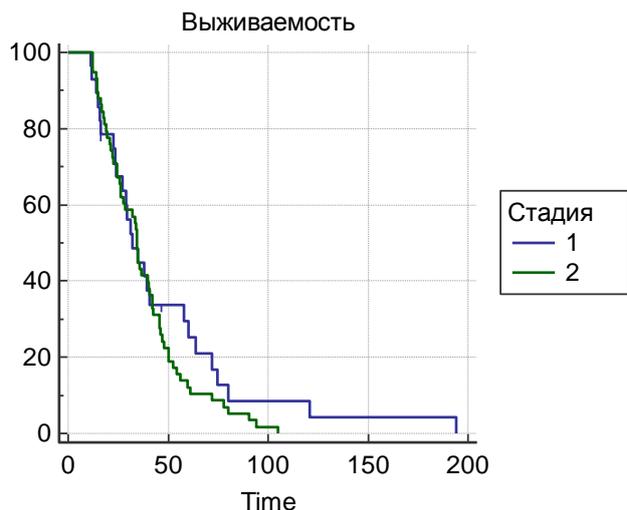


Рисунок 25 – Графики общей выживаемости больных основных подгрупп с I-IIВ стадиями (1, синяя линия) и IIIА-С стадиями (2, зелёная линия)

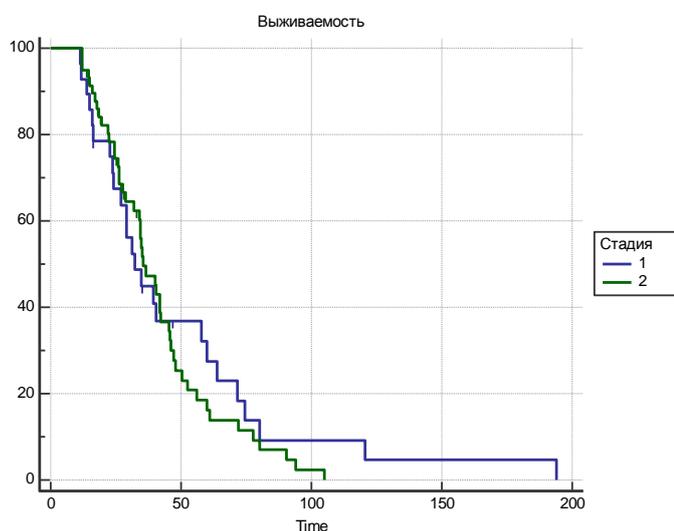


Рисунок 26 – Графики выживаемости без признаков заболевания больных основных подгрупп с I-IIВ стадиями (1, синяя линия) и IIIА-С стадиями (2, зелёная линия)

3.1.2. Результаты комплексного лечения в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Самым часто встречающимся в нашем исследовании гистологическим типом опухоли был инвазивный рак неспецифического типа (62 пациентки – 71%). Среди них у 9 (11%) за весь срок наблюдения было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов или возникновения локорегионарного рецидива. 4 (6%) пациентки умерли от прогрессирования основного заболевания. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с инвазивным раком неспецифического типа представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп с инвазивным раком неспецифического типа

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	62	100%	62	100%	62	100%
≥2 года	32	82%	37	95%	39	63%
≥3 года	17	68%	23	92%	25	40%

Из данных, представленных в Таблице 11, видно, что из 62 больных три года и более прослежены 25 (40%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 95% и 92% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 82% и 68% соответственно (рисунки 27 и 28).

Инвазивный дольковый рак был выявлен у 14 (16%) включённых в исследование пациенток. Среди них у двух (14%) пациенток в течение всего срока наблюдения было диагностировано прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с инвазивным раком неспецифического типа представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп с инвазивным дольковым раком

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	13	93%	14	100%	14	100%
≥2 года	9	90%	10	100%	10	71%
≥3 года	6	86%	7	100%	7	50%

Из данных, представленных в Таблице 12, видно, что из 14 больных три года и более прослежены 7 (50%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 93%, 90% и 86% соответственно (Рисунки 27 и 28).

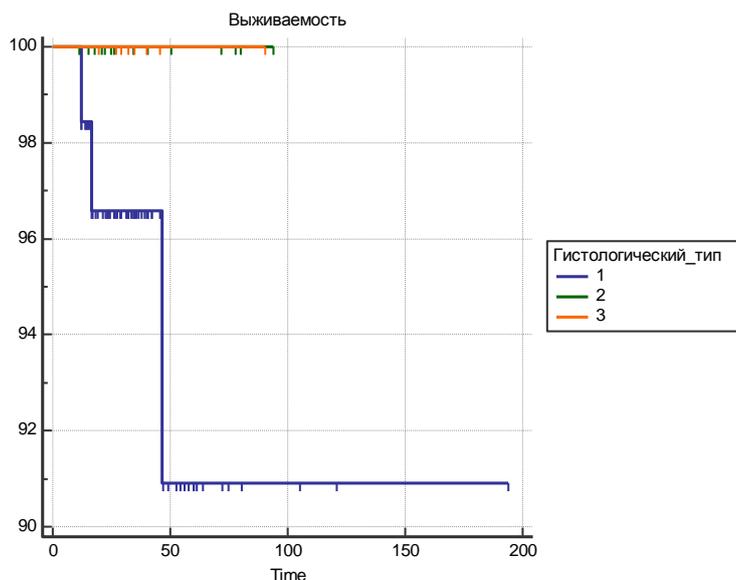


Рисунок 27 – График общей выживаемости больных основных подгрупп с инвазивным раком неспецифического типа (1, синяя линия), дольковым раком (2, зелёная линия) и больных со смешанными и редкими формами (3, оранжевая линия)

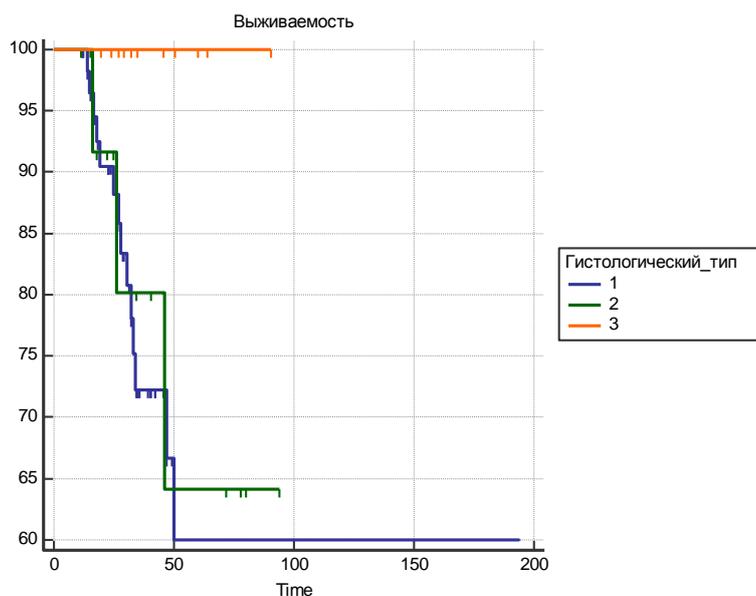


Рисунок 28 – График выживаемости без признаков заболевания больных основных подгрупп с инвазивным раком неспецифического типа (1, синяя линия) и дольковым раком (2, зелёная линия) и больных со смешанными и редкими формами (3, оранжевая линия)

Больные смешанной формой рака и редкими формами были наименее многочисленными, составляя 4% (n=3) и 9% (n=8) соответственно. В связи с этим принято решение объединить данные подгруппы пациенток для оценки показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, которые представлены в Таблице 13. Среди вышеуказанных пациенток случаев прогрессирования заболевания выявлено не было.

Таблица 13 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп со смешанными и редкими формами рака

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	11	100%	11	100%	11	100%
≥2 года	10	100%	10	100%	10	91%
≥3 года	6	100%	6	100%	6	55%

Из данных, представленных в Таблице 13, видно, что из 11 больных три года и более прослежены 6 (57%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%,. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 93%, 90% и 87,5% соответственно (рисунки 27 и 28).

3.1.3. Результаты комплексного лечения в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Поскольку молекулярный подтип опухоли является важным фактором прогноза, было принято решение проанализировать общую выживаемость и выживаемость без признаков заболевания в зависимости от данных иммуногистохимического исследования и выявленного молекулярного подтипа.

Наиболее часто выявляемым среди пациенток, включённых в данное исследование, молекулярным подтипом опухоли был люминальный тип В (27 пациенток, 31%). Среди них у 4 (15%) за весь срок наблюдения было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов или, в одном случае, возникновения локорегионарного рецидива. Все пациентки на момент завершения исследования живы. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток, у которых был выявлен люминальный В подтип, представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп с люминальным В подтипом

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	25	92,5%	27	100%	27	100%
≥2 года	10	83%	12	100%	12	44%
≥3 года	9	82%	11	100%	11	41%

Из данных, представленных в Таблице 14, видно, что из 27 больных три года и более прослежены 11 (41%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 92,5%, 83% и 82% соответственно (рисунки 29 и 30).

Также достаточно многочисленными были пациентки с тройным негативным подтипом – 22 человека (25%). Данный молекулярный подтип характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокой степенью агрессивности. Из всех включённых в исследование больных с тройным негативным подтипом у 2 (9%) за весь срок наблюдения было выявлено прогрессирование заболевания – у одной пациентки в виде появления отдалённых метастазов, у одной был диагностирован локальный рецидив, 3 (14%) пациентки умерли от прогрессирования основного заболевания.

Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с тройным негативным подтипом представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп с тройным негативным подтипом

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	21	95%	21	95%	22	100%
≥2 года	16	89%	17	94%	18	82%
≥3 года	10	86%	11	92%	12	55%

Из данных, представленных в Таблице 15, видно, что из 22 больных три года и более прослежены 12 (55%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 95%, 94% и 92% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 95%, 89% и 86% соответственно (рисунки 29 и 30).

Люминальный А подтип был обнаружен у 21 (24%) пациентки. Из всех включённых в исследование больных с указанным молекулярным подтипом у 3 (14%) за весь срок наблюдения было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов. Все пациентки на момент завершения исследования живы.

Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с люминальным А подтипом представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Трёхлетняя выживаемость среди больных основных подгрупп с люминальным А подтипом

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	21	100%	21	100%	21	100%
≥2 года	12	80%	15	100%	15	71%
≥3 года	2	40%	5	100%	5	24%

Из данных, представленных в Таблице 16, видно, что из 21 больных три года и более прослежены 5 (24%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 80% и 40% соответственно (рисунки 29 и 30).

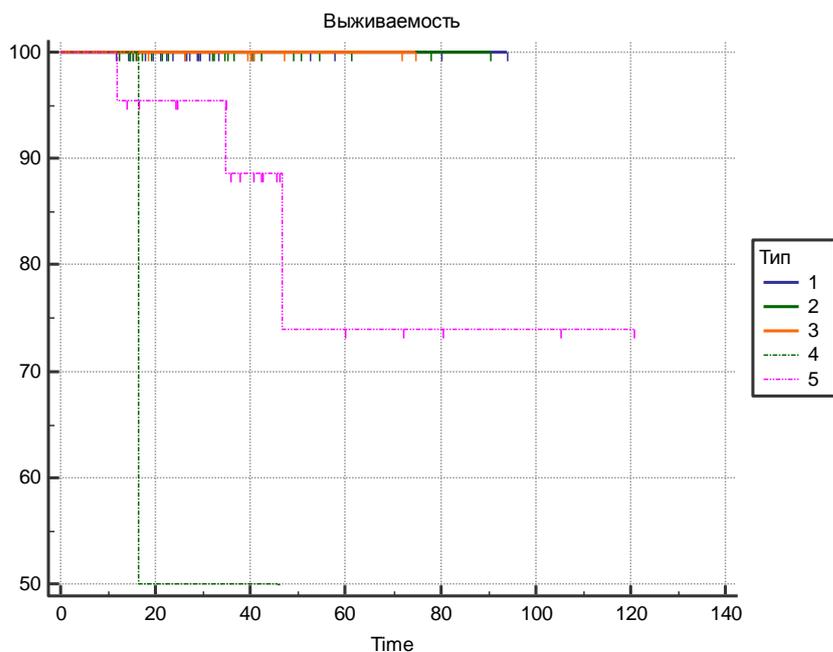


Рисунок 29 – Графики общей выживаемости больных основных подгрупп с люминальным А (1, синяя линия), люминальным В (2, зелёная линия), люминальным Her2 позитивным подтипом (3, оранжевая линия), нелюминальным Her2 позитивным (4, зелёная пунктирная линия) и тройным негативным (5, розовая пунктирная линия) молекулярными подтипами

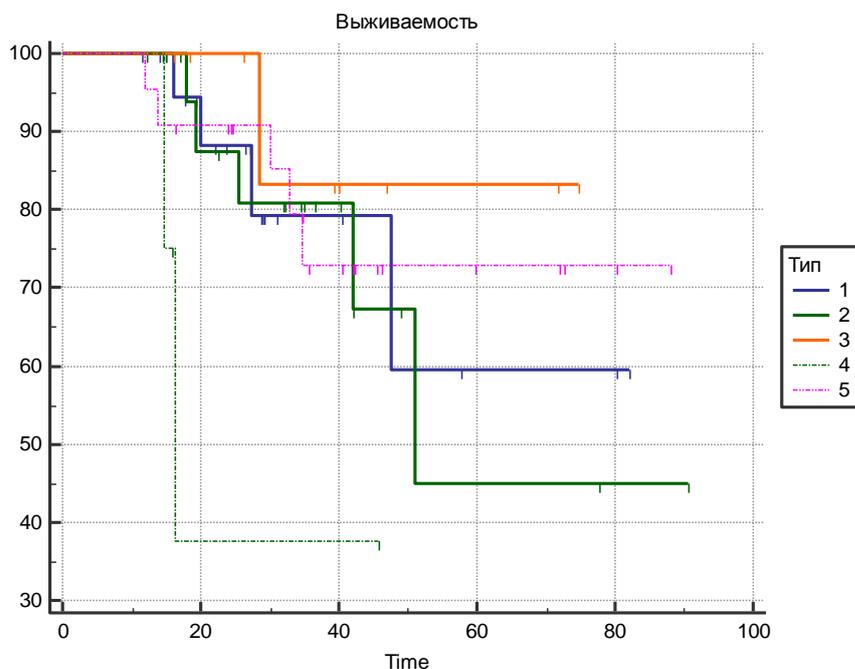


Рисунок 30 – Графики выживаемости без признаков заболевания больных основных подгрупп с люминальным А (1, синяя линия), люминальным В (2, зелёная линия), люминальным Her2 позитивным подтипом (3, оранжевая линия), нелюминальным Her2 позитивным (4, зелёная пунктирная линия) и тройным негативным (5, розовая пунктирная линия) молекулярными подтипами

Люминальный Her2 позитивный молекулярный подтип был выявлен у 9 (10%) пациенток. Из них 5 прослежено 2 года и более, всего 2 прослежено более 3 лет, причём у одной из них в срок 28 месяцев было выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в печень; на момент завершения исследования все пациентки живы. Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 80% и 50% соответственно (Рисунки 29 и 30).

Нелюминальный Her2 позитивный молекулярный подтип был выявлен у 4 (5%) пациенток. Из них у одной пациентки в срок 8 месяцев было выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в головной мозг. Одна пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания. Всего одна пациентка (25%) с данным молекулярным подтипом была прослежена более 3 лет (Рисунки 29 и 30).

У 4 (5%) достаточные данные иммуногистохимического исследования в медицинской документации отсутствовали, поэтому в анализ они не были включены.

3.2. Результаты комплексного лечения больных с различными вариантами реконструктивно-пластических операций

3.2.1. Результаты комплексного лечения среди больных после одномоментной реконструкции собственными тканями

В данную группу было включено 17 пациенток, преимущественно молодого возраста (младше 51 года на момент диагностирования заболевания – 15 (88%) пациенток). 15 (88%) пациенткам была выполнена реконструкция TRAM-лоскутом, 1 (6%) – реконструкция ТД-лоскутом и 1 (6%) – DIEP-лоскутом (Рисунок 31). Преобладали больные с IIIA-C стадиями заболевания – 13 (76%) пациенток. Период наблюдения составил от 12 до 194 месяцев, медиана 21 месяц. За весь срок наблюдения не было выявлено ни одного случая локорегионарного рецидива. Таким образом, показатель 3-летнего локорегионарного контроля в данной группе составил 100%.

У 5 (29%) пациенток наступило прогрессирование в срок от 16 до 191 месяца со дня начала лечения. У одной пациентки были выявлены метастазы в лёгкие, кости и печень через 16 месяцев. У второй были диагностированы метастазы в печень в срок 17 месяцев. У двух пациенток – метастазы в головной мозг через 19 и 63 месяцев. Наконец, ещё у одной пациентки были выявлены метастазы в лёгкие в срок 191 месяца. У всех пяти женщин были факторы неблагоприятного прогноза: у трех пациенток заболевание было диагностировано на III стадии (один случай IIIA стадии и два IIIC); четыре на момент постановки диагноза были моложе 50 лет, причём у одной из них опухоль имела тройной негативный фенотип, а у двух пациенток была выявлена мутация в гене BRCA1 и у одной - в гене CHEK2. На момент завершения исследования две (12%) пациентки из данной группы умерли в срок 18 и 26 месяцев от прогрессирования основного заболевания.

Из 17 больных три года и более прослежены 6 (35%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 82%, 86% и 83% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 94%, 86% и 83% соответственно.



Рисунок 31 – Больная Т.. Диагноз: рак левой молочной железы T2N2M0, IIIA стадии, состояние после комплексного лечения, включавшего одномоментную реконструкцию TRAM-лоскутом, через месяц (слева) и через 41 месяц (справа) после завершения адъювантной лучевой терапии, СОД 50 Гр. На момент завершения исследования пациентка жива без признаков прогрессирования

Данная группа малочисленна, так как во всём мире, и в том числе в России, невелико число реконструкций собственными тканями в общей структуре выполняемых реконструктивно-пластических операций [33, 46, 63]. Эта тенденция связана, с одной стороны, со сложностью забора донорского лоскута в связи с тем, у молодых пациенток может отсутствовать достаточный избыток мягких тканей передней брюшной стенки, а также с техническими сложностями при выполнении операции (большая по сравнению с радикальной мастэктомией кровопотеря, необходимость значительной квалификации хирурга). При этом реконструкция собственными тканями позволяет добиться хорошего и отличного долгосрочного косметического эффекта и снизить частоту осложнений путём сохранения хорошей васкуляризации пересаженного лоскута.

3.2.2 Результаты комплексного лечения больных после одномоментной реконструкции синтетическими материалами

В данную группу были включены 32 пациентки преимущественно молодого возраста (моложе 51 года – 29 (91%) человек), с III стадией заболевания (22 (69%) пациентки) (рисунок 32). Период наблюдения составил от 12 до 120 месяцев, медиана 40 месяцев.

У 1 (3%) пациентки с ШВ стадией заболевания был выявлен локальный рецидив в сроки 17 месяцев со дня начала лечения. Таким образом, показатель 3-летнего локорегионарного контроля в данной группе составил 97%.



Рисунок 32 – Больная Б. с диагнозом рак правой молочной железы T3N2M0, IIIA стадии, в конце курса адъювантной лучевой терапии (СОД 50 Гр). Ранее лучевое повреждение кожи облучаемой области I степени по СТСАЕ (сухая эритема). На момент завершения исследования пациентка жива без признаков прогрессирования, выполнен 2 этап реконструктивно-пластической операции – замена экспандера на имплант

У 10 (31%) из 32 пациенток наступила генерализация процесса в срок от 8 до 71 месяца со дня начала лечения. Наиболее частой локализацией отдалённых метастазов были кости (n=5, 50%). Также были выявлены метастазы в головной мозг (n=3, 33%), лёгкие (n=3, 33%), отдалённые лимфатические узлы (n=3, 33%) (в одном случае – в контралатеральные надключичные лимфоузлы, в одном – в лимфоузлы средостения и в одном – в брюшинные лимфоузлы), печень (n=3, 33%).

Стоит отметить, что пациентки, у которых возникло прогрессирование заболевания, имели следующие факторы неблагоприятного прогноза: у 6 возраст на момент постановки диагноза был меньше 35 лет, у 2 была выявлена мутация в гене BRCA1 или BRCA2, у 8 заболевание было выявлено на ШВ-С стадии, у 3 – тройной негативный фенотип.

Две (6%) из этих пациенток умерли от прогрессирования основного заболевания в срок 31 и 35 месяцев со дня начала лечения.

Из 32 больных три года и более прослежены 17 (53%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 96% и 94% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 97%, 96% и 82% соответственно.

За время наблюдения 24 (75%) пациенткам, включённым в данную группу, был выполнен второй этап реконструктивно-пластической операции. В 21 случае была произведена замена экспандера на имплант (из них в 3 случаях была применена комбинированная реконструкция имплантом и ТД-лоскутом), в 3 случаях экспандер был сменён на TRAM-лоскут (Рисунок 33). Выбор материала для второго этапа реконструкции производился с учётом возможности забора донорского лоскута и пожеланий самой пациентки. По оставшимся 8 (25%) пациенткам нет данных о выполнении второго этапа реконструктивно-пластической операции в медицинской документации, либо пациентка выбыла из-под наблюдения.



Рисунок 33 – Больная К.. Диагноз: рак правой молочной железы T2N3M0 IIIС стадии. Проведено комплексное лечение, включавшее одномоментную реконструкцию экспандером, адьювантную химиотерапию, лучевую терапию с СОД 50 Гр, и замену экспандера на постоянный имплант. Поздних лучевых повреждений при физикальном осмотре не выявлено. На момент завершения исследования пациентка жива без признаков прогрессирования

Реконструкция синтетическими материалами на данный момент является наиболее распространённым вариантом во всём мире [5, 16]. Неоспоримым преимуществом этого варианта реконструктивно-пластической операции является его относительная техническая простота и меньшая по сравнению с реконструкцией собственной тканью травматичность. При этом реконструкция синтетическими материалами приводит к наибольшему количеству осложнений [15, 21, 31, 103].

Кроме того, при проведении реконструкции экспандером возникает необходимость проведения второго этапа – замены экспандера на постоянный имплант, что может увеличить риск развития осложнений.

3.2.3 Результаты комплексного лечения больных, которым была проведена реконструкция с применением комбинированной методики

В данную группу было включено 24 пациентки преимущественно молодого возраста (моложе 51 года – 20 (83%) пациенток) и с ША-С стадиями заболевания (15 пациенток (62,5%)) (рисунок 34). Период наблюдения составил от 12 до 80 месяцев, медиана 34 месяца.

У 1 (4%) пациентки с ПВ стадией был выявлен локальный рецидив в срок 27 месяцев. Таким образом, показатель 3-летнего локорегионарного контроля в данной группе составил 96%.

У 3 (13%) пациенток наступило прогрессирование через 8, 18 и 22 месяцев. Были выявлены метастазы в лёгкие, кости и головной мозг соответственно. Важно отметить, что у всех трёх пациенток заболевание было диагностировано на III стадии (два случая ША стадии и один ШС). Все они были моложе 50 лет. У одной из пациенток опухоль имела тройной негативный фенотип, и ещё у одной пациентки была выявлена мутация в гене BRCA1.



Рисунок 34 – Больная С., диагноз: рак правой молочной железы T4N3M0 ШС стадии. Последовательно выполнены радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц и одномоментная реконструкция имплантом и ТД-лоскутом и адъювантная лучевая терапия с СОД 50 Гр. Через 5 месяцев после завершения лучевого лечения ранних и поздних лучевых повреждений при физикальном осмотре не отмечено. На момент завершения исследования пациентка жива без признаков прогрессирования

На момент завершения исследования все пациентки, которым была выполнена комбинированная пластика молочной железы, живы.

Из 24 больных три года и более прослежены 6 (25%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 92%, 92% и 67% соответственно.

10 (42%) пациенткам из данной подгруппы во время одномоментной реконструктивно-пластической операции был установлен имплант. 14 (58%) пациенткам – экспандер, планировалась дальнейшая замена его на комбинацию импланта и ТД-лоскута. За время наблюдения только 5 (36%) пациенткам был выполнен второй этап реконструктивно-пластической операции (рисунок 35). 2 (8%) пациенткам второй этап реконструкции не был выполнен по причине прогрессирования основного заболевания. Остальным 3 (21%) пациенткам на момент завершения исследования второй этап реконструктивно-пластической операции не был выполнен по причине небольшого срока, прошедшего от момента завершения комплексного лечения.



Рисунок 35 – Больная Т., диагноз: рак левой молочной железы T2N2M0 IIIA стадии. Проведено комплексное лечение: неоадьювантная химиотерапия, радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером, адьювантная лучевая терапия с СОД 50 Гр. Через 6 месяцев после завершения лучевого лечения был проведен второй этап реконструктивно-пластической операции – замена экспандера на постоянный имплант в комбинации с торакодорсальным лоскутом и аугментационная пластика правой молочной железы. Ранний послеоперационный период осложнился инфицированием ложа импланта, была проведена антибактериальная терапия с эффектом. Лучевых повреждений при физикальном осмотре не выявлено, косметический результат субъективно расценивается как хороший с учётом планируемой реконструкции сосково-ареолярного комплекса. На момент завершения исследования пациентка жива без признаков прогрессирования

Комбинированная реконструктивно-пластическая операция применяется на данный момент не так часто, но видится оптимальным вариантом для больных с ранними стадиями заболевания, которым была проведена кожесохранная мастэктомия, так как установка импланта позволяет достичь оптимального с точки зрения как хирурга, так и самой пациентки косметического результата. Одновременное с установкой импланта применение торакодорсального лоскута позволяет закрыть дефект и обеспечить адекватную васкуляризацию кожи, что может способствовать снижению частоты осложнений. Однако при применении комбинированной методики в случае установленного экспандера также, как и при реконструкции только экспандером, встаёт вопрос о проведении второго этапа хирургического лечения, что может послужить дополнительным фактором риска возникновения осложнений, особенно со стороны пересаженного торакодорсального лоскута.

3.2.4 Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы после выполнения отсроченной реконструктивно-пластической операции

В данную группу было включено 14 пациенток преимущественно молодого возраста (младше 51 года – 12 пациенток (86%)) и с III стадией заболевания (10 пациенток (71%)). Период наблюдения составил от 15 до 132 месяцев, медиана 56 месяцев.

За весь указанный период был выявлен один случай локального рецидива в срок 91 месяц со дня начала лечения. Таким образом, показатель 3-летнего локорегионарного контроля в данной группе составил 93%.

У 2 (14%) пациенток наступило прогрессирование в срок 22 и 39 месяца - метастазы в кости. У обеих пациенток заболевание было диагностировано на III стадии, и они были моложе 50 лет, у одной из них был диагностирован дольковый инфильтративный рак 2 степени злокачественности, люминальный А тип, у другой – инфильтративный рак неспецифического типа 2 степени злокачественности, люминальный В тип.

На момент завершения исследования все пациентки данной группы живы.

Из 14 больных три года и более прослежены 9 (68%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 91% и 89% соответственно.

Срок выполнения реконструктивно-пластической операции значительно варьировал в зависимости от того, была ли проведена лучевая терапия до выполнения радикальной мастэктомии или же после неё. Так, среди 4 (28,5%) пациенток, получавших лучевую терапию в неoadъювантном режиме в силу местнораспространённого характера заболевания, реконструктивно-пластическая операция была выполнена в срок от 1 до 70 месяцев с момента окончания лучевого лечения. Среди 10 (71,5%) пациенток, у которых было диагностировано

заболевание I-II стадий, лучевой компонент комплексного лечения проводился в адьювантном режиме через 1-4 месяцев после выполнения радикальной мастэктомии, реконструкцию молочной железы выполняли в срок от 2 до 83 месяцев после завершения комплексного лечения, медиана 24 месяца.

8 (57%) пациенток реконструкция молочной железы выполнена TRAM-лоскутом, 4 (29%) – экспандером и 2 (14%) – экспандером и торакодорсальным лоскутом. Реконструкция собственными тканями является наиболее предпочтительной при отсроченных операциях, так как применение экспандера ограничено истончением передней грудной стенки и наличием ригидного соединительнотканного компонента, образовавшегося после выполнения радикальной мастэктомии. При этом не у всех пациенток возможен забор донорского лоскута, достаточного для проведения реконструктивно-пластической операции. Среди включённых в исследование пациенток превалирует отсроченная реконструкция TRAM-лоскутом (8 (57%) пациенток), но в отдельных случаях, при возможности формирования адекватного межмышечного кармана для установки экспандера или импланта, была выполнена реконструкция с применением синтетических материалов (6 (43%) пациенток).

Отсроченная реконструктивно-пластическая операция выглядит оптимальной для больных с местнораспространённым процессом, так как на момент выполнения её комплексное лечение полностью завершено и есть клинические данные, подтверждающие ремиссию у пациентки. Но в настоящее время частота выполнения реконструктивно-пластических операций в отдалённые сроки невысока, так как нивелируется психологический эффект от самой реконструкции молочной железы. Кроме того, проведение лучевой терапии значительно ограничивает возможность реконструктивно-пластических операций, особенно синтетическими материалами, из-за ухудшения эластичности тканей, что требует тщательной и последовательной профилактики лучевых повреждений.

3.3. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы в контрольной группе

Лучевую терапию как этап комплексного лечения, которое проводилось с января 2015 года по февраль 2018 года, закончили 50 больных в IIА-IIIС стадии заболевания. Период наблюдения за больными составил от 14 до 60 месяцев, медиана 34 месяца. На момент завершения исследования 1 (2%) пациентка в данной группе умерла (см. Таблицу 17).

За период наблюдения после проведенного комплексного лечения ни у одной из пациенток не было выявлено локального или регионарного рецидива. Таким образом, показатель локального контроля составил 100%.

Метастазы в кости, лёгкие и головной мозг и за время наблюдения выявлены у 8 (16%) больных в срок от 9 до 40 месяцев.

Таблица 17 – Трёхлетняя выживаемость в контрольной группе больных

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	49	98%	50	100%	50	100%
≥2 года	42	93%	45	100%	45	90%
≥3 года	20	80%	24	96%	25	50%

Из данных, представленных в Таблице 17, видно, что из 50 больных три года и более прослежены 25 (50%). Показатели 1-х, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 100% и 96% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания составили 98%, 93% и 80% соответственно (рисунки 36 и 37).

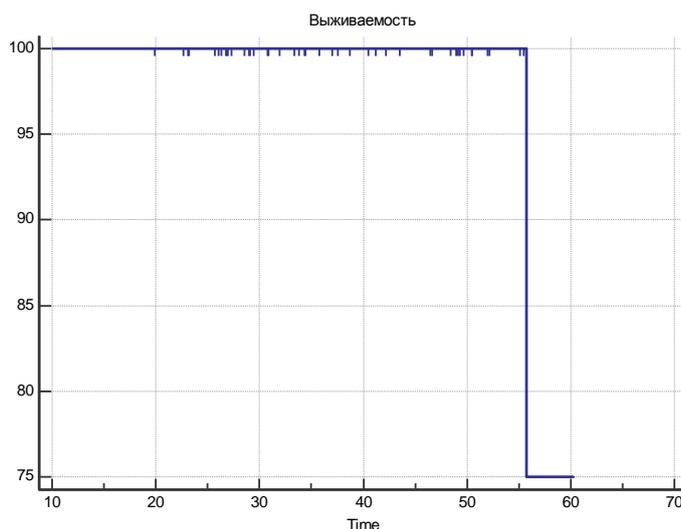


Рисунок 36 – График общей выживаемости больных контрольной группы

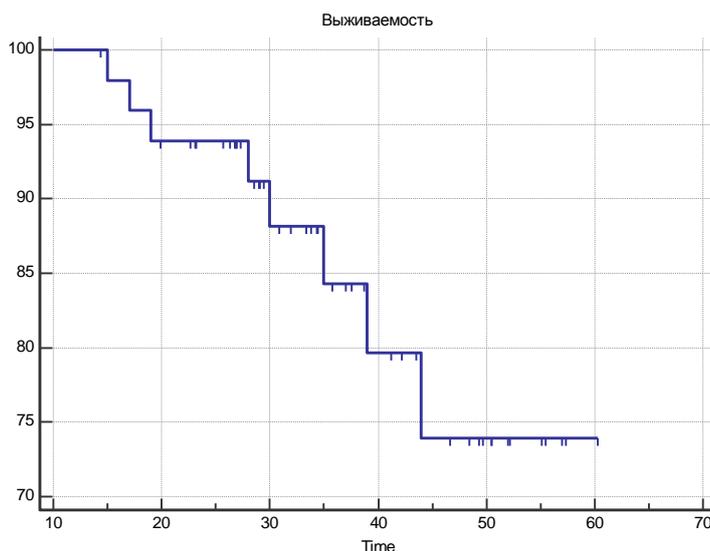


Рисунок 37 – График выживаемости без признаков заболевания больных контрольной группы

Разницы в частоте прогрессирования заболевания в виде появления отдаленных метастазов и в общей выживаемости между пациентками из основных подгрупп и пациентками из контрольной подгруппы выявлено не было ($p=0,38$ и $p=0,65$ соответственно).

3.3.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от стадии заболевания

В контрольную группу были включены преимущественно больные с ША-С стадиями болезни – 39 (78%). Заболевание в ПА-В стадиях было выявлено у 11 (22%) пациенток.

Среди 11 пациенток с ПА-В стадиями заболевания за весь срок наблюдения прогрессирование заболевания было выявлено у одной больной - метастазы в лёгкие через 15 месяцев после завершения лечения. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с ПА-В стадиями заболевания представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы с ПА-В стадиями

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	11	100%	11	100%	11	100%
≥2 года	7	87,5%	8	100%	8	73%
≥3 года	3	75%	4	100%	4	36%

Из данных, представленных в Таблице 18, видно, что из 11 больных три года и более прослежены 4 (36%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%.

Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 87,5% и 75% соответственно (рисунки 38 и 39).

Среди больных контрольной группы с ША-С стадиями заболевания за весь срок прослеживания было выявлено 7 (18%) случаев прогрессирования заболевания – отдалённые метастазы были выявлены в срок от 7 до 44 месяцев. Одна (2%) пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания.

Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в более многочисленной группе – больных ША-С стадиями – представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы с ША-С стадиями

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	37	95%	39	100%	39	100%
≥2 года	33	92%	36	100%	36	92%
≥3 года	16	76%	20	95%	21	54%

Из данных, представленных в Таблице 19, видно, что из 39 больных три года и более прослежены 18 (44%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 100% и 95% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 95%, 92% и 76% соответственно (Рисунки 38 и 39).

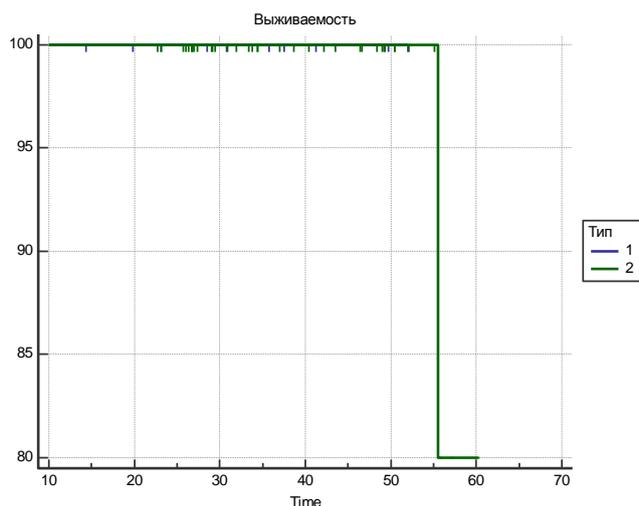


Рисунок 38 – Графики общей выживаемости больных контрольной группы с ПА-В стадиями (1, синяя линия) и ША-С стадиями (2, зелёная линия)

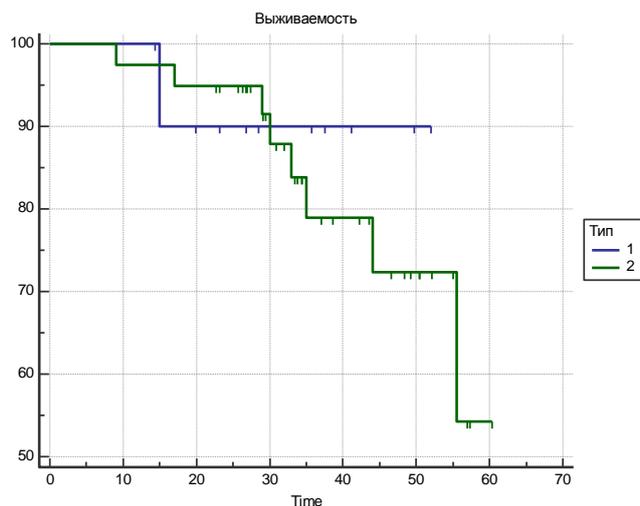


Рисунок 39 – График выживаемости без признаков заболевания больных контрольной группы с ПА-В стадиями (1, синяя линия) и ПА-С стадиями (2, зелёная линия)

3.3.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Самым часто встречающимся в контрольной группе гистологическим типом опухоли был инвазивный рак неспецифического типа (38 пациентки – 76%). Среди них у 8 (16%) за весь срок наблюдения было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов, 1 (3%) пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с инвазивным раком неспецифического типа представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы с инвазивным раком неспецифического типа

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	37	97%	38	100%	38	100%
≥2 года	30	88%	34	100%	34	89%
≥3 года	15	88%	16	94%	17	45%

Из данных, представленных в Таблице 20, видно, что из 62 больных три года и более прослежены 14 (45%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 100% и 94% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 97%, 88% и 88% соответственно (Рисунки 40 и 41).

Инвазивный дольковый рак был выявлен у 4 (8%) включённых в исследование пациенток. Среди вышеуказанных пациенток случаев прогрессирования заболевания выявлено не было. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с инвазивным раком неспецифического типа представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы с инвазивным дольковым раком

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	4	100%	4	100%	4	100%
≥2 года	4	100%	4	100%	4	100%
≥3 года	2	100%	2	100%	2	50%

Из данных, представленных в Таблице 21, видно, что из 4 больных три года и более прослежены 2 (50%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100% (рисунки 40 и 41).

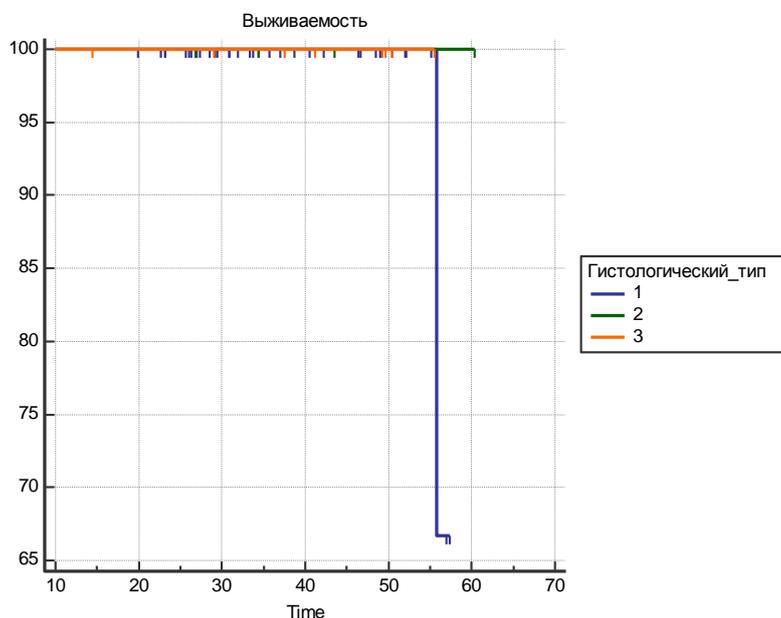


Рисунок 40 – Графики общей выживаемости больных контрольной группы с инвазивным раком неспецифического типа (1, синяя линия), дольковым раком (2, зелёная линия) и смешанными и редкими формами рака (3, оранжевая линия)

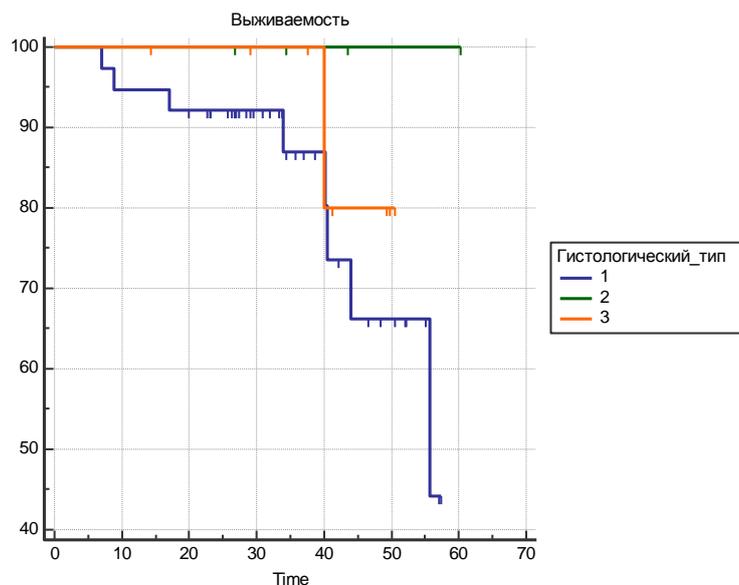


Рисунок 41 – Графики выживаемости без признаков заболевания больных контрольной группы с инвазивным раком неспецифического типа (1, синяя линия), дольковым раком (2, зелёная линия) и смешанными и редкими формами рака (3, оранжевая линия)

Больные смешанной формой рака и редкими формами были малочисленными, составляя 10% (n=5) и 6% (n=3) соответственно. В связи с этим принято решение объединить данные подгруппы пациенток для оценки показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, которые представлены в Таблице 22. Среди вышеуказанных пациенток случаев прогрессирования заболевания выявлено не было.

Таблица 22 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы со смешанными и редкими формами рака

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	8	100%	8	100%	8	100%
≥2 года	7	100%	7	100%	7	91%
≥3 года	6	100%	6	100%	6	75%

Из данных, представленных в Таблице 22, видно, что из 8 больных три года и более прослежены 6 (75%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости и выживаемости без признаков составили 100% (Рисунки 40 и 41).

3.3.1. Результаты комплексного лечения в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Поскольку молекулярный подтип опухоли является важным фактором прогноза, было принято решение проанализировать общую выживаемость и выживаемость без признаков заболевания в зависимости от данных иммуногистохимического исследования и выявленного молекулярного подтипа.

Наиболее часто выявляемым среди пациенток, включённых в контрольную группу, молекулярным подтипом опухоли был люминальный тип В (21 пациентка, 42%). Среди них у 3 (14%) за весь срок наблюдения было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток, у которых был выявлен люминальный В подтип, представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы с люминальным В подтипом

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	21	100%	21	100%	21	100%
≥2 года	16	89%	18	100%	18	86%
≥3 года	6	75%	8	100%	8	38%

Из данных, представленных в Таблице 23, видно, что из 21 больной три года и более прослежены 8 (38%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 89% и 75% соответственно. (рисунки 42, 43)

Люминальный А подтип был обнаружен у 8 (16%) пациенток. Из всех включённых в данную группу больных с указанным молекулярным подтипом у 1 (2%) за весь срок наблюдения было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов, и данная пациентка умерла.

Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с люминальным А подтипом представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы с люминальным А подтипом

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	8	100%	8	100%	8	100%
≥2 года	8	100%	8	100%	8	100%
≥3 года	5	83%	5	83%	6	75%

Из данных, представленных в Таблице 24, видно, что из 21 больных три года и более прослежены 8 (38%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 100% и 83%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 100% и 83% соответственно (Рисунки 42 и 43).

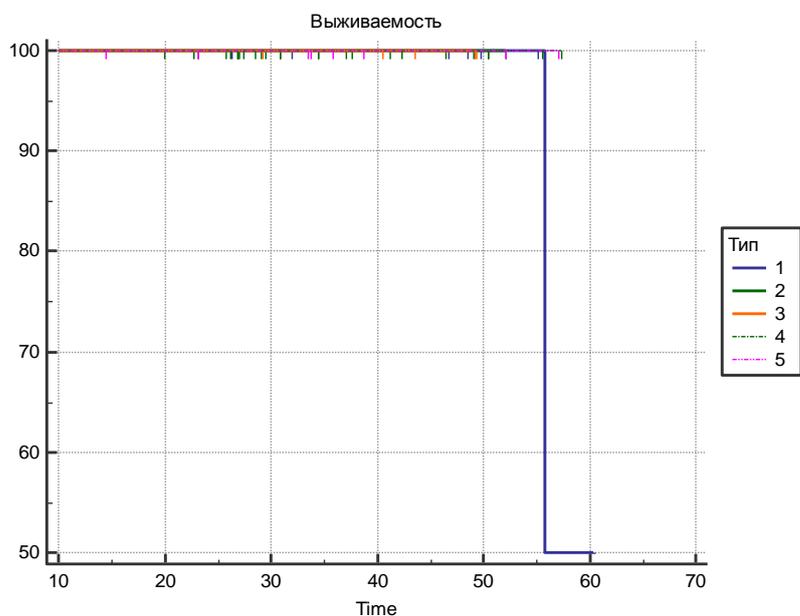


Рисунок 42 – График общей выживаемости больных контрольной группы с люминальным А (1, синяя линия), люминальным В (2, зелёная линия), люминальным Her2-позитивным (3, оранжевая линия), нелюминальным Her2 позитивным (4, зелёная пунктирная линия), тройным негативным (5, розовая пунктирная линия) молекулярными подтипами

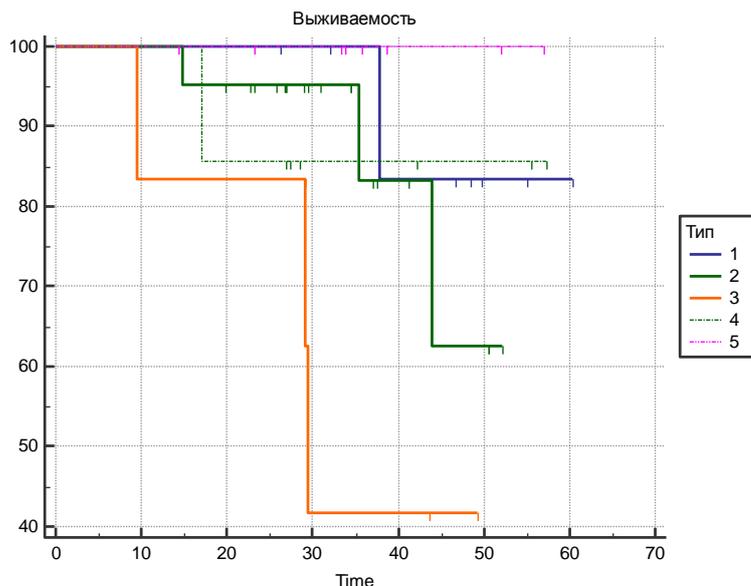


Рисунок 43 – График выживаемости без признаков заболевания больных контрольной группы с люминальным А (1, синяя линия), люминальным В (2, зелёная линия), люминальным Her2-позитивным (3, оранжевая линия), нелюминальным Her2 позитивным (4, зелёная пунктирная линия), тройным негативным (5, розовая пунктирная линия) молекулярными подтипами

Также достаточно многочисленными были пациентки с тройным негативным подтипом – 8 человек (16%). На момент завершения исследования все пациентки живы без признаков прогрессирования. Из них три года и более прослежены 3 (55%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания составили 100% (Рисунки 42 и 43).

Люминальный Her2 позитивный молекулярный подтип был выявлен у 6 (12%) пациенток. Из них 5 (83%) пациенток прослежены более 3 лет, и у трёх (50%) за этот срок было выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в головной мозг и кости. На момент завершения исследования все пациентки живы. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациенток с тройным негативным подтипом представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Трёхлетняя выживаемость среди больных контрольной группы с люминальным Her2 позитивным подтипом

Длительность наблюдения	Выживаемость без признаков заболевания		Общая выживаемость		Всего больных прослеженных более 1, 2 и 3 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
≥1 год	5	83%	6	100%	6	100%
≥2 года	3	60%	5	100%	5	83%
≥3 года	3	60%	5	100%	5	83%

Из данных, представленных в Таблице 25, видно, что из 6 больных три года и более прослежены 5 (83%). Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 83%, 60% и 60% соответственно (Рисунки 42 и 43).

Нелюминальный Her2 позитивный молекулярный подтип был выявлен у 7 (14%) пациенток. Из них у одной пациентки в срок 17 месяцев было выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в головной мозг. Все пациентки контрольной группы с данным молекулярным подтипом на конец исследования живы.

Три (43%) пациентки с данным молекулярным подтипом были прослежены более 3 лет. Показатели 1-, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 100%, 86% и 33% соответственно (рисунки 42 и 43).

При сравнении общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования заболевания пациентов основных и контрольной групп достоверного различия не было выявлено (см. Рисунки 44-47, Таблицу 26).

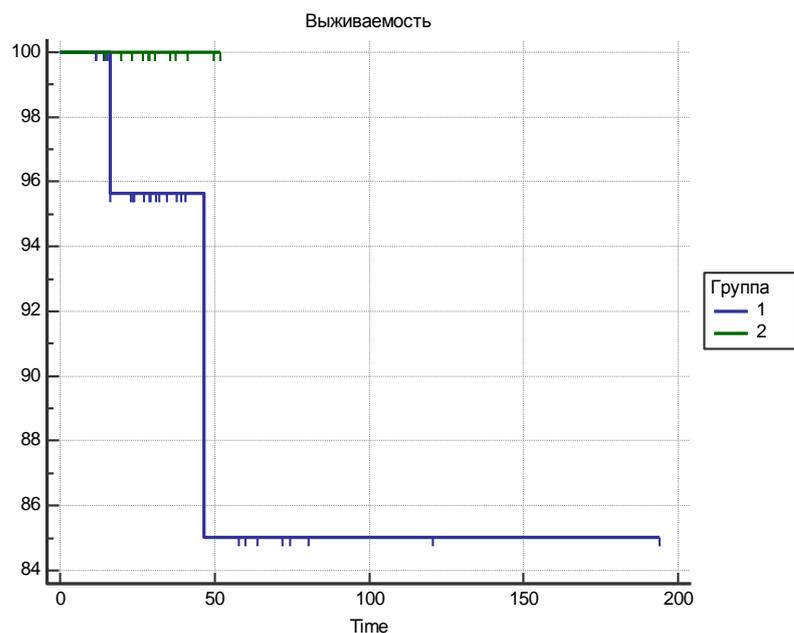


Рисунок 44 – График общей выживаемости больных I-III стадиями в основных (1, синяя линия) и контрольной (2, зелёная линия) группах. Достоверной разницы не выявлено ($p=0,4$)

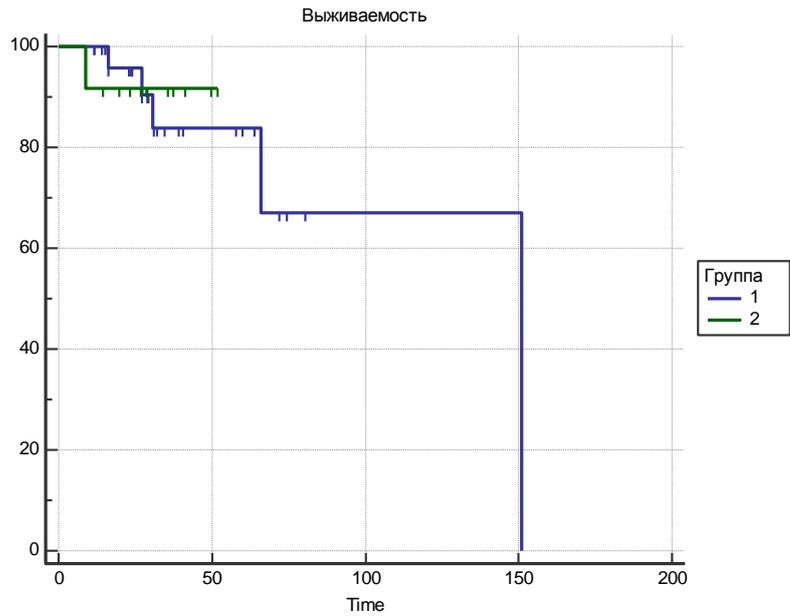


Рисунок 45 - График выживаемости без признаков заболевания больных I-II стадиями в основных (1, синяя линия) и контрольной (2, зелёная линия) группах. Достоверной разницы не выявлено ($p=0,87$)

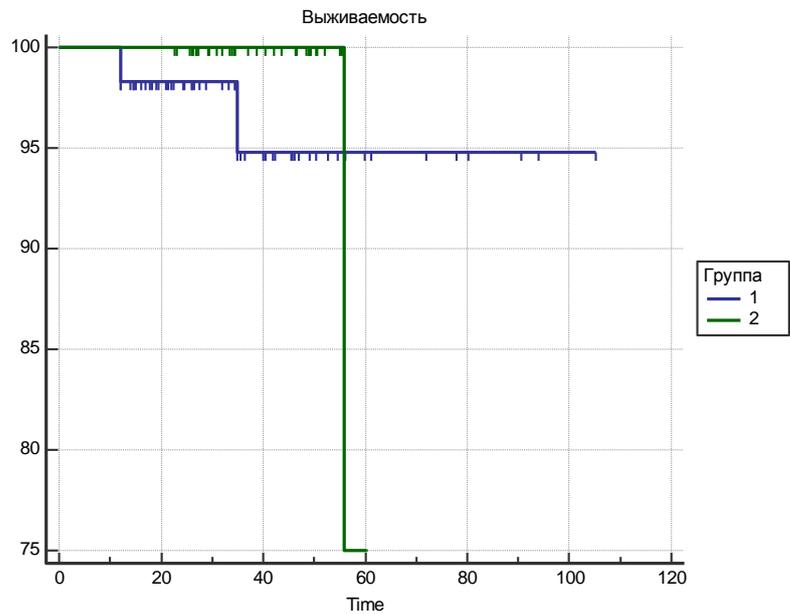


Рисунок 46 – График общей выживаемости больных III-IV стадиями в основных (1, синяя линия) и контрольной (2, зелёная линия) группах. Достоверной разницы не выявлено ($p=0,88$)

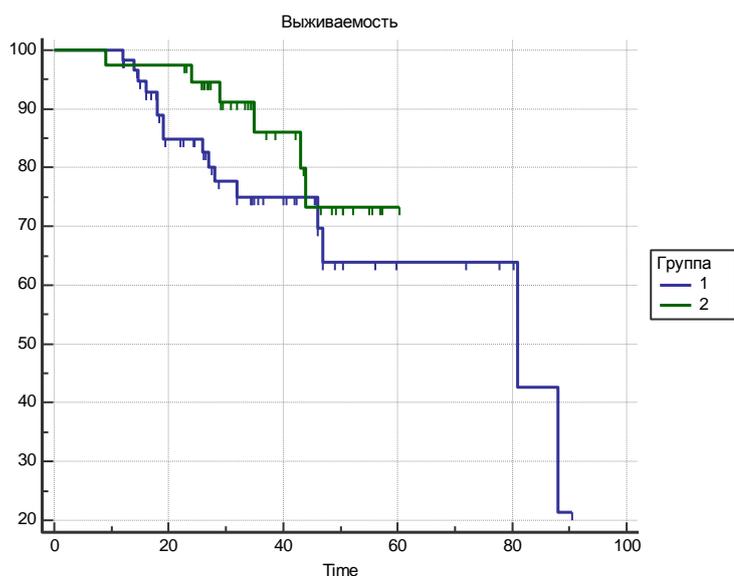


Рисунок 47 – График выживаемости без признаков заболевания больных IIIA-C стадиями в основных (1, синяя линия) и контрольной (2, зелёная линия) группах. Достоверной разницы не выявлено ($p=0,21$)

Таблица 26 – Сравнение трёхлетней выживаемости среди больных основных и контрольной групп в зависимости от различных клинических факторов

Фактор	Трёхлетняя общая выживаемость			Трёхлетняя выживаемость без признаков заболевания		
	Основные группы	Контрольная группа	p	Основные группы	Контрольная группа	p
Стадия заболевания						
I-IV стадии	92%	100%	0,4	83%	75%	0,88
IIIA-C стадии	92%	94%	0,87	79%	76%	0,27
Гистологический тип						
Инвазивный рак неспецифического типа	92%	94%	0,45	68%	88%	0,73
Инвазивный дольковый	100%	100%	1	86%	100%	0,31
Смешанный и редкие формы	100%	100%	1	100%	100%	1
Молекулярный подтип						
Люминальный А	100%	83%	0,22	40%	83%	0,42
Люминальный В	100%	100%	1	82%	75%	0,77

Люминальный Нег- позитивный	100%	100%	1	50%	60%	0,31
Нелюминальный Нег-позитивный	25%	100%	0,06	25%	33%	0,07
Тройной негативный	92%	100%	0,32	86%	100%	0,14

Таким образом, можно заключить, что как в контрольной группе, так и в основных подгруппах удалось достичь высоких онкологических результатов, несмотря на то, что подавляющее большинство больных были с IIIA-C стадиями заболевания: в основных группах трёхлетняя общая выживаемость составила 95%, трёхлетняя выживаемость без признаков прогрессирования – 92%, в контрольной группе – 96% и 80% соответственно. За период наблюдения после проведенного комплексного лечения у 2 пациенток (2%) основных групп выявлен локальный рецидив, таким образом, показатель локального контроля составил 98%. В контрольной группе за период наблюдения ни у одной из пациенток не было выявлено локального или регионарного рецидива, показатель локального контроля составил 100%. Отдалённые метастазы были выявлены у 20 (23%) больных основных подгрупп и у 8 (16%) больных контрольной группы. Достоверной разницы в частоте прогрессирования заболевания в виде появления отдаленных метастазов и в общей выживаемости между пациентками из основных подгрупп и пациентками из контрольной подгруппы выявлено не было, что позволяет заключить, что выполнение реконструктивно-пластической операции не ухудшает онкологические результаты проводимого лечения.

Самым распространённым типом реконструктивно-пластической операции в нашем исследовании являлась одномоментная реконструкция с применением синтетических материалов в силу её начальной относительной технической простоты, меньшей травматичности и возможности создать достаточный объём кожи и мягких тканей для второго этапа реконструктивно-пластической операции – замены экспандера на постоянный имплант или лоскут из собственных тканей. Очевидно, что данный тип имеет особое значение при местнораспространённой стадии заболевания, когда невозможно выполнение кожесохранной мастэктомии, и отличный косметический эффект может быть достигнут только путём постепенного растяжения межмышечного кармана и оставшегося кожного покрова для дальнейшего создания реконструированной молочной железы с объёмом, аналогичным объёму и форме здоровой молочной железы.

Одномоментная реконструкция собственными тканями с косметической точки зрения также может предложить отличный результат при невозможности кожесохранной операции, и несомненным достоинством является отсутствие второго этапа реконструкции. При этом реконструкция собственными тканями также обладает определёнными недостатками, как-то: дополнительный рубец в донорской зоне, длительное время оперативного вмешательства и послеоперационной реабилитации, необходимость владения хирургом навыков микрососудистых операций.

Кожесохранная мастэктомия даёт возможность проведения одномоментной реконструкции имплантом или лоскутом собственных тканей в самостоятельном варианте или же имплантом в комбинации с торакодорсальным лоскутом, и таким образом также можно избежать второго этапа хирургического вмешательства. Кроме того, сохранение собственной кожи с сосудистой сетью даёт возможность надеяться на меньшее количество отсроченных осложнений. Однако в силу того, что по-прежнему значительная часть случаев рака молочной железы диагностируется уже при местнораспространённой стадии процесса, возможность проведения кожесохранной мастэктомии ограничена.

При этом совместное применение лоскута собственных тканей и импланта видится возможным альтернативным решением и при местнораспространённой стадии, позволяя выполнить реконструктивно-пластическую операцию одним этапом. Комбинированная методика позволяет одномоментно установить имплант необходимого размера, восполнив недостаток кожи и мягких тканей торакодорсальным лоскутом. Преимуществом данного подхода является наличие васкуляризованного лоскута, который может обеспечить адекватное кровоснабжение реконструированной молочной железы.

С онкологической точки зрения больным раком молочной железы необходимо полное и поэтапное проведение комплексного лечения, включающего лучевую терапию. Согласно современным клиническим рекомендациям, проведение одномоментной реконструктивно-пластической операции не является противопоказанием к проведению лучевого лечения в необходимом объёме [85]. Однако проведение лучевой терапии после одномоментно выполненной реконструктивно-пластической операции затруднено значительным объёмом реконструированной молочной железы и связанными с ним сложностями на этапе планирования изодозного распределения. Проведение лучевой терапии приводит к большой частоте возникновения осложнений со стороны реконструированной молочной железы, в том числе нарушения кровоснабжения, что может привести к некрозу лоскута собственных тканей, и фибротических изменений со стороны мягких тканей и соединительнотканной капсулы импланта.

Проведение отсроченной реконструктивно-пластической операции видится лучшим вариантом при местнораспространённой стадии заболевания, так как позволяет провести лекарственный, лучевой и хирургический этапы комплексного лечения до выполнения реконструктивно-пластической операции, оценить его онкологическую эффективность и в дальнейшем при удовлетворительном прогнозе провести реконструкцию молочной железы. Кроме того, проведение реконструкции в отсроченном периоде позволяет не подвергать восстановленную молочную железу воздействию компонентов противоопухолевого лечения, что очень важно с косметических позиций эффективности, так как может снизить вероятность развития осложнений. Однако данный подход имеет свои недостатки: во-первых, нивелируется роль реконструкции молочной железы в психосоциальной реабилитации пациентки, так как задерживается реконструктивно-пластический этап, кроме того, при таком подходе из данной группы исключается часть пациенток с коротким периодом ремиссии. Во-вторых, такой подход требует проведения длительной сопроводительной и профилактической терапии, так как проведение лучевой терапии может привести к повреждению и склерозированию кровеносных сосудов облучаемой области, что способно ухудшить заживление послеоперационной раны и создать риск инфекционных осложнений.

Одной из основных задач проведения реконструктивно-пластической операции является достижение и сохранение хорошего и отличного косметического эффекта. С этой точки зрения комбинированная методика с применением постоянного импланта имеет значительные преимущества, так как возможно единовременно сформировать молочную железу желаемого объёма и формы. При реконструкции же экспандером конечный эффект достигим только после формирования межмышечного кармана и достаточного для реконструкции объёма кожи и мягких тканей и замены экспандера на имплант. Безусловно, оценка косметического эффекта является во многом довольно субъективной как с точки зрения пациентки, так и хирурга, но неоспоримо то, что возникновение осложнений значительно ухудшают косметический эффект.

ГЛАВА 4. РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Возникавшие как во время проведения лучевого лечения, так и в период после лучевой терапии осложнения оценены согласно шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 5.0) и RTOG [86]. Нами оценены как ранние, так и поздние повреждения со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки и реконструированной молочной железы, ипсилатерального лёгкого, слизистой оболочки глотки.

Под ранними лучевыми повреждениями подразумеваются осложнения, появившиеся в течение лучевого лечения или в срок до 90 дней после его завершения; радиобиологическое обоснование этих сроков включает время, необходимое для восстановления сублетальных повреждений, которое может произойти без дополнительных медикаментозных средств. Под поздними лучевыми повреждениями подразумеваются осложнения, появившиеся в срок более 90 дней после завершения лучевого лечения.

4.1. Ранние лучевые повреждения кожи и мягких тканей

Ранние лучевые повреждения кожи облучаемой области во всех подгруппах больных на момент окончания лечения отмечены у 91% пациенток. (рисунок 48).



Рисунок 48 – Раннее лучевое повреждение в виде сухой эритемы кожи (I степень согласно СТСАЕ и классификации RTOG) облучаемой области

У всех этих больных лучевые повреждения представляли собой сухую эритему и, таким образом, могут быть классифицированы как ранние лучевые повреждения I степени (таблица 27). Более выраженных, II степени и выше, ранних лучевых повреждений кожи отмечено не было.

Таблица 27 – Частота ранних лучевых повреждений кожи в основных подгруппах пациенток на момент окончания лучевого лечения

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами		Реконструкция собственными тканями		Комбинированная методика		Отсроченная реконструкция		Все больные	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота ранних лучевых повреждений	27	84%	17	100%	21	87,5%	14	100%	79	91%

Все пациентки, у которых не было отмечено возникновения ранних лучевых повреждений со стороны кожи, получали сопроводительную терапию в виде приёма витамина Е и лазеротерапию в полном объёме в течение всего курса лучевого лечения. Всего медикаментозную профилактику в течение всего курса лечения получали 38 пациенток (44%), низкоэнергетическую лазеротерапию – 31 (36%).

Через один месяц после окончания лучевого лечения у всех больных явления сухой эритемы кожи облучаемой области полностью регрессировали.

В контрольной группе больных у всех 50 включенных пациенток возникла сухая эритема кожи облучаемой области, что может быть классифицировано как ранние лучевые повреждения I степени по СТСАЕ. У 1 (3%) пациентки в течение курса лучевого лечения на фоне сухой эритемы появились участки мацерации, что может быть классифицировано как раннее лучевое повреждение кожи II степени по СТСАЕ. Через один месяц после окончания лучевого лечения у всех больных явления сухой эритемы кожи облучаемой области полностью регрессировали. Разница в частоте возникновения ранних лучевых повреждений со стороны кожи между основными группами и контрольной группой достоверна ($p=0,02$), что может быть связано с тем, что лазеротерапия пациенткам из контрольной группы не проводилась.

4.2. Ранние повреждения слизистой оболочки глотки

Согласно СТСАЕ v5.0, выделяются три степени раннего лучевого повреждения со стороны слизистой оболочки глотки (Sore throat):

- I – умеренная болезненность;
- II – значительная болезненность; возможны затруднения в повседневной активности;
- III – выраженная болезненность; затруднения в повседневной активности, затруднение глотания.

Ранние лучевые повреждения со стороны слизистой оболочки глотки облучаемой области во всех группах больных на момент окончания лечения отмечены у 10 (11,5%)

пациенток. (таблица 28) Лучевые повреждения выявлялись на СОД 20-34 Гр, медиана 26. Пациентки предъявляли жалобы на першение в горле, болевые ощущения, сухость в горле. Таким образом, у всех больных явления ранних лучевых повреждений со стороны слизистой оболочки глотки соответствовали I степени; ни в одном случае не было отмечено повреждений большей степени.

Таблица 28 – Частота ранних лучевых повреждений со стороны слизистой оболочки глотки в основных подгруппах пациенток на момент окончания лучевого лечения

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами		Реконструкция собственными тканями		Комбинированная методика		Отсроченная реконструкция		Все больные	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота ранних лучевых повреждений	6	18%	0	0%	4	17%	0	0%	10	11,5%

При осмотре обращала на себя внимание умеренная эритема слизистой оболочки видимой части глотки со стороны лучевого воздействия. После возникновения указанных выше жалоб назначалась симптоматическая терапия (соблюдение щадящей диеты, приём антацидов, лазеротерапия на область глотки). Спустя месяц после завершения лучевого лечения ни одна из пациенток жалоб со стороны слизистой оболочки глотки не предъявляла, что можно расценить как полное разрешение раннего лучевого повреждения.

В контрольной группе ранние лучевые повреждения со стороны слизистой оболочки глотки облучаемой области на момент окончания лечения отмечены у 2 (6%) пациенток. Лучевые повреждения выявлялись на СОД 18 Гр и 24 Гр, пациентки предъявляли жалобы на боли в горле при глотании. Таким образом, у всех больных явления ранних лучевых повреждений со стороны слизистой оболочки глотки соответствовали I степени; ни в одном случае не было отмечено повреждений большей степени. Разница в частоте возникновения ранних лучевых повреждений со стороны слизистой оболочки глотки между основными группами и контрольной группой недостоверна ($p=0,2$).

4.3. Поздние повреждения кожи и мягких тканей облучаемой области

Поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей сформированной молочной железы в виде фиброза и некроза мягких тканей у больных с реконструкцией собственными тканями

или капсулярной контрактуры у больных с реконструкцией синтетическими материалами были выявлены у 13 (15%) пациенток в течение всего срока наблюдения (Таблица 29).

Таблица 29 – Частота поздних осложнений со стороны кожи и мягких тканей в основных подгруппах пациенток

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами		Реконструкция собственными тканями		Комбинированная методика		Отсроченная реконструкция		Все больные	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота поздних лучевых повреждений	6	19%	1	6%	3	12,5%	3	21%	13	15%

В подгруппах одномоментной реконструкции синтетическими материалами и одномоментной комбинированной реконструкции поздние лучевые повреждения представляли собой капсулярную контрактуру различной степени выраженности (см. Таблицу 30).

Таблица 30 – Степень выраженности капсулярной контрактуры по Basker у пациенток после одномоментной реконструкции синтетическими материалами и после одномоментной комбинированной реконструкции

	Число больных		Всего больных	
	Абс.	%	Абс.	%
I степень	4	45%	9	100%
II степень	1	11%		
III степень	3	33%		
IV степень	1	11%		

Среди 32 больных, которым была выполнена одномоментная реконструкция синтетическими материалами, капсулярная контрактура была выявлена у 6 (19%) пациенток. В двух случаях из этих шести капсулярная контрактура клинически не выявлялась и была определена только в ходе второго этапа реконструктивно-пластической операции (замена экспандера на имплант). Больным была проведена капсулотомия с хорошим клиническим и итоговым косметическим результатом. В двух случаях капсулярной контрактуры III степени и в случае развития капсулярной контрактуры II степени данное осложнение послужило причиной удаления импланта и повторной установки экспандера с дальнейшей успешной заменой на имплант. В одном случае у пациентки в срок 23 месяцев после завершения лучевого лечения установлена капсулярная контрактура I степени. Спустя 12 месяцев при контрольном осмотре

выраженность капсулярной контрактуры уже классифицировалась как III степень, что послужило причиной удаления импланта и повторной его установки.

Следует отметить, что у одной пациентки из этой подгруппы, которой была проведена замена экспандера на TRAM-лоскут, спустя 1,5 месяца после II этапа реконструктивно-пластической операции развился диастаз раны и краевой некроз лоскута, что потребовало оперативного вмешательства для коррекции краевого некроза TRAM-лоскута пересаженным ТД-лоскутом.

Ещё у одной пациентки после одномоментной реконструкции экспандером был проведен второй этап реконструктивно-пластической операции – замена экспандера на постоянный имплант – в срок через 3 месяца после завершения лучевой терапии. Через 4 месяца после второй операции у больной наступила протрузия импланта, потребовавшая хирургического лечения.

Из 24 больных после одномоментной комбинированной реконструкции было выявлено всего 3 (12,5%) случая капсулярной контрактуры – I, III и IV степени (Рисунок 49). В одном случае проведено хирургическое вмешательство с капсулотомией. Во втором случае капсулярная контрактура III степени была выявлена только спустя 48 месяцев после завершения лучевого лечения на УЗИ при прохождении контрольного осмотра, на момент завершения исследования пациентка находится под динамическим наблюдением.

В подгруппе реконструкции аутоканью только у одной (6%) из 17 включённых в данную группу пациентки было отмечено позднее лучевое повреждение со стороны мягких тканей в виде умеренного фиброза пересаженного лоскута.



Рисунок 49 – Больная Б.. Диагноз: рак правой молочной железы T1N1M0 IIa стадии. Проведено комплексное лечение, включавшее одномоментную реконструкцию имплантом, адъювантную химиотерапию, лучевую терапию с СОД 50 Гр. Через 2 месяца после завершения

лучевого лечения появились жалобы на чувство уплотнения в правой реконструированной молочной железе. Спустя ещё 2 месяца при физикальном осмотре диагностирована капсулярная контрактура I степени правой молочной железы, реконструированной имплантом и ТД-лоскутом. Выполнена замена импланта на имплант с капсулотомией

В подгруппе отсроченной реконструктивно-пластической операции был выявлен один случай (7%) краевого некроза TRAM-лоскута на 23 сутки после операции, потребовавший его иссечения. Реконструктивно-пластическая операция была проведена спустя 1,5 месяца после завершения курса лучевого лечения. Также две (14%) пациентки из данной подгруппы в срок 2 месяца и 5,5 месяцев от момента реконструктивно-пластической операции повторно обратились в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в связи с выраженной рубцовой деформацией вновь сформированной молочной железы, по поводу чего были проведены операции по коррекции TRAM-лоскута.

Таким образом, поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей в рамках данного исследования встречались относительно редко – всего у 13 (15%) пациенток. Однако невозможно не отметить, что в четырёх случаях были выявлены осложнения III и IV степеней, что является значимым осложнением и требует обязательной хирургической коррекции. Важно, что капсулярные контрактуры развивались как при реконструкции экспандером, так и при реконструкции имплантом, однако достоверной разницы в частоте осложнений в зависимости от того, экспандером или имплантом была выполнена одномоментная реконструкция, не выявлено ($p=0,363$).

В абсолютных числах наименьшее количество поздних лучевых повреждений было выявлено после реконструкции собственными тканями. Однако достоверной разницы между указанной группой и группой реконструкции синтетическими материалами выявлено не было ($p=0,221$).

Наконец, при сравнении частоты возникновения поздних лучевых повреждений среди всех трёх групп одномоментной реконструктивно-пластической операции и отсроченной реконструктивно-пластической операции достоверной разницы также не было выявлено ($p=0,476$).

Дополнительно нами было оценено влияние ряда факторов, описываемых в литературе как оказывающих влияние на частоту и выраженность осложнений: возраст пациентки [33, 60, 67, 112, 122], стадия заболевания и приём тамоксифена [31, 64, 99]. Рассматривались 10 пациенток, у которых было выявлено позднее лучевое повреждение кожи и мягких тканей облучаемой области, из всех трёх групп после одномоментной реконструктивно-пластической

операции. Так, 7 (70%) пациенток на момент проведения лечения были в возрасте 40 лет или моложе; у 8 (80%) была диагностирована III стадия заболевания; 6 (60%) получали гормонотерапию тамоксифеном.

В контрольной группе лучевые повреждения кожи и мягких тканей передней грудной стенки в виде фиброза были выявлены у 2 (6%) во время физикального осмотра хирургом в рамках контрольного обследования. Различие в частоте возникновения поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки в виде фиброза между основными группами и контрольной группой имеет тенденцию к достоверности ($p=0,052$).

Можно заключить, что в нашем исследовании при небольшой общей частоте поздних осложнений наиболее частым осложнением со стороны реконструированной молочной железы была капсулярная контрактура, выявляемая при одномоментной реконструкции синтетическими материалами. Также обращает на себя внимание частота осложнений со стороны лоскута собственных тканей после выполнения отсроченной реконструктивно-пластической операции. Данную тенденцию можно объяснить нарушением трофики тканей реконструированной молочной железы – как в результате растяжения их экспандером в первом случае, так и в результате проведения этапов комбинированного лечения, особенно лучевого и химиотерапевтического. Таким образом, необходимо проведение профилактических мероприятий, направленных на улучшение трофики тканей и минимизацию их повреждения в течение и после проведения лучевого этапа.

4.4. Повреждения лёгких

Для профилактики развития лучевого пульмонита в нашем исследовании назначался курс ингаляций сначала с 5%, далее с 10% раствором димексида (4 раза с промежутком в 3 месяца) по завершению лучевого лечения. При этом повреждения лёгких I и II степени в общей группе больных из 87 человек были отмечены у 8 (9%) больных (см. Таблицу 31).

Таблица 31 – Частота поздних повреждений лёгких среди пациенток основных подгрупп

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами		Реконструкция собственными тканями		Комбинированная методика		Отсроченная реконструкция		Все больные	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота поздних лучевых повреждений	4	13%	2	12%	2	8%	0	0%	8	9%

Лучевые повреждения со стороны лёгких возникли у 8 (9%) больных в срок от 2 до 8 месяцев после завершения лучевого лечения, медиана 6 месяцев. У трёх из этих пациенток развился клинически значимый пульмонит II степени, сопровождаемый подъёмом температуры до 39-39,4°C, кашлем, выраженной слабостью, одышкой при физической нагрузке. Развившаяся симптоматика была полностью купирована приёмом преднизолона в дозе 1 мг на 10 кг веса в течение 1-2 месяцев, муколитиков и антибиотиков (см. Рисунок 50).

В работе Трофимовой О.П. и соавт. [12] показано, что риск возникновения лучевого пульмонита значительно возрастает при параметре V20 ипсилатерального лёгкого более 25%, средней дозы на ипсилатеральное лёгкое более 15 Гр, и при объёме лёгкого менее 1100 см³. Согласно QUANTEC, при V20 обоих лёгких $\leq 30\%$ и при Dmean менее 20 Гр риск развития пульмонита составляет менее 20%, а при Dmean менее 13 Гр риск составляет менее 10%. Нами было принято решение проанализировать указанные параметры с помощью гистограмм доза-объём для определения факторов возникновения лучевого пульмонита у данной подгруппы пациенток (Таблица 32). Три пациентки (37,5%) проходили лучевое лечение на глубоком вдохе по причине левосторонней локализации заболевания.



(a)



(б)

Рисунок 50 – (а) КТ органов грудной клетки больной А., у которой был диагностирован пульмонит II степени. КТ выполнено через 3 месяца после завершения лучевого лечения в связи с жалобами на кашель со скудной мокротой и подъёмом температуры до 37-37,2 °С. Проводилась терапия преднизолоном с эффектом. (б) По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки через 14 месяцев после выявления пульмонита (КТ органов грудной клетки более не проводилось): сохраняется небольшая деформация лёгочного рисунка в передних отделах правого лёгкого

Таблица 32 – Параметры гистограмм доза-объём лечебных планов пациенток из основных подгрупп, у которых развился лучевой пульмонит

Параметры гистограммы доза-объём	Объём обоих лёгких, см ³	Объём ипсилатерального лёгкого, см ³	V20 для обоих лёгких, %	Dmean обоих лёгких, Гр	V20 для ипсилатерального лёгкого, %	Dmean ипсилатерального лёгкого, Гр
Лечение на свободном дыхании (n=5)	2778,52±574,81	1525,16±293,35	24±0,04	10,5±0,66	42±0,06	18,9±0,21
Лечение на глубоком вдохе (n=3)	5265,63±716,69	2452,60±374,54	15±0,03	6,96±0,78	33±0,07	14,7±1,98

Как видно из данных Таблицы 32, у всех пациенток наблюдался значительный суммарный объём как обоих лёгких, так и ипсилатерального лёгкого (более 1100 см³). Параметр V20 для обоих лёгких не превышал ограничений, указанных в QUANTEC, но V20 для ипсилатерального лёгкого был менее 30% лишь у одной пациентки, проходившей лечение на глубоком вдохе. Аналогично Dmean для обоих лёгких не превышал 13 Гр, но Dmean ипсилатерального лёгкого был менее 13 Гр лишь у одной пациентки.

Отдельно следует отметить, что лишь у 7,5% больных с левосторонней локализацией из всех включённых в исследование был выявлен лучевой пульмонит по сравнению с 11% больных с правосторонней локализацией. Кроме того, все три пациентки, у которых развился пульмонит II степени, проходили лучевое лечение на свободном дыхании. Все указанные в таблице 24 параметры гистограммы доза-объём, касающиеся обоих лёгких, достоверно ниже у пациенток, которым лечение проводилось на глубоком вдохе (p=0,009 для объёма обоих лёгких, p=0,027 для V20 обоих лёгких, p=0,01 для Dmean обоих лёгких), что позволяет сделать вывод, что при прогнозировании возникновения лучевого пульмонита важно анализировать параметры, касающиеся как обоих лёгких, так и ипсилатерального лёгкого.

В контрольной группе повреждения лёгких I степени в контрольной группе больных из 50 человек были отмечены у 6 (12%) больных. Ни у одной из них не развился клинически значимый пульмонит II степени с выраженной симптоматикой. Из вышеуказанных 6 пациенток две лечились на свободном дыхании в связи с правосторонней локализацией опухоли. При анализе гистограмм доза-объём лечебных планов данных пациенток было выявлено значения параметров V20 и Dmean, представленные в Таблице 33.

Таблица 33 – Параметры гистограмм доза-объём лечебных планов пациенток из контрольной группы, у которых развился лучевой пневмонит

Параметры гистограммы доза-объём	Объём обоих лёгких, см ³	Объём ипсилатерального лёгкого, см ³	V20 для обоих лёгких, %	Dmean обоих лёгких, Гр	V20 для ипсилатерального лёгкого, %	Dmean ипсилатерального лёгкого, Гр
Лечение на свободном дыхании (n=2)	2367,6±146,2	1356,85±86,47	17,7±1,84	8,85±0,92	30,5±3,5	15,53±1,48
Лечение на глубоком вдохе (n=4)	5068,75±473,55	2307,88±286,2	17,025±6,68	6,9±0,52	25,38±9,25	14,7±1,28

Как видно из данных Таблицы 33, у всех пациенток также наблюдался значительный суммарный объём как обоих лёгких, так и ипсилатерального лёгкого. Аналогично пациенткам из основных подгрупп, у которых развился пневмонит, у пациенток из контрольной группы при анализе гистограммы доза-объём было выявлено, что V20 для обоих лёгких не превышал ограничений, указанных в QUANTEC, а V20 для ипсилатерального лёгкого был менее 30% у трех пациенток, проходивших лечение на глубоком вдохе. Аналогично Dmean для обоих лёгких не превышал 13 Гр у всех 6 пациенток, но Dmean ипсилатерального лёгкого был более 13 Гр. Таким образом, анатомические особенности больных и функциональный объём их лёгких привел к превышению дозных ограничений, указанных в QUANTEC, при планировании изодозного распределения и, в конечном итоге, к развитию пневмонита. Достоверной разницы в частоте возникновения пневмонитов между основными подгруппами и контрольной группой не выявлено (p=0,37).

Таким образом, можно заключить, что лечение на глубоком вдохе приводит к фактическому увеличению объёма обоих лёгких, и, соответственно, к снижению V20 и Dmean для данной структуры, поэтому может быть эффективным методом профилактики не только кардиальных осложнений, но и лучевых пневмонитов [48, 53, 57, 78].

Как тип реконструктивно-пластической операции, так и сам факт её выполнения не повлиял на частоту развития пневмонитов. Определяющими факторами риска возникновения пневмонита являлись дозная нагрузка на весь объём ипсилатерального лёгкого и обоих лёгких.

4.5. Повреждения со стороны сердца

Частота повреждений со стороны сердца зависит от ранее примененных кардиотоксичных противоопухолевых препаратов, особенно антрациклинов и трастузумаба, и также от средней дозной нагрузки за весь курс лучевого лечения и от объёма органа, который

получил 25 Гр за весь курс лечения, и возрастает с течением времени после окончания комплексного лечения. В основе их развития лежит повреждение микрососудистого русла, что снижает плотность стенки капилляров и приводит к образованию локального воспаления и, в дальнейшем, фибротических бляшек [73]. Клинические проявления их могут появиться спустя 15-20 лет после завершения лучевого лечения. Согласно QUANTEC, дозная нагрузка на сердце должна быть ограничена $V25 \leq 10\%$ для снижения риска возникновения поздних лучевых повреждений $<1\%$.

В рамках нашего исследования ни у одной пациентки за весь срок наблюдения от 12 до 194 месяцев не было зарегистрировано ни одного случая кардиальной патологии. С целью снижения дозной нагрузки лучевая терапия больным с левосторонней локализацией проводилась на глубоком вдохе под контролем системы RPM Respiratory Gating.

В связи с этим нами были проанализированы параметры дозной нагрузки на сердце у 33 (38%) пациенток с левосторонней локализацией опухоли, в трёх подгруппах пациенток, подвергнутых одномоментной реконструктивно-пластической операции. Из них 22 пациенткам лечение проводилось на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений (Таблица 34).

Таблица 34 – Параметры гистограмм доза-объём лечебных планов пациенток после одномоментной реконструктивно-пластической операции, которым лучевая терапия проводилась на глубоком вдохе под контролем системы RPM Respiratory Gating

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами	Реконструкция собственными тканями	Комбинированная методика
V25 сердца, % (объём сердца, получивший дозу 25 Гр за весь курс суммарно)	3,7±7,8	2,13±0,004	4,2±0,04
Dmean сердца, Гр (средняя доза на сердце за весь курс суммарно)	3,4±3,8	2,8±0,28	3,5±1,7
Количество больных	13	4	5

Таким образом, у всех пациенток, кроме одной больной после реконструкции синтетическими материалами, дозные ограничения на сердечную мышцу во время лучевой терапии были соблюдены. У единственной пациентки, у которой дозные ограничения на сердце превышали рекомендуемые в QUANTEC ($V25$ сердца = 11,6%, Dmean сердца = 7 Гр), за всё время прослеживания патологии со стороны сердца выявлено не было.

Небольшому количеству включённых в исследование пациенток (n=11) лучевая терапия проводилась на свободном дыхании без специальной защиты сердечной мышцы, так как лечение проводилось до установки в радиологическом отделении системы контроля дыхательных движений. Результат анализа параметров их гистограмм доза-объём представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Параметры гистограмм доза-объём лечебных планов пациенток после одномоментной реконструктивно-пластической операции, которым лучевая терапия проводилась на свободном дыхании

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами	Реконструкция собственными тканями	Комбинированная методика
V25 сердца, % (объём сердца, получивший дозу 25 Гр за весь курс суммарно)	4±0,007	9±0,17	5±0,007
Dmean сердца, Гр (средняя доза на сердце за весь курс суммарно)	3,23±0,8	6,16±7,2	3,7±0,2
Количество больных	3	5	3

Из приведенных в таблице 34 данных видно, что средние значения V25 во всех трёх подгруппах после одномоментной реконструкции больше при лечении на свободном дыхании, чем при лечении на глубоком вдохе – 3,7±7,8 и 4±0,007 в подгруппе реконструкции синтетическими материалами, 2,13±0,004 и 9±0,17 в подгруппе реконструкции собственными тканями, 4,2±0,04 и 5±0,007 в подгруппе комбинированной методики, - хотя достоверной разницы между нами в исследуемых группах не выявлено (p=0,9, =0,09 и = 0,8, соответственно).

Среди всех пациенток, которым лечение проводилось на глубоком вдохе, объём V25 сердца составил 3,52±0,03%, а в подгруппе пациенток, которым проводилось лечение на свободном дыхании - 6±0,067%, различие достоверно (p=0,048). Также было выявлено достоверное различие в Dmean сердца в зависимости от того, проводилось ли лечение на глубоком вдохе или же на свободном дыхании - 3,3±1,4 Гр и 4,7±3,2 Гр, соответственно (p=0,04).

В контрольную группу было включено 33 (66%) пациенток с левосторонней локализацией опухоли, и всем им лечение проводилось на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений. V25 сердца составил 4,18±3,09%, Dmean – 3,56±1,8 Гр. Достоверного

различия между параметрами V25 и Dmean у пациенток контрольной и основных групп, которым лечение проводилось на глубоком вдохе, не было выявлено ($p=0,226$ и $p=0,286$ соответственно). За всё время прослеживания патологии со стороны сердца выявлено не было ни у одной пациентки из данной группы.

4.6. Инфекционные осложнения

В настоящий момент в связи с совершенствованием техники операционного вмешательства и возможностей противовоспалительной профилактической терапии инфекционные осложнения являются достаточно редкими, но риск их возникновения полностью не исключен.

Так, среди включённых в исследование пациенток у одной пациентки (1,2%) после завершённого комплексного лечения на 9 сутки после отсроченной реконструктивно-пластической операции отмечено повышение температуры тела до 38°C . Рентгенологически выявлен очаг уплотнения в правом лёгком, что соответствовало правосторонней долевой пневмонии. Пациентке была проведена с эффектом антибактериальная терапия.

Кроме того, у одной пациентки (1,2%), включённой в подгруппу комбинированной реконструктивно-пластической операции, возникло инфекционное осложнение со стороны реконструированной молочной железы на 20 сутки после 2 этапа реконструкции, потребовавшее лечения в стационарных условиях. Пациентка обратилась с жалобами на выраженную гиперемию, гипертермию, отёчность реконструированной молочной железы. Микробиологическое исследование аспирата выявило наличие *Staphylococcus epidermidis*. В условиях отделения реконструктивной пластической онкохирургии была проведена антибиотикотерапия с эффектом.

Лучевая терапия может стать дополнительным фактором риска развития инфекционных осложнений. В статье Sbitany et al [107] показано, что лучевая терапия увеличивает риск инфекционных осложнений, требующих либо перорального, либо внутривенного приёма антибиотиков с лечебной целью, а также оперативного вмешательства.

В нашем исследовании только у двух пациенток (2%) возникло инфекционное осложнение со стороны реконструированной молочной железы в процессе лучевого лечения на СОД 26 Гр - развился воспалительный процесс в облучаемой реконструированной молочной железе. Был сделан перерыв в лучевой терапии на 5 и 9 календарных дней, проводилась противовоспалительная терапия, включавшая приём антибиотиков, и в одном из случаев - удаление экссудата. По разрешению воспалительного процесса лучевая терапия была продолжена. Важно отметить, что одной из вышеуказанных пациенток через 6 месяцев после завершения лучевого лечения проведен II этап реконструктивно-пластической операции -

замена экспандера на постоянный имплант. На 4 сутки после операции появились жалобы на подъём температуры до 37,8°C и гиперемия вновь сформированной молочной железы. Бакпосев пунктата показал наличие бактерий. Была проведена терапия антибиотиками с эффектом. У второй пациентки замена экспандера на имплант инфекционными осложнениями не сопровождалась.

Представляется случай развития инфекционного осложнения со стороны реконструированной молочной железы у пациентки после комбинированного лечения, включавшего одномоментную комбинированную реконструктивно-пластическую операцию, развившегося спустя 15 месяцев после завершения этапа лучевого лечения.

Клинический пример

Пациентка Н., 1957 года рождения. Диагноз: рак левой молочной железы pT2N3M0 IIIc стадии. Гистологическое исследование: инфильтрирующий рак смешанного типа (долькового и протокового) G2. ИГХ: РЭ 8 баллов, РП 7 баллов, HER2/neu 2+ (FISH-реакция отрицательная), Ki67 – 30%). Люминальный тип В.

При обращении в поликлинику НМИЦ онкологии у пациентки был диагностирован рак левой молочной железы T2N0M0, II стадии (по данным ММГ+УЗИ от 14.01.14: у границы верхних квадрантов узловое образование 2,0x1,3 см, без чётких контуров, с микрокальцинатами на фоне узла. В левой аксиллярной области гиперплазированные лимфоузлы до 1,4 см, патологически изменённых лимфоузлов не выявлено). На первом этапе выполнена кожесохранный мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией имплантом и торакодорсальным лоскутом. По данным послеоперационного гистологического исследования – во всех 13 удалённых лимфоузлах метастазы рака. Проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме ТС и продолжена терапия летрозолом. Адъювантная лучевая терапия на левую половину передней грудной стенки с включением реконструированной молочной железы и все зоны регионарного лимфооттока слева, РОД 2 Гр, СОД 46 Гр, была проведена с 03.07.2014 по 04.08.2014. Медикаментозная профилактика и лазеротерапия не проводилась. Спустя 15 месяцев после завершения лучевого лечения пациентка отметила выраженную гиперемию, отёк и уплотнение кожи реконструированной левой молочной железы, боли в области реконструированной молочной железы. С вышеуказанными жалобами обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина. Выполнена маммография и УЗИ-исследование молочных желёз и регионарных зон: наибольшее уплотнение ткани левой молочной железы определяется в области покраснения. Кожа вновь сформированной молочной железы отёчна, уплотнена. В нижне-наружном квадранте близко к грудной стенке определяется гипоехогенное образование без чётких контуров 4,0x2,0 см с жидкостными полостями,

усиленным кровотоком – нагноившееся лимфоцеле? Над имплантом на границе верхних квадрантов слой жидкости с густым содержимым >5,0x2,5 см с жидкостными полостями между имплантом и фиброзной капсулой. Целостность импланта не нарушена. По данным МРТ с контрастом – кожа вновь сформированной молочной железы отёчна, подкожно-жировая клетчатка и ткань лоскута инфильтрированы. Капсула импланта характеризуется выраженной складчатостью. Ближе к аксиллярной области определялись косвенные признаки нарушения целостности фиброзной капсулы импланта с выходом части эндопротеза за пределы мышечного кармана. Между фиброзной и собственной капсулой определялся густой выпот.

Status localis: молочные железы не симметричные. Левая реконструированная молочная железа отёчная, гиперемирована, капсула твёрдая, значительно сместилась вверх. Определяется контрактура IV стадии по Беккеру. Гиперемия кожи распространяется на всю верхнюю треть левой половины передней грудной стенки и всю верхнюю треть левой аксиллярной области.

Пациентка была осмотрена хирургом. Данное состояние было расценено как воспалительный процесс во вновь сформированной молочной железе. Принято решение об удалении импланта в связи с капсулярной контрактурой IV степени и инфицированием ложа импланта. Во время операции при ревизии в межмышечном кармане до 50 мл жидкого отделяемого с фибрином. Выполнено удаление капсулы эндопротеза, удаление фибриновых наложений. Рана промыта растворами антисептиков. Учитывая инфицирование раны, установка импланта не проведена.

Микробиологическое исследование аспирата из раны выявило наличие *Staphylococcus carae*. В послеоперационном периоде получала антибактериальную терапию. Рана зажила первичным натяжением.

Данных за прогрессирование основного заболевания выявлено не было. Повторная реконструкция молочной железы у данной пациентки не проводилась.

В описанном выше клиническом примере обращают на себя внимание значительные сроки возникновения поздних осложнений, степень их выраженности, и особенно - сочетание двух таких значимых осложнений, как инфицирование ложа импланта и капсулярная контрактура. Лучевая терапия как компонент комплексного лечения являет собой один из факторов риска развития как капсулярной контрактуры, так и инфекционного осложнения, и, возможно, отсутствие адекватной профилактики поздних лучевых повреждений привело к возникновению повреждения IV степени. При этом нельзя исключать, что возникший инфекционный процесс является следствием нарушения целостности капсулы импланта.

Конечной целью проведения реконструктивно-пластической операции является достижение косметического эффекта за счёт восстановления удалённой молочной железы и

сохранения её объёма и формы в течение длительного времени. На хирургическом этапе комплексного лечения эта цель достигается путём индивидуального подбора варианта реконструктивно-пластической операции с учётом типа планируемой радикальной мастэктомии (с сохранением кожи или простая мастэктомия), возможности забора донорского лоскута для реконструкции, пожеланий самой пациентки. Лучевой этап комплексного лечения требует грамотного планирования с применением современных технологий и соблюдением всех дозных ограничений на органы риска, а также активной профилактики поздних лучевых повреждений, могущих ухудшить косметический эффект.

4.7. Профилактика осложнений

В рамках нашего исследования на протяжении всего курса лучевого лечения больным проводилась сопроводительная терапия, направленная на профилактику ранних и поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы, передней грудной стенки и зон регионарного лимфооттока. Для предотвращения развития и лечения лучевой эритемы рекомендовались ежедневные мазевые обработки кожи пантенолсодержащими средствами и приём витамина Е в дозе 40 мг дважды в день.

После завершения лучевого лечения больным рекомендовали продолжить мазевую обработку кожи до полного стихания ранних лучевых повреждений; после этого назначался курс аппликаций растворами димексида с нарастающей концентрацией (10%, 20%, 30% и 40%) на 1 месяц с целью усиления кровообращения в облучаемой области. В растворы добавлялись 2 мл дексаметазона с противовоспалительной целью и 5 мл актовегина как стимулятора регенерации тканей, обладающего антиоксидантным, ангиопротекторным и регенеративным действием. Для профилактики фибротических осложнений рекомендовалось продолжить приём витамина Е в прежней дозе и начать приём пентоксифиллина в дозе 400 мг дважды в день в течение полутора месяцев.

Нам видится важным подчеркнуть, что медикаментозный и немедикаментозный компоненты профилактики поздних лучевых повреждений играют различную роль при различных вариантах реконструктивно-пластических операций.

Так, образование капсулярной контрактуры на данный момент рассматривается как сочетание многочисленных факторов, оказывающих влияние на процесс воспаления в тканях около импланта. [14] В свете этого видится важным включать низкоэнергетическую лазеротерапию излучением красного и инфракрасного диапазонов спектра (длина волны 630–650 и 800–900 нм соответственно) в программу сопроводительной терапии при лучевом лечении пациенток, у которых реконструкция молочной железы проведена синтетическими материалами, так как лазеротерапия обладает локальным противовоспалительным действием.

Напротив, медикаментозная профилактика поздних лучевых повреждений более эффективна в случаях, когда реконструктивно-пластическая операция проводилась с применением собственных тканей (как при использовании только кожно-мышечного лоскута, так и в сочетании с экспандером или имплантом). Антиоксиданты снижают токсический эффект на здоровые клетки донорского лоскута, а пентоксифиллин является ангиопротектором, препятствуя повреждению сосудов, питающих пересаженный лоскут. Следует отметить, что приём пентоксифиллина важен и в случае реконструкции экспандером или имплантом, так как может ингибировать синтез провоспалительных агентов, таких, как интерлейкины 1 и 6.

4.7.1. Лазеротерапия

Пациенткам, включённым в наше исследование, проводилась лазеротерапия на аппарате «Стандарт» непрерывным красным (с длиной волны 650 нм) когерентным излучением мощностью 20 мВт сканирующим методом. Длительность воздействия на каждую зону (аксиллярная область, молочная железа, шейно-надключичная область, шейно-лопаточная область) составляла 2 минуты. Данный вид профилактики проводился всего 31 (36%) пациенткам по техническим причинам.

Для оценки эффективности лазеротерапии с целью профилактики ранних лучевых повреждений кожи были выбраны по 20 пациенток среди тех, кто получал лазеротерапию и среди тех, кто её не получал. Среди больных, получавших лазеротерапию, эритема кожи появлялась на СОД 30-48 Гр, медиана 40 Гр. У одной пациентки на момент завершения лучевого лечения эритемы не было отмечено. Среди не получавших лазеротерапию эритема кожи появлялась на СОД 20-40 Гр, медиана 30 Гр. Различие достоверно ($p=0,003$).

Если рассматривать поздние лучевые осложнения со стороны кожи и мягких тканей, то из 31 пациентки, получавшей лазеротерапию, поздние лучевые повреждения развились у 5 (16%), а из 56 не получавших лазеротерапию – у 9 (16%). Различие недостоверно ($p=0,908$), отношение шансов составило 1.004, 95% ДИ 0.304-3.313.

4.7.2. Медикаментозная профилактика

В рамках нашего исследования медикаментозную профилактику получали не все пациентки, так как оценка результатов лечения некоторых из них проводилась ретроспективно.

В рамках нашего исследования для медикаментозной профилактики применялась комбинация пентоксифиллина и витамина Е. Как следует из данных, представленных в таблице 15, среди всех включённых в исследование 87 пациенток медикаментозную профилактику получали меньше половины пациенток – 44%. Больным с одномоментной реконструктивно-пластической операции медикаментозную профилактику получали также около половины пациенток (44% в подгруппе одномоментной реконструкции с применением синтетических

материалов, 47% в подгруппе одномоментной реконструкции с применением лоскута из собственных тканей, 54% в подгруппе одномоментной комбинированной реконструкции), а в подгруппе отсроченной реконструктивно-пластической операции – лишь каждая пятая (21%). (Таблица 36).

Таблица 36 – Количество больных, получивших комбинацию пентоксифиллина и витамина Е для профилактики поздних лучевых повреждений кожи и мягких тканей

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами		Реконструкция собственными тканями		Комбинированная методика		Отсроченная реконструкция		Все больные	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество пациентов	14	44%	8	47%	13	54%	3	21%	38	44%

Целесообразно разобрать подробно каждую из включённых в исследование групп пациенток.

Среди 17 пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструкция собственными тканями, был отмечен лишь один (6%) случай позднего лучевого повреждения в виде фиброза кожно-мышечного лоскута среди 9 пациенток, не получавших медикаментозную профилактику. Среди 8 пациенток, получавших описанную выше медикаментозную профилактику, поздних лучевых повреждений выявлено не было. Различие недостоверно ($p=0.952$).

Среди 32 пациенток после одномоментной реконструкции синтетическими материалами, было выявлено 6 (19%) случаев образования капсулярной контрактуры. Из 14 больных, которые получили весь комплекс профилактических мероприятий для предотвращения поздних лучевых повреждений, капсулярная контрактура развилась у двух (14%). Из 18 больных, которым медикаментозная профилактика не проводилась, капсулярная контрактура развилась у 4 (22%) больных. Таким образом, среди включенных в данную подгруппу и получавших медикаментозную профилактику пациенток частота развития осложнения составила 14%, а среди не получавших медикаментозную профилактику – 22%. Различие недостоверно ($p=0,91$), отношение шансов составляет 0.583 (95% ДИ 0.09-3.763).

Далее, из 24 человек после одномоментной реконструкции по комбинированной методике у трёх (12,5%) выявлено образование капсулярной контрактуры. Из 13 больных, которые получили весь комплекс профилактических мероприятий для предотвращения поздних лучевых повреждений, капсулярная контрактура развилась у одной (8%) больной. Из 11 больных, которым медикаментозная профилактика не проводилась, капсулярная контрактура

развилась у 2 (18%) пациенток. Таким образом, среди включенных в данную подгруппу и получавших медикаментозную профилактику пациенток частота развития осложнения составила 8%, а среди не получавших медикаментозную профилактику – 18%. Различие недостоверно ($p=0,877$), отношение шансов составляет 0.375 (95% ДИ 0.029-4.809).

Наконец, среди 14 человек после отсроченной реконструктивно-пластической операции, выявлен 1 (7%) случай развития осложнений в виде краевого некроза лоскута из 3 больных, которым проводились профилактические мероприятия. Из 11 больных, которым профилактика не проводилась, у 2 (18%) развилось осложнение в виде рубцовой деформации лоскута. Различие недостоверно ($p=0,586$), отношение шансов составляет 2.250 (95% ДИ 0.13-38.813).

Суммарно во всех подгруппах 38 (44%) больным проводилась медикаментозная профилактика, и из них поздние лучевые повреждения были выявлены у 4 (10,5%). Среди 49 (56%) пациенток, которым медикаментозная профилактика не проводилась, выявлено 9 (18%) случаев возникновения осложнений. Таким образом, среди всех включенных в исследование и получавших медикаментозную профилактику пациенток частота развития осложнения составила 10,5%, а среди не получавших медикаментозную профилактику – 18%. Различие недостоверно ($p=0,302$), отношение шансов составляет 0.523 (95% ДИ 0.148-1.850).

Значимых осложнений, потребовавших оперативного лечения, в рамках нашего исследования было выявлено всего 7 (8%). Из всех этих больных только одной (14%) проводилась медикаментозная профилактика осложнений. Различие имеет тенденцию к достоверности ($p=0,083$), отношение шансов составляет 0.194 (95% ДИ 0.022-1.683).

4.7.3. Профилактика поздних лучевых повреждений путём уменьшения дозных нагрузок на органы риска

Первоочередное мероприятие для снижения частоты и выраженности лучевых повреждений со стороны таких органов риска, как сердце и легкие, - тщательное планирование изодозного распределения с максимальной защитой критических органов и строгим соблюдением дозных ограничений на органы риска. Планирование изодозного распределения лечебного плана для больных РМЖ после одномоментной реконструктивно-пластической операции представляет собой определенную сложность, так как меняется геометрия передней грудной стенки. При этом требуется применение большего объема облучения, нежели в случае выполнения только радикальной мастэктомии [103, 128]. Однако это не должно оказывать влияние и изменить онкологические принципы лучевой терапии – привести к недостаточному объёму или суммарной дозе лучевого воздействия на отдельные области, включённые в объёмы СТВ или РТВ из-за желания снизить дозную нагрузку на органы риска и контралатеральную молочную железу, что может привести к развитию локорегионарного рецидива.

Хотелось бы особо рассмотреть ситуацию, когда выполняется билатеральная мастэктомия с одномоментной реконструкцией обеих молочных желез. В данной клинической ситуации существует риск как включения в облучаемый объем контралатеральной реконструированной молочной железы, так и риск увеличения дозной нагрузки на ипсилатеральное легкое. В наше исследование были включены 9 пациенток, которым была выполнена билатеральная РМЭ с одномоментной реконструкцией обеих желез. У 7 (78%) из них была выявлена мутация в гене BRCA1 или BRCA2, у одной из которых был диагностирован синхронный рак обеих молочных желез. У двух (22%) пациенток, у которой не были выявлены мутации в генах BRCA1 и BRCA2, выполнена билатеральная мастэктомия по поводу синхронного рака обеих молочных желез. 7 (78%) пациенткам была выполнена реконструкция синтетическими материалами (экспандер), 1 (11%) – расщеплённым TRAM-лоскутом и 1 (11%) – имплантом и ТД-лоскутом.

У 6 из вышеуказанных 9 пациенток (67%) при планировании изодозного распределения удалось соблюсти все дозные ограничения по органам риска. В трёх (33%) случаях, когда планируемая доза облучения на органы риска превышала известные ограничения, соблюсти нормы дозного распределения стало возможным благодаря удалению жидкости из экспандера. Это привело к уменьшению объёма одной из вновь сформированных молочных желез и тем самым позволяло добиться хорошего дозного распределения в сторону уменьшения дозы на контралатеральную молочную железу и ипсилатеральное лёгкое. Результат представлен в виде клинического примера.

Клинический пример

Пациентка Д., 1982 года рождения. Диагноз: рак правой молочной железы T2N3M0 IIIc стадии. Состояние после 6 курсов неoadъювантной полихимиотерапии, кожесохранный билатеральной мастэктомии с одномоментной реконструкцией экспандером. Пациентке предполагалось проведение адъювантной лучевой терапии на правую половину передней грудной стенки с включением реконструированной молочной железы и все зоны регионарного лимфооттока справа. После предлучевой топометрической подготовки и предварительного расчёта лечебного плана анализ изодозного распределения и гистограммы доза-объём выявил, что облучаемая область включает 5% объёма контралатеральной реконструированной молочной железы, причём данный объём входит в 90% и 95% изодозы (Dmean на данный объём составила 45,5 Гр). Кроме того, дозная нагрузка на правое лёгкое была значительно превышена: V20=43%, Dmean=19,4 Гр (см. Рисунки 51 и 53).



Рисунок 51 – Дозное распределение лечебного плана с двумя наполненными жидкостью экспандерами пациентки Д.. Представлена шкала соответствия цветов различным изодозным кривым– красный цвет соответствует объёму, включенному в 100% изодозу, оранжевый – в 90% изодозу

С целью снижения дозной нагрузки на ипсилатеральное лёгкое и исключения контралатеральной молочной железы из облучаемого объёма было принято решение о коррекции объемов – удалении значительной части жидкостного содержимого из экспандера слева и добавления в экспандер справа. После проведения данной манипуляции были повторно выполнены предлучевая топометрическая подготовка и расчёт лечебного плана (см. Рисунок 52).

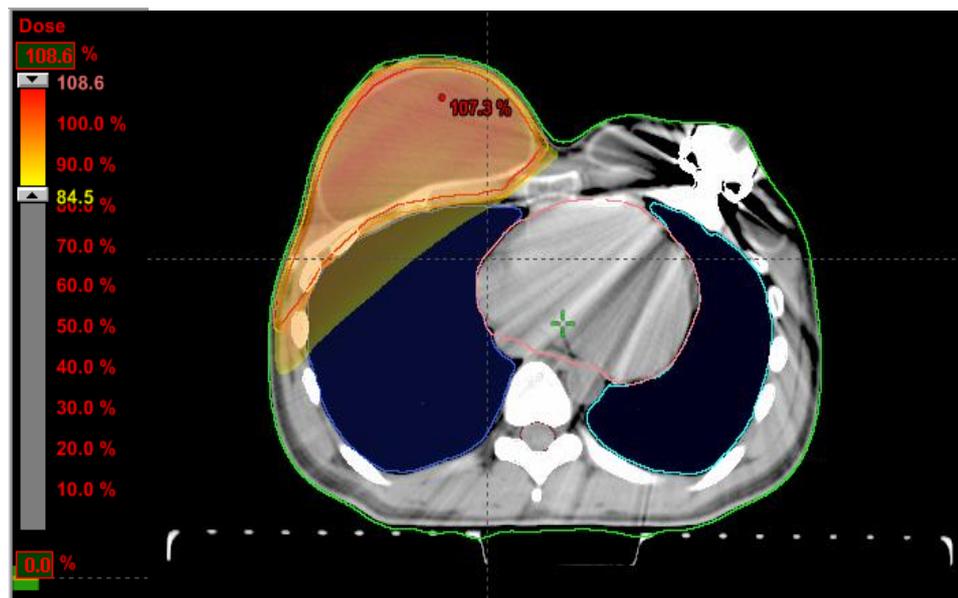


Рисунок 52 – Дозное распределение лечебного плана пациентки Д. после удаления части жидкостного содержимого из экспандера слева. Представлена шкала соответствия цветов

различным изодозным кривым – красный цвет соответствует объёму, включенному в 100% изодозу, оранжевый – в 90% изодозу

На Рисунке 52 видно, что левая реконструированная молочная железа полностью исключена из облучаемого объёма. Анализ гистограммы доза-объём показал, что V20 для обоих лёгких был снижен с 24% до 19%, V20 для ипсилатерального лёгкого – с 43% до 34%, Dmean ипсилатерального лёгкого – с 19,4 до 16,4 Гр, благодаря чему значительно снижен риск развития поздних лучевых осложнений со стороны ипсилатерального правого лёгкого и контралатеральной профилактически удалённой молочной железы. (рисунок 56)

На Рисунке 53 представлено сравнение гистограмм доза-объём лечебного плана, рассчитанного до коррекции объёмов экспандеров, и плана, рассчитанного после проведения коррекции объёмов. Сравнение проводилось только для таких критических структур, как оба лёгких и ипсилатеральное лёгкое.

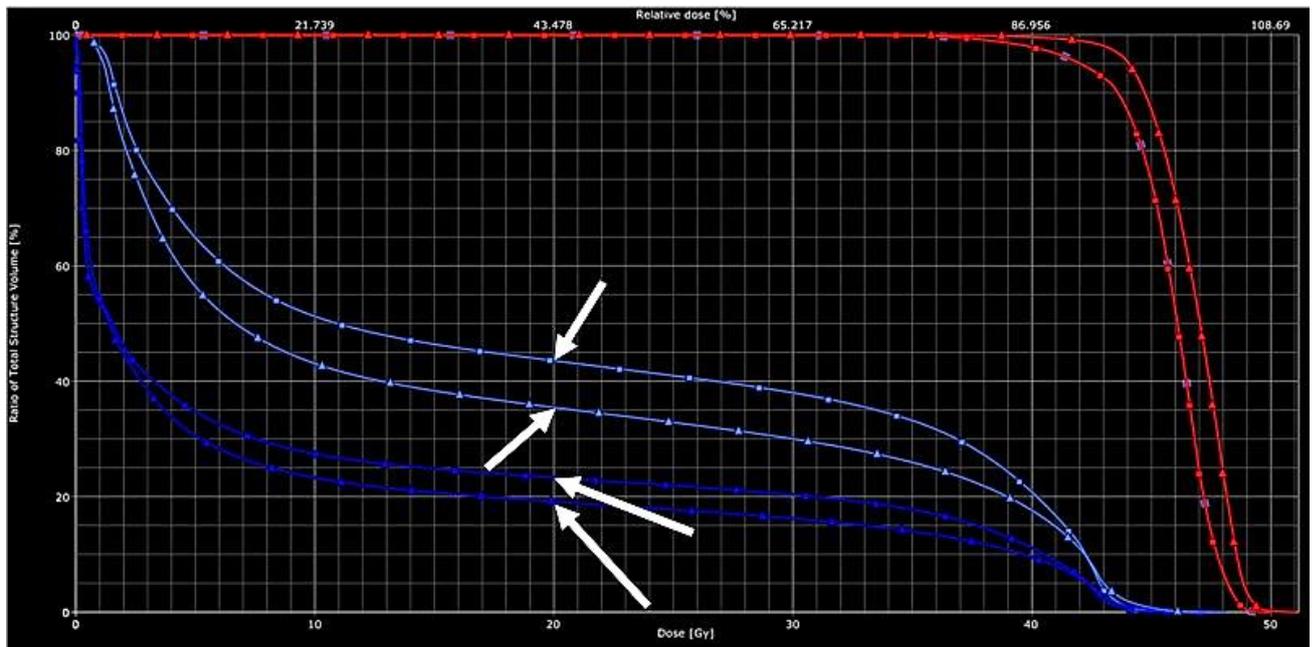


Рисунок 53 – Сравнение гистограмм доза-объём лечебных планов пациентки Д. с двумя наполненными экспандерами и после удаления части жидкостного содержимого из экспандера слева. Линии с квадратами соответствуют лечебному плану при обоих наполненных экспандерах, линии с треугольниками – лечебному плану при удалённой жидкости из левого экспандера. Тёмно-синяя кривая соответствует обоим лёгким, голубая – ипсилатеральному лёгкому. Стрелками отмечены точки на кривых, соответствующие V20

4.8. Субъективная оценка качества жизни

Как уже указывалось ранее, успешная реконструкция молочной железы приводит к улучшению качества жизни путём удовлетворения пациенток собственным внешним видом,

снижению тревожности и предотвращению депрессивных состояний [6, 104, 127]. Для оценки субъективного восприятия собственного качества жизни пациенток после проведенного комплексного лечения нами использовались опросники EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23 (Приложения 5 и 6). Выбор данных опросников обусловлен их простотой для пациентов (официальный перевод на русский язык, наличие цифровой оценочной и вербально-аналоговой шкал) и возможностью оценить различные аспекты функционирования - как физические, так и психологические.

Были опрошены 40 пациенток из основных подгрупп и 40 пациенток из контрольной группы в возрасте до 51 года, так как, согласно данным литературы, принятие решения о проведении реконструктивно-пластической операции более актуален именно для пациенток молодого возраста [104]. Опросники заполнялись по завершению всего комплексного лечения во время контрольного посещения радиолога, назначенного с целью оценки динамики разрешения ранних лучевых повреждений. Пациенткам было предложено ответить на все вопросы, но при их анализе особое внимание уделялось пунктам, касающимся психологического состояния пациентки. В современной литературе, касающейся вопроса психологического здоровья больных раком молочной железы, уделяется особое внимание таким аспектам психологического состояния, как тревожность, депрессивность, снижение самооценки и утрата чувства собственной привлекательности [104, 127], и нами оценивались ответы на вопросы, касающиеся именно указанных аспектов.

Особо хотелось бы отметить, что при личной беседе с пациентками из контрольной группы в качестве причины, по которой им не была выполнена реконструктивно-пластическая операция, указывались личное нежелание (в частности, желание принять решение о выполнении реконструктивно-пластической операции после завершения всего комплексного лечения) или социально-экономические причины (например, высокая, с точки зрения пациентки, стоимость импланта и компрессионного белья, или же необходимость ещё одной госпитализации для выполнения второго этапа реконструкции – замены экспандера на имплант). Пациентки из основных подгрупп при личной беседе отмечали, что основной мотивацией выполнения реконструктивно-пластической операции было желание избежать отсутствия молочной железы («хотела остаться женщиной»); со слов пациенток, информация о возможности одномоментной с радикальной мастэктомией реконструкции их успокоила и снизила тревожность, которую они испытывали в связи с предстоящим хирургическим лечением. Кроме того, пациентки из основных подгрупп были лучше информированы лечащим хирургом о методиках и типах реконструктивно-пластических операций, нежели пациентки из контрольной группы, и 50% опрошенных пациенток сообщили, что приняли окончательное

решение о проведении одномоментной реконструктивно-пластической операции после беседы с лечащим врачом.

При анализе ответов на опросник EORTC QLQ-C30 было выявлено, что при ответе на вопрос №30 «Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?» по семибалльной шкале пациентки в основных группах выбирали оценки в диапазоне 4-6 баллов, в контрольной – 5-6 баллов, в основных группах оценка была достоверно выше ($p=0.0005$). Согласно ответам на вопросы №№21-24, пациентки из контрольной группы чаще отмечали у себя чувство напряженности ($p<0,05$), чувство беспокойства ($p<0,05$), чувство раздражения ($p<0,05$) и чувство подавленности ($p<0,05$), нежели пациентки из основных подгрупп. Важно отметить, что наличие чувства подавленности отметили у себя все опрошенные пациентки из контрольной группы, а чувства напряженности и беспокойства – 75% опрошенных; среди пациенток из основных подгрупп ни одна не отметила у себя чувство подавленности, а чувство напряженности отметило у себя 25% опрошенных.

При анализе ответов на опросник EORTC QLQ-BR23 было выявлено, что пациентки из контрольной группы достоверно чаще отвечали «Слегка» или «Существенно» на вопрос №39 «Ощутили ли Вы себя физически менее привлекательной в результате болезни или лечения?» ($p=0,00001$), на вопрос №40 «Чувствовали ли Вы себя менее женственной в результате болезни или лечения?» ($p=0,023$), на вопрос №42 «Вызывало ли у Вас чувство неудовлетворения Ваше тело?» ($p=0,023$). На вопрос №41 «Было ли Вам трудно смотреть на себя обнаженную?» 75% пациенток как основных подгрупп, так и контрольной группы ответили «Не было», но 25% пациенток из основных подгрупп ответили «Слегка», а 25% пациенток контрольной группы ответили «Очень сильно».

В литературе, посвященной психологическому здоровью больных раком молочной железы, отмечается, что мастэктомия также может привести к снижению собственной сексуальности пациенток и ухудшает их сексуальную жизнь [104, 127]. При анализе ответов на вопрос №44 «Насколько Вы были заинтересованы в сексе?» пациентки из основных подгрупп отвечали «Слегка» достоверно чаще, чем пациентки из контрольных групп ($p=0.00001$), ответ «Существенно» или «Очень сильно» не был выбран ни одной из опрошенных пациенток. На вопрос №45 «Насколько Вы были сексуально активны?» пациентки как основных подгрупп, так и контрольной группы также отвечали «Не было» или «Слегка», и пациентки из основных подгрупп отвечали «Слегка» достоверно чаще ($p<0,05$).

20 пациенток после одномоментной реконструкции были повторно опрошены в срок от 6 до 54 месяцев после завершения лучевого лечения. 18 (90%) пациенткам был выполнен второй этап реконструктивно-пластической операции. Ни у одной из опрошенных пациенток не было

выявлено прогрессирующего основного заболевания. Субъективное качество жизни было оценено по семибалльной шкале опросника EORTC QLQ-C30 в 5-7 баллов (достоверная разница с результатами первого опроса не выявлена, $p=0,17$). Жалобы на возникавшие в период с момента окончания лучевой терапии до настоящего момента болевой синдром, чувство скованности, связанные с реконструкцией молочной железы, предъявили 14 (70%) пациенток, из них 6 сообщили, что на данный момент указанные симптомы у себя не отмечают. Чувство беспокойства или тревоги после завершения комплексного лечения отметили у себя 10 (50%) опрошенных, из них 8 отмечают у себя возникновение этого чувства периодически и 2 - часто. Объективно выявлено 5 случаев (25%) осложнений – как со стороны реконструированной молочной железы (1 случай капсулярной контрактуры, по поводу которой была проведена капсулотомия во время второго этапа реконструктивно-пластической операции (5%) и 1 случай длительного незаживления послеоперационной раны после выполнения второго этапа реконструктивно-пластической операции (5%)), так и такого органа риска, как лёгкие (2 случая лучевого пневмонита I степени по СТСАЕ, 10%), а также один случай лимфостаза верхней конечности после проведения второго этапа реконструктивно-пластической операции (5%). При этом 10 (50%) пациенток сообщили о том, что удовлетворены конечным эстетическим результатом, и 4 (20%) пациентки затруднились оценить косметический эффект в связи с планируемым третьим этапом реконструкции (восстановление сосково-ареолярного комплекса) или из-за небольшого промежутка времени, прошедшего с момента выполнения второго этапа. 12 (60%) пациенток согласились с высказыванием, что удовлетворены своим выбором срока и типа реконструкции.

Таким образом, среди включенных в исследование пациенток больные после одномоментной реконструкции молочной железы субъективно оценивали собственное качество жизни достоверно выше, чем больные после радикальной мастэктомии, что позволяет заключить, что выполненная реконструктивно-пластическая операция улучшает самовосприятие и снижает тревожность, причём благоприятный психологический эффект сохраняется в течение длительного времени.

Выполнение реконструктивно-пластической операции оказывает благотворное психологическое воздействие на больных раком молочной железы, которым в силу клинических особенностей заболевания показано выполнение хирургического вмешательства в объёме радикальной мастэктомии, что подтверждено результатом проведенного среди включенных в исследование пациенток анкетирования. Однако возникновение осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы, особенно требующих повторного хирургического вмешательства, способно привести к снижению качества жизни, поэтому необходимо проведение профилактических мер на всех этапах комплексного лечения.

Частота повреждений кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы после комплексного лечения больных раком молочной железы, включающего этап реконструктивно-пластической операции, невысока – только у 13 (15%) пациенток развились поздние лучевые повреждения со стороны кожи и мягких тканей облучаемой области, что не превышает частоту повреждений после комплексного лечения больных раком молочной железы, которым проводилась реконструктивно-пластическая операция, описываемую в современной литературе [19, 24, 33, 65]. При этом значимых осложнений, потребовавших оперативного лечения, в рамках нашего исследования было выявлено всего 7 (8%), что также ниже частоты таковых в современной литературе [17, 64]. В нашем исследовании прослеживается тенденция к достоверности различий в частоте возникновения значимых осложнений в зависимости от проведения комплексных мер профилактики ($p=0,083$), так как из вышеуказанных 7 пациенток у 6 не проводилась ни медикаментозная профилактика, ни лазеротерапия.

В целом, в рамках данной работы выявлено относительно небольшое количество поздних лучевых повреждений, особенно значительной степени, что может быть связано как с совершенствованием технологий и методик проведения лучевого лечения, так и с тщательным 3D и 4D конформным планированием, и с проведением комплекса профилактических мероприятий, описанного ранее.

Таким образом, одним из возможных путей снижения частоты развития осложнений, особенно значимых, является применение собственных тканей в самостоятельном или комбинированном варианте для реконструктивно-пластической операции и применение всего комплекса профилактических мероприятий во время и после окончания лучевого этапа комплексного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний в Российской Федерации, составляя 21,1% в структуре заболеваемости женского населения и 11,5% от общего контингента больных злокачественными новообразованиями на 2017 год. Частота данного заболевания в Российской Федерации на 2017 год составила 456,6 на 100 тысяч населения [10].

На 2017 год в 21,6 % случаях заболевание диагностировалось уже на III стадии, что ограничивает возможность проведения органосберегающей операции [10]. Кроме того, в ряде клинических ситуаций и у больных с ранними стадиями рака молочной железы также требуется хирургическое вмешательство в объёме радикальной мастэктомии

Во многих случаях проведение мастэктомии ухудшает психологическое состояние больных, что может быть связано с «женским» подходом к болезни, при котором у пациентки возникает беспокойство не только об угрозе жизни, но и о её качестве – о собственном внешнем виде, социальной жизни, сексуальности и самооценке. Таким образом, выполнение радикальной мастэктомии впоследствии может привести к развитию тревожного состояния и депрессии. Одним из вариантов психосоциальной реабилитации может послужить проведение реконструктивно-пластической операции. В существующей литературе убедительно доказано, что успешная реконструкция молочной железы приводит к улучшению качества жизни путём удовлетворения пациенток собственным внешним видом, более быстрого принятия контура собственного тела, и в конечном итоге - к функциональному и психосоциальному благополучию [6, 127].

По срокам выполнения выделяют одномоментную, выполняемую вместе с радикальной мастэктомией, и отсроченную, выполняемую после выполнения радикальной мастэктомии и завершения всего комплексного лечения, реконструкцию. На данный момент до 70% всех выполняемых реконструктивных операций – одномоментные. В зависимости от применяемого материала для реконструкции выделяют реконструкцию синтетическими материалами (экспандером или имплантом) и лоскутом собственных тканей (TRAM-лоскут, TD-лоскут).

Значительная часть пациенток, которым планируется реконструктивно-пластическая операция, нуждается в проведении адъювантного лечения (химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия). Многочисленные исследования убедительно показывают, что адъювантное лучевое лечение снижает частоту локорегионарных рецидивов и возникновения отдалённых метастазов, повышает общую и безрецидивную выживаемость. Хотя в международных клинических руководствах определена его целесообразность, дозы лучевого воздействия и облучаемые объёмы [85], всё же различные аспекты использования радиотерапии неоднозначно оцениваются онкологами различных специальностей.

В случае проведённой одномоментной реконструкции или планируемой по завершению комплексного лечения отсроченной реконструкции у специалистов, занимающихся проведением лучевой терапии, появляется ряд серьёзных вопросов. Например, после проведения одномоментной реконструктивной операции – особенно это касается реконструкции экспандером – меняется геометрия грудной стенки, что создаёт сложности при планировании лучевой терапии и требует применения большего объёма лучевого воздействия, нежели в случае выполнения только радикальной мастэктомии [103, 128]. Помимо этого, существует риск подведения недостаточной суммарной очаговой дозы к отдельным областям из-за желания снизить дозную нагрузку на такие органы риска, как ипсилатеральное лёгкое и контралатеральная молочная железа, что может привести к развитию локорегионарного рецидива.

Кроме того, существует риск развития ранних и особенно поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей, которые в конечном итоге приводят к неудовлетворительному косметическому эффекту и необходимости повторной операции [19]. Указанные осложнения могут быть следствием других компонентов комплексного лечения – самого хирургического вмешательства и проведённой химиотерапии, но лучевая терапия также может увеличить их частоту [63, 79, 108]. Вопрос о выборе типа реконструкции и проведения одномоментной или отсроченной реконструктивной операции в случае, когда пациентке требуется лучевая терапия, остаётся до настоящего времени сложным и узловым вопросом в дискуссии между пожеланиями пациентки и мнением онкологов-хирургов и радиотерапевтов [103, 128].

Помимо повышения качества хирургического и лучевого этапов комплексного лечения больных раком молочной железы, для снижения частоты осложнений и улучшения косметического эффекта возможно применение медикаментозной и немедикаментозной профилактики лучевых повреждений. На данный момент нет единых рекомендаций по сопроводительной терапии для профилактики и лечения как ранних, так и поздних лучевых повреждений в зонах предполагаемой или уже выполненной реконструктивно-пластической операции; все суммированные нами данные литературы носят достаточно низкий уровень достоверности [29, 106, 115].

Цель нашего исследования – улучшить качество жизни больных раком молочной железы с сохранением высокой противоопухолевой эффективности и уменьшить вероятность возникновения осложнений путём рационального применения современных методик лучевой терапии, определения последовательности применения лучевого и хирургического реконструктивно-пластического этапов комплексного лечения, разработки средств и методов профилактики осложнений.

Эта цель достигается решением следующих задач:

1. Разработать рациональную методику планирования и проведения конформной лучевой терапии больных раком молочной железы при различной последовательности лучевого и хирургического этапов комплексного лечения и различных вариантах реконструктивных операций.
2. Оценить онкологические результаты лечения больных раком молочной железы после проведенного комплексного лечения.
3. Выявить и сравнить частоту и выраженность ранних и поздних побочных эффектов после различных вариантов последовательности проведения лучевой терапии и реконструктивно-пластической операции, а также разных её типов.
4. Выработать рациональную последовательность проведения лучевого и хирургического этапов лечения в зависимости от варианта реконструкции молочной железы.
5. Разработать меры профилактики ранних и поздних лучевых повреждений у больных раком молочной железы при проведении реконструктивно-пластических операций.

Материалы и методы

В исследование было включено 137 больных раком молочной железы I-III стадий, получивших комплексное лечение, включавшее радикальную мастэктомию, химиотерапию и/или гормонотерапию и лучевую терапию.

В основные подгруппы были выделены больные, которым была проведена реконструктивно-пластическая операция в одномоментном или отсроченном варианте. Преобладали больные, которым была выполнена одномоментная реконструктивно-пластическая операция, всего 73 (84%), которые в зависимости от типа были разделены на три подгруппы: реконструкция собственными тканями (17 человек, 19,5%), реконструкция синтетическими материалами (32 человека, 37%), комбинированная методика, при которой для реконструкции молочной железы использовался имплант и торакодорсальный лоскут (24 человека, 27,5%). В группу отсроченной реконструктивно-пластической операции было включено 14 человек (16%), которым до проведения реконструктивно-пластической операции проводилась лучевая терапия. Преобладали молодые больные – в возрасте до 40 лет [45 человек, 52%]. В исследование были включены больные преимущественно IIIA-C стадий – 59 (68%).

У 46 (53%) пациенток была правосторонняя локализация заболевания, у 41 (47%) – левосторонняя. В 35 случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах (39%), в 9 (10%) – во внутренних и в 24 (28%) – в центральных. Размер первичной опухоли варьировался

от 1 до 9 см, медиана 2 см. У 19 (22%) пациенток при первичной маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты.

Наиболее часто встречающимся в нашем исследовании гистологическим типом опухоли был инвазивный рак неспецифического типа [62 (71%) пациентки], молекулярным подтипом – люминальный тип В [31 (36%) пациентка]. Преобладали больные раком молочной железы 2 степени злокачественности (44 человека – 51%). Значительная часть больных – 29 (33%) – имела признаки лимфоваскулярной инвазии и периневрального роста опухоли.

Практически все [80 (92%) пациентки] включённые в исследование пациентки получили комплексное лечение по поводу рака молочной железы, включавшее хирургический, химиотерапевтический и лучевой этапы, а 7 (8%) пациенток получали гормонотерапию, помимо хирургического и лучевого этапа.

У 38 (44%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический. У 39 (45%) была выполнена кожесохранный радикальная мастэктомия, 48 (55%) – простая мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц.

44 (51%) пациенткам проводилась неoadъювантная химиотерапия. В 40 (87%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был отмечен лечебный патоморфоз, из них в 17 (39%) случаях – IV степени. Адъювантная химиотерапия проводилась 36 (41%) пациенткам. Таргетную терапию трастузумабом проводили 15 (17%) пациенткам. Только гормонотерапия проводилась 3 (4%) пациенткам в неoadъювантном режиме, а 8 (9%) – в адъювантном.

В качестве контрольной группы в исследование было включено 50 больных раком молочной железы ПА-ПС стадий, получивших комплексное лечение, включавшее следующие этапы: радикальную мастэктомию, лучевую терапию, химиотерапию и, при необходимости, гормонотерапию. Преобладали молодые больные - в группу было включено 25 больных в возрасте до 40 лет (50%). В группу были включены больные преимущественно IIIA-C стадий – 39 (78%).

У 17 (34%) пациенток была правосторонняя локализация заболевания, у 33 (66%) – левосторонняя. В 21 случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах (42%), в 9 (18%) – во внутренних и в 14 (28%) – в центральных. Размер первичной опухоли варьировался от 0,7 до 12 см, медиана 3,8 см. У 8 (16%) пациенток при первичной маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты.

Наиболее часто встречающимся в нашем исследовании гистологическим типом опухоли был инвазивный рак неспецифического типа [38 пациенток, 76%], молекулярным подтипом – люминальный тип В [21 пациентка, 42%].

У 3 (6%) пациенток была выявлена мутация в генах BRCA1 или BRCA2, и у 3 (6%) – мутация в гене CHEK2. У одной (2%) пациентки были выявлены мутации и в гене BRCA1, и в гене CHEK2.

Практически все [49 (98%) пациенток] включённые в исследование пациентки прошли все этапы комплексного лечения по поводу рака молочной железы, включавший хирургический, химиотерапевтический и лучевой этапы. Только 1 (2,5%) пациентке не проводилась химиотерапия - помимо хирургического и лучевого этапа, она получала гормонотерапию.

У 15 (30%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический. Всем включенным в группу пациенткам выполнялась радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, 2 (6%) – с миопластикой.

31 (62%) пациенткам проводилась неoadъювантная химиотерапия. В 27 (82%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был описан лечебный патоморфоз, из них в 7 (21%) случаях – IV степени. Адъювантная химиотерапия проводилась 16 (30%) пациенткам. Двум (6%) пациенткам химиотерапия проводилась как неoadъювантно, так и адъювантно. Гормонотерапия в неoadъювантном режиме проводилась 2 (6%) пациенткам. 13 (26%) пациенткам были назначены введения трастузумаба.

Всем пациенткам, которые получали лучевое лечение в отделении радиологическом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проводилась 3D конформная лучевая терапия по методике 3D CRT на линейном ускорителе фотонами эмиссией 6 и 18 МэВ. В облучаемую область входила ипсилатеральная половина передней грудной стенки, реконструированная молочная железа (у пациенток из групп с одномоментной реконструктивно-пластической операцией), зона регионарного лимфооттока (при наличии гистологически верифицированных поражённых регионарных лимфоузлов) и ипсилатеральные парастеральные лимфатические узлы. Предлучевая подготовка проводилась на компьютерном томографе с шагом 2,5 – 5 мм с использованием фиксирующих приспособлений (позиборд и подколенник). У пациенток с левосторонней локализацией опухоли, начиная с 2013 года, предлучевая подготовка и лечение проводились на задержке дыхания под контролем системы RPM Respiratory Gating, с целью снижения дозной нагрузки на такие органы риска, как сердце и лёгкие.

Разовая доза составляла 2 Гр, суммарная доза на переднюю грудную стенку и, в случае проведенной одномоментно реконструктивно-пластической операции, реконструированную молочную железу и зону регионарного лимфооттока составляла 46-50 Гр. Парастеральные лимфоузлы были включены в 85%-90% изодозу.

В радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была разработана и внедрена методика комбинированной медикаментозной и немедикаментозной профилактики поздних осложнений со стороны реконструированной молочной железы, подразумевающая применение низкоэнергетической лазеротерапии непрерывным красным (с длиной волны 650 нм) когерентным излучением мощностью 20 мВт сканирующим методом на облучаемые области ежедневно в течение всего курса лучевого лечения, приём витамина Е в дозе 40 мг дважды в день во время лучевого лечения, и по завершению его приём витамина Е в дозе 40 мг дважды в день в комбинации с пентоксифиллином в дозе 400 мг дважды в день. Также после завершения лучевого лечения больным рекомендовали продолжить мазевую обработку кожи до полного стихания ранних лучевых повреждений; после этого назначался курс аппликаций растворами димексида с нарастающей концентрацией (10%, 20%, 30% и 40%) на 1 месяц с целью усиления кровообращения в облучаемой области. В растворы добавлялись 2 мл дексаметазона с противовоспалительной целью и 5 мл актовегина как стимулятора регенерации тканей, обладающего антиоксидантным, ангиопротекторным и регенеративным действием.

Непосредственные результаты проведенного комплексного лечения больных раком молочной железы в основных и контрольной группе

В основных подгруппах лучевую терапию как этап комплексного лечения, которое проводилось с 2004 года по октябрь 2017 года, закончили 87 больных в I-III стадиях. Период наблюдения за больными составил от 12 до 194 месяцев, медиана 35 месяцев. За весь срок наблюдения 4 (5%) пациентки умерли от прогрессирования основного заболевания. У 2 (2%) пациенток выявлен локальный рецидив, и, таким образом, показатель локального контроля составил 98%. Метастазы в лёгкие, кости, печень, головной мозг и нерегионарные лимфатические узлы за время наблюдения выявлены у 20 (23%) больных. У двух пациенток с II и III стадиями заболевания был выявлен рак второй молочной железы через 30 месяцев и 41 месяц со дня начала лечения, соответственно. На момент завершения исследования обе пациентки живы, прогрессирование заболевания выявлено лишь у одной из них.

Из 87 больных три года и более прослежены 38 (44%). Показатели 1-х, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 99%, 97% и 95% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания составили 93%, 93% и 92% соответственно.

В контрольной группе лучевую терапию как этап комплексного лечения, которое проводилось с января 2015 года по февраль 2018 года, закончили 50 больных в II-III стадиях заболевания. Период наблюдения за больными составил от 14 до 60 месяцев, медиана 34

месяца. На момент завершения исследования 1 (2%) пациентка в данной группе умерла. За период наблюдения после проведенного комплексного лечения ни у одной из пациенток не было выявлено локального или регионарного рецидива, таким образом, показатель локального контроля составил 100%. Метастазы в кости, лёгкие и головной мозг и за время наблюдения выявлены у 8 (16%) больных в срок от 9 до 40 месяцев. Разницы в частоте прогрессирования заболевания в виде появления отдаленных метастазов и в общей выживаемости между пациентками из основных подгрупп и пациентками из контрольной подгруппы выявлено не было ($p=0,38$ и $p=0,65$ соответственно).

Из 50 больных три года и более прослежены 25 (50%). Показатели 1-х, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 100% и 96% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания составили 98%, 93% и 80% соответственно.

Ранние и поздние лучевые повреждения

Ранние лучевые повреждения кожи облучаемой области во всех основных группах больных на момент окончания лечения отмечались у 79 (91%) пациенток, представляли собой сухую эритему и, таким образом, могут быть классифицированы как ранние лучевые повреждения I степени по СТСАЕ. В контрольной группе у всех 50 включенных пациенток возникла сухая эритема кожи облучаемой области, что может быть классифицировано как ранние лучевые повреждения I степени по СТСАЕ. У 1 (3%) пациентки в течение курса лучевого лечения на фоне сухой эритемы появились участки мацерации, что может быть классифицировано как раннее лучевое повреждение кожи II степени по СТСАЕ. Через один месяц после окончания лучевого лечения у всех больных явления сухой эритемы кожи облучаемой области полностью регрессировали. Разница в частоте возникновения ранних лучевых повреждений со стороны кожи между основными группами и контрольной группой достоверна ($p=0,02$), что может быть связано с тем, что лазеротерапия пациенткам из контрольной группы не проводилась.

В контрольной группе ранние лучевые повреждения со стороны слизистой оболочки глотки облучаемой области на момент окончания лечения отмечены у 2 (6%) пациенток. Лучевые повреждения выявлялись на СОД 18 Гр и 24 Гр, пациентки предъявляли жалобы на боли в горле при глотании. Таким образом, у всех больных явления ранних лучевых повреждений со стороны слизистой оболочки глотки соответствовали I степени; ни в одном случае не было отмечено повреждений большей степени. Разница в частоте возникновения ранних лучевых повреждений со стороны слизистой оболочки глотки между основными группами и контрольной группой недостоверна ($p=0,2$).

Лучевые повреждения лёгких в виде пульмонита I и II степени возникли у 8 (9%) больных из основных подгрупп в срок от 2 до 8 месяцев после завершения лучевого лечения. У трёх из этих пациенток развился клинически значимый пульмонит, у большинства - остальных 5 - развился бессимптомный пульмонит, выявленный при контрольной рентгенографии органов грудной клетки. В контрольной группе повреждения лёгких I степени в контрольной группе больных из 50 человек были отмечены у 6 (12%) больных. Ни у одной из них не развился клинически значимый пульмонит II степени с выраженной симптоматикой. Достоверной разницы в частоте возникновения пульмонитов между основными подгруппами и контрольной группой не выявлено ($p=0,37$).

В случае проведения реконструктивно-пластической операции важен не только онкологический эффект, но и косметический как фактор улучшения качества жизни больной. Осложнения, возникающие вследствие проведения всех этапов комплексного лечения, могут не только ухудшить косметический эффект, но и потребовать повторной операции. В нашем исследовании общая частота осложнений со стороны кожи и мягких тканей облучаемой области невысока - 13 (15%) среди всех больных основных подгрупп. Из них осложнений значительной степени, потребовавших повторного хирургического вмешательства, было выявлено всего 4 (29%) среди пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструктивно-пластическая операция, и 3 (21%) среди пациенток, которым реконструктивно-пластическая операция была выполнена в отсроченном варианте. Общая частота лучевых повреждений III-IV степени составила 8%, что ниже таковой, описываемой в современной литературе [47, 131].

Среди пациенток, которым была проведена реконструкция синтетическими материалами – в самостоятельном варианте или же в комбинации с собственными тканями, было выявлено 9 (14,5%) случаев капсулярной контрактуры. В основном была диагностирована капсулярная контрактура I степени по Беккеру (6%). Капсулярная контрактура II степени была выявлена у 1 (2%) пациентки, III степени – у 3 (5%), IV степени – у 1 (2%). Таким образом, частота развития капсулярной контрактуры разных степеней в нашем исследовании ниже, чем в исследованиях других авторов [47, 96, 129, 131].

Наибольшая частота поздних осложнений была выявлена в группе одномоментной реконструкции синтетическими материалами – 6 (19%) случаев капсулярной контрактуры, из которых 2 (33%) представляли капсулярную контрактуру значительной, III степени. В подгруппе одномоментной комбинированной реконструкции было выявлено 3 (12,5%) случая капсулярной контрактуры – I, III и IV степени. Наименьшее число осложнений было выявлено в подгруппе одномоментной реконструкции собственными тканями – всего 1 (6%) случай

умеренного фиброза пересаженного лоскута. В подгруппе отсроченной реконструкции осложнения возникли у 3 (21%) в срок от 1 до 7 месяцев после выполнения реконструктивно-пластических операций.

В контрольной группе лучевые повреждения кожи и мягких тканей передней грудной стенки в виде фиброза были выявлены у 2 (6%) во время физикального осмотра хирургом в рамках контрольного обследования. Различие в частоте возникновения поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки в виде фиброза между основными группами и контрольной группой имеет тенденцию к достоверности ($p=0,052$).

Хотелось бы особо отметить, что, несмотря на большую частоту развития фибротических осложнений со стороны кожи и мягких тканей облучаемых областей после выполнения реконструктивно-пластической операции, больные раком молочной железы, особенно молодого возраста, стремятся к выполнению реконструкции молочной железы в одномоментном или же в отсроченном варианте. Данная тенденция может быть объяснена более высоко оцениваемым субъективно качеством жизни и самоощущением у этих пациенток, даже в случае развития осложнений, что подтверждается результатами анкетирования. В рамках нашего исследования были опрошены больные основных и контрольной подгрупп молодого возраста (до 51 года включительно). Анализ заполненных анкет позволил выявить достоверно более высокую субъективную оценку качества жизни ($p=0,0005$), меньшую частоту тревожных состояний ($p<0,05$) и большую удовлетворенность собственным внешним видом ($p=0,00001$).

Лучевая терапия является одним из значимых факторов возникновения осложнений, в связи с чем планирование и проведение лучевой терапии требует повышенного внимания у этой категории больных. Планирование изодозного распределения лечебного плана для больных РМЖ после одномоментной реконструктивно-пластической операции представляет собой особую сложность, так как меняется геометрия передней грудной стенки, требуется включение большего объема тканей в облучаемую область, и возникает риск превышения толерантных доз на расположенные вблизи здоровые ткани и органы риска – сердце и лёгкие. При этом необходимо сохранить достаточный объём и суммарную дозу лучевого воздействия на отдельные области, включённые в объёмы СТВ или РТВ, чтобы не скомпрометировать противоопухолевую эффективность проводимой лучевой терапии. Именно поэтому лучевой этап комплексного лечения требует, во-первых, грамотного планирования и проведения радиотерапии с применением современных технологий, а также активной профилактики лучевых повреждений, особенно поздних.

В нашем исследовании применялась как немедикаментозная, так и медикаментозная профилактика лучевых повреждений. Немедикаментозная профилактика представляла собой лазеротерапию непрерывным красным (с длиной волны 650 нм) когерентным излучением с длительностью воздействия на каждую зону (аксиллярная область, молочная железа, шейно-надключичная область, шейно-лопаточная область) составляла 2 минуты. Данный вид профилактики проводился 31 (36%) пациентке. Из 31 пациентки, получавшей лазеротерапию, поздние лучевые повреждения развились у 5 (16%), а из 56 не получавших лазеротерапию – у 9 (16%). Различие недостоверно ($p=0,908$), отношение шансов составило 1.004, 95% ДИ 0.304-3.313. Однако лазеротерапия показала себя эффективным профилактическим средством для предотвращения ранних лучевых повреждений – различие в величинах СОД, на которых возникала лучевая эритема, между пациентками, получавшими лазеротерапию и не получавшими её, достоверно ($p=0,003$). Так как в современной литературе патогенетические процессы, приводящие к возникновению лучевой эритемы, рассматриваются как предтеча появления лучевого фиброза, нам видится важным применение лазеротерапии как элемента комплексного подхода к профилактике лучевых повреждений.

Медикаментозная профилактика заключалась в приёме витамина Е в дозе 40 мг дважды в день в течение всего курса лучевого лечения, а по завершению его – комбинации витамина Е в дозе 40 мг дважды в день и пентоксифиллина в дозе 400 мг также дважды в день. Суммарно во всех подгруппах 38 (44%) больным проводилась медикаментозная профилактика, и из них поздние лучевые повреждения были выявлены у 4 (10,5%). Среди 49 (56%) пациенток, которым медикаментозная профилактика не проводилась, выявлено 9 (18%) случаев возникновения осложнений. Таким образом, среди всех включенных в исследование и получавших медикаментозную профилактику пациенток частота развития осложнения составила 10,5%, а среди не получавших медикаментозную профилактику – 18%. Различие недостоверно ($p=0,302$), отношение шансов составляет 0.523 (95% ДИ 0.148-1.850).

Значимых осложнений, потребовавших оперативного лечения, в рамках нашего исследования было выявлено всего 7 (8%). Из всех этих больных только одной (14%) проводилась медикаментозная профилактика осложнений. Различие имеет тенденцию к достоверности ($p=0,083$), отношение шансов составляет 0.194 (95% ДИ 0.022-1.683).

Современные методы лечения больных раком молочной железы позволяют проводить комплексное лечение с высокими показателями длительной общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания. Для достижения значительных онкологических результатов требуется взаимосогласованная тактика хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта,

и строгое следование научно обоснованным рекомендациям по комплексному лечению больных с учётом стадии заболевания, гистологического типа опухоли и других факторов прогноза.

Абсолютное большинство включённых в наше исследование пациенток были молодого возраста – именно для этого контингента проведение реконструктивно-пластической операции, особенно одномоментно, наиболее актуально. Кроме того, у 59 (68%) пациенток из основных подгрупп и у 39 (78%) человек из контрольной группы заболевание было диагностировано на III стадии, что значительно ограничило возможность проведения органосберегающего лечения.

Больным местнораспространённым раком молочной железы возможно проведение реконструктивно-пластической операции как в одномоментном, так и в отсроченном варианте, после завершения всего комплексного лечения. Выполнение отсроченной реконструктивно-пластической операции позволяет провести комплексное лечение в полном объёме, что особенно важно для больных с местнораспространённым процессом, и длительное время проводить наблюдение за пациенткой, а реконструкцию провести по достижению стойкой ремиссии основного заболевания. Однако выполнение отсроченной реконструктивно-пластической операции имеет и ряд недостатков. Так, наличие длительного многомесячного временного промежутка между радикальной мастэктомией и реконструкцией молочной железы нивелирует возможность психосоциальной реабилитации пациентки. Кроме того, в случае отсроченной реконструкции сужается выбор возможного типа реконструкции, требуется тщательная подготовка мягких тканей передней грудной стенки, трофика которых нарушена проведенными РМЭ и лучевой терапией, для выполнения сложной реконструктивно-пластической операции с целью предотвращения развития осложнений в ранний и поздний послеоперационные периоды.

Больным же ранними стадиями рака молочной железы с более благоприятным прогнозом можно выполнить кожесохранную мастэктомию с реконструкцией только имплантом или же в комбинации импланта с торакодорсальным лоскутом, что улучшает эстетический эффект и может снижать частоту осложнений.

Отдельно стоит выделить больных с мутациями в гене BRCA1, или BRCA2. Согласно современным представлениям, данной когорте больных показано профилактическое удаление контралатеральной молочной железы. Соответственно, в случае желания пациентки выполнить одномоментную реконструкцию обеих молочных желёз планирование лучевого лечения может быть значительно затруднено в связи с риском облучения профилактически удалённой и реконструированной молочной железы или же значительной части ипсилатерального лёгкого. В свете этого рациональным видится реконструкция обеих молочных желёз или только

профилактически удалённой молочной железы экспандером, так как у части больных, особенно со значительным объёмом молочных желёз, возникает необходимость эвакуировать из него жидкость, сделав контур более гладким, не выступающим над поверхностью передней грудной стенки, что позволяет исключить профилактически удалённую молочную железу из облучаемой области, особенно в зонах высоких доз.

В рамках нашего исследования наименьшая частота осложнений наблюдалась в группе одномоментной реконструкции собственными тканями. Однако применение лоскута собственных тканей ограничено в первую очередь физиологическими особенностями пациентки, а именно возможностью забора донорского лоскута достаточного объёма для оптимальной с эстетической точки зрения реконструкции. В случае невозможности забора лоскута нужного объёма или нежелании пациентки следует рассматривать комбинированную реконструктивно-пластическую операцию или же реконструкцию с применением синтетических материалов.

При выборе срока и типа реконструктивно-пластической операции важно помнить, что сама по себе реконструктивно-пластическая операция не ухудшает результаты проведенного комплексного лечения, но при лечении больных раком молочной железы следует в первую очередь руководствоваться онкологическими принципами и строго их соблюдать в полном объёме на каждом этапе лечения. Помимо этого, необходимо назначение грамотной сопроводительной терапии с целью снижения токсичности проводимого лечения, снижения частоты осложнений, и, в конечном итоге, сохранения эстетического результата реконструктивно-пластической операции.

Таким образом, для достижения высоких онкологических и эстетических результатов у больных раком молочной железы, получающих комплексное лечение, включающее реконструктивно-пластическую операцию, лучевую терапию, химиотерапию и\или гормонотерапию, целесообразно при выборе срока и типа реконструктивно-пластической операции учитывать такие факторы прогноза, как возраст пациентки, стадия заболевания, гистологический и молекулярный подтип, наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK. В случае наличия значительного количества неблагоприятных прогностических факторов стоит рассмотреть реконструктивно-пластическую операцию в отсроченном варианте с целью установления стойкой ремиссии у пациентки. Напротив, при благоприятном прогнозе и ранней стадии заболевания, когда существует возможность провести кожесохрannую мастэктомию, предпочтительна одномоментная реконструкция молочной железы с целью обеспечения качества жизни путём оказания благоприятного психоэмоционального эффекта.

Для профилактики развития поздних осложнений комплексного лечения целесообразно назначать комплекс профилактических мероприятий, включающий в себя низкоэнергетическую лазеротерапию и приём витамина Е с первого дня проведения лазеротерапии, и по завершению лучевого лечения – приём витамина Е в комбинации с пентоксифиллином, и далее - курс аппликаций растворами димексида с нарастающей концентрацией (10%, 20%, 30% и 40%) с 2 мл дексаметазона с противовоспалительной целью и 5 мл актовегина сроком на 1 месяц. Данная терапия направлена на различные этапы патогенетического развития поздних осложнений, в частности, лучевых реакций, такие, как локальное воспаление, необратимое повреждение ДНК клеток, в том числе благодаря образованию свободных радикалов, нарушение микроциркуляции.

Отдельные компоненты предлагаемого комплекса профилактических мероприятий могут иметь большее значение в зависимости от выбранного типа реконструкции. Так, противовоспалительный компонент важен в случае, когда для реконструкции молочной железы применяется экспандер или имплант, так как образование капсулярной контрактуры, согласно современным представлениям, происходит под воздействием многочисленных факторов, оказывающих влияние на процесс воспаления в тканях около импланта. Восстановление микроциркуляции же приобретает особое значение, во-первых, при использовании донорского лоскута самостоятельно или же в комбинации с имплантом для предотвращения некроза его, и, во-вторых, при отсроченной реконструктивно-пластической операции с целью подготовки уже облучённой передней грудной стенки к повторному хирургическому вмешательству. Сочетание разнонаправленных как медикаментозных, так и немедикаментозных средств профилактики и лечения лучевых повреждений позволяет значительно снизить их частоту и таким образом сохранить эстетический эффект и оптимальное качество жизни больных раком молочной железы.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение реконструктивно-пластической операции не ухудшает онкологические результаты проводимого комплексного лечения: не выявлено достоверной разницы в показателях трёхлетней общей выживаемости (95% и 96%, $p=0,65$) и безрецидивной выживаемости (92% и 80%, $p=0,38$) между пациентками из основных подгрупп и пациентками из контрольной группы.

2. Не выявлено достоверной разницы в показателях общей выживаемости ($p=0,556$) и частоте повреждений со стороны кожи и мягких тканей ($p=0,476$) между пациентками, которым была выполнена одномоментная и отсроченная реконструктивно-пластическая операция, что позволяет заключить, что оба подхода равноценны с онкологической и эстетической точек зрения.

3. Не установлено достоверных различий в частоте поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы среди пациенток основной и контрольной групп (15% и 6%, $p=0,052$) и в зависимости от типа реконструктивно-пластической операции ($p=0,221$).

4. Получено достоверное снижение частоты ранних лучевых повреждений кожи ($p=0,003$) и тенденция к снижению частоты поздних лучевых повреждений III-IV степени со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы в результате применения разработанной комплексной профилактики ($p=0,083$).

5. Субъективная оценка качества жизни достоверно выше у тех больных, которым была выполнена реконструктивно-пластическая операция ($p=0,0005$).

6. Проведение лучевого лечения на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений позволило снизить дозную нагрузку на лёгкие за счёт увеличения объёма обоих лёгких ($p=0,009$) и снижения параметров V20 и Dmean ($p=0,01$), и на сердце – за счёт снижения значения параметров V25 и Dmean ($p=0,048$ и $p=0,04$).

7. Не получено достоверных различий в значениях параметров V25 и Dmean сердца ($p=0,226$ и $p=0,286$, соответственно) и частоте поздних лучевых повреждений лёгких ($p=0,37$) между основной и контрольной группами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение лучевой терапии больным раком молочной железы должно производиться, исходя из стадии заболевания и клинико-морфологических характеристик опухоли согласно российским и зарубежным клиническим руководствам. Выполненная одномоментно реконструктивно-пластическая операция вне зависимости от типа её или же планируемая реконструктивно-пластическая операция не является противопоказанием к проведению лучевой терапии в должном объёме.

2. У больных местнораспространённым раком молочной железы в облучаемый объём должна быть включена вся ипсилатеральная пекторальная область с реконструированной молочной железой и зоны регионарного лимфооттока. Разовая очаговая доза составляет 2 Гр, суммарная очаговая доза – 50 Гр. Предпочтительно проведение лучевой терапии с применением современных технологий лучевого лечения, основанных на объёмном планировании, а в случае левосторонней локализации - под контролем дыхательных движений с целью снижения дозой нагрузки на сердце и лёгкие.

3. В случаях выполнения билатеральной радикальной мастэктомии с одномоментной реконструктивно-пластической операцией рациональным видится реконструкция экспандерами, так как возможно изменить наполненность экспандера и тем самым скорректировать дозное распределение и исключить из облучаемой области здоровые органы (лёгкие, сердце, контралатеральная молочная железа).

4. Больным местнораспространённым раком молочной железы с наличием факторов риска возможно выполнение отсроченной реконструктивно-пластической операции в период стойкой ремиссии и после проведения мероприятий, направленных на восстановление кожи и мягких тканей передней грудной стенки.

5. Выбор клинических объемов облучения и расчёт дозного плана следует осуществлять с помощью специализированных программ 3D планирования с учётом толерантных доз органов риска (ипсилатеральное лёгкое, оба лёгких, сердце) согласно существующим клиническим рекомендациям QUANTEC.

6. На протяжении всего курса лучевого лечения необходимо проведение профилактической сопроводительной терапии, включающей ежедневную мазевую обработку кожи ранозаживляющими мазями после сеанса лучевой терапии и низкоэнергетическую лазеротерапию. По завершению лучевого лечения необходимо проводить терапию, направленную на купирование ранних лучевых реакций и профилактику возникновения поздних лучевых повреждений. Целесообразно назначение пентоксифиллина в дозе 400 мг два раза в день и витамина Е в дозе 40 мг дважды в день для профилактики осложнений со стороны реконструированной молочной железы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Гр – Грей

ГТ – гормональная терапия

ЛТ – лучевая терапия

ПХТ – полихимиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

РМЭ – радикальная мастэктомия

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ТД-лоскут – торакодорсальный лоскут, лоскут из широчайшей мышцы спины

3D CRT (3 Dimension Conformal Radiation Therapy) — трехмерная конформная лучевая терапия

СВСТ (Cone – Beam Computerized Tomography) – компьютерная томография в коническом пучке

CTV (Clinical Target Volume) – клинический объем мишени

Dmean – средняя доза на орган

GTV (Gross Tumor Volume) – видимый объем мишени

OAR (Organ at Risk) – органы риска

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени

QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) – количественный анализ реакции нормальных тканей в клинике

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – радиотерапевтическая онкологическая группа

TRAM-лоскут (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap) – лоскут из прямой мышцы живота

Vx – объем органа, получающий дозную нагрузку x Гр

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зикиряходжаев, А.Д. Осложнения отсроченных реконструктивно-пластических операций после радикальной мастэктомии / А.Д. Зикиряходжаев, В. В. Ефанов, Ф.Н. Усов, М.М. Исмаилова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 31-34.
2. Зикиряходжаев, А.Д. TRAM-лоскут в реконструктивных операциях у больных раком молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 25-30.
3. Зикиряходжаев, А.Д. Торакоэпигастральный лоскут для реконструкции молочной железы при раке / А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.А. Рассказова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С. 35-38.
4. Исмагилов, А.Х. Современная картина реконструктивной хирургии при раке молочной железы / А.Х. Исмагилов, А.Р. Хамитов, А.С. Ванесян // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С. 25-34.
5. Камалетдинов, И.Ф. Значение инфрамаммарной складки для реконструкции молочной железы и методы ее восстановления (обзор литературы) / И.Ф. Камалетдинов, А.Х. Исмагилов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С. 39-45.
6. Кочетков, Р.И. Возможности хирургической реабилитации больных с узловыми формами рака молочной железы / Р.И. Кочетков, С.В. Козлов, В.Н. Савельев // Медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С. 70-76.
7. Летягин, В.П. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных раком молочной железы / В.П. Летягин, Т.А. Григорьева // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2013. – № 1 от 10.05. – С. 6.
8. Овчинников, М.В. Радикальная мастэктомия с сохранением кожи / М.В. Овчинников, Ю.С. Егоров // Современная онкология. – 2014. № 3, С. 27-32.
9. Пак, Д.Д. Рак молочной железы: гормонотерапия и первичные реконструктивно-пластические операции / Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова // Рус.мед.журн. – 2005. – № 15. – С. 1039-1041.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2018.
11. Сухарева, Е.А. Развитие маммологии в ранний период. Историческая справка / Е.А. Сухарева, Л.А. Пономарева // Медицинский альманах. – 2012. – № 4. – С. 23-25.

12. Трофимова, О.П. Лучевые пульмониты при лечении ранних форм рака молочной железы / О.П. Трофимова, С.И. Ткачёв, Н.П. Костина, А.А. Маклакова, Е.В. Тимошкина, Н.В. Векова // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 1. – С. 116-120.
13. Федянина, Н.Р. Возможности одноэтапной реконструкции молочной железы экспандер-эндопротезом Беккера. / Н.Р. Федянина, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, Ю.С. Егоров, Э.М. Никитина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1. – С. 6-9.
14. Adams W.P. Jr. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? / W.P. Jr. Adams // Clin. Plast. Surg. – 2009. – V. 36(1). – P. 119-126, vii.
15. Adkinson, J.M. Tissue Expander Complications Predict Permanent Implant Complications and Failure of Breast Reconstruction. / J.M.Adkinson, N.F. Miller, S.M. Eid, M.G. Miles, R.X. Murphy Jr. // Ann. Plast. Surg. – 2015. – V. 75(1). – P. 24-28.
16. Albornoz, Claudia R. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: increasing implant rates / Claudia R. Albornoz, Peter B. Bach, Babak J. Mehrara, Joseph J. Disa, Andrea L. Pusic, Colleen M. McCarthy, Peter G. Cordeiro, Evan Matros // Plast. Reconstr. Surg. – 2013. – V. 131(1). – P. 15-23.
17. Alderman, Amy K. Does patient satisfaction with breast reconstruction change over time? Two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study / Amy K.Alderman, Latoya E. Kuhn, Julie C. Lowery, Edwin G. Wilkins // J. Am. Coll. Surg. – 2007. – V. 204(1). – P. 7-12.
18. Anderson, P.R. Postmastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant – is there a difference in complication rates? / P.R. Anderson, G. Freedman // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2009. – V. 74(1). – P. 81-85.
19. Ascherman, J.A. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy / J.A. Ascherman, M.M. Hanasono, M.I. Newman et al // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – V. 117. – P. 359-365.
20. Azzawi, Khayam. Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Outcomes of Immediate Breast Reconstruction / Khayam Azzawi, Amir Ismail, Helena Earl, Parto Frouhi, Charles M. Malata // Plastic & Reconstructive Surgery. – 2010. – V. 126(1). – P. 1-11.
21. Barry, M. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis / M. Barry, M.R. Kell // Breast Cancer Research and Treatment. – 2011. – V. 127 (1). – P. 15-22.
22. Barton, F.E. Glandular Excision in Total Glandular Mastectomy and Modified Radical Mastectomy: A Comparison / F.E. Barton, J.M. English, W.B. Kingsley, M.Fietz // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1991. – V. 88(3). – P. 389–392.
23. Becker-Schiebe, Martina. Does mean heart dose sufficiently reflect coronary artery exposure in left-sided breast cancer radiotherapy? Influence of respiratory gating / Martina Becker-

Schiebe, Maxi Stockhammer, Wolfgang Hoffmann et al. // *Strahlenther Onkol.* –2016. – V. 192(9). – P. 624-631.

24. Behranwala, K.A. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants / K.A. Behranwala, R.S. Dua, G.M. Ross, A. Ward, R. A'Hern, G.P.H. Gui // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – 2006. – V. 59. – P. 1043-1051.

25. Ben-David, Merav. Immediate breast reconstruction with anatomical implants following mastectomy: The radiation perspective. / Merav Ben-David, Hila Granot, Ilana Gelernter and Michael Scheflan // *Med Dosim.* – 2016. – V. 41(2). – P. 142-147.

26. Berry, Tiffany. Complication Rates of Radiation on Tissue Expander and Autologous Tissue Breast Reconstruction. / Tiffany Berry, Suzanne Brooks, Nicole Sydow et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – V. 17. – P. 202–210.

27. Bielopolski, Dana. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature / Dana Bielopolski, Ella Evron, Osnat Moreh-Rahav et al. // *Journal of Chemotherapy.* – 2017. – V. 29(2). – P. 113-117.

28. Bledsoe, Trevor J. Radiation Pneumonitis / Trevor J. Bledsoe, Sameer K. Nath, Roy H. Decker // *Clin Chest Med.* – 2017. – V. 38(2). – P. 201-208.

29. Bray, Fleta N. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy / Fleta N. Bray, Brian J. Simmons, Aaron H. Wolfson et al. // *Dermatol Ther (Heidelb).* –2016. – V. 6(2). – P. 185–206.

30. Buchholz, T.A. Immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy for treatment of advanced breast cancer: radiation oncology considerations / Buchholz, S.J. Kronowitz, H.M. Kuerer // *Ann Surg Oncol.* – 2002. – V. 9. – P. 820-821.

31. Carnevale, A. Radiation therapy after breast reconstruction: outcomes, complications and patient satisfaction / A. Carnevale, C. Scaringi et al. // *Radiol med.* – 2013. – V. 118(7). – P. 1240-1250.

32. Censabella, Sandrine. Photobiomodulation for the management of radiation dermatitis: the DERMIS trial, a pilot study of MLS laser therapy in breast cancer patients / Sandrine Censabella, Stefan Claes, Jolien Robijns et al. // *Support Care Cancer.* – 2016. – V. 24(9). – P. 3925-3933.

33. Chen, Tiffany A. Clinical Outcomes in Breast Cancer Expander-Implant Reconstructive Patients with Radiation Therapy / Tiffany A. Chen, Arash Momeni, Gordon K. Lee // *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – 2015. – V. 69(1). – P. 14–22.

34. Cheng, Yun-Jiu. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer / Yun-Jiu Cheng, Xiao-Ying Nie, Cheng Cheng Ji et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – V. 6(5): e005633.

35. Coates, A.S. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. / A.S. Coates, E.P. Winer, A. Goldhirsch, R.D. Gelber et al // *Ann Oncol.* – 2015. – V. 26(9). – P. 1533-1546.
36. Cook, Madeline. Prophylactic use of pentoxifylline (Trental) and vitamin E to prevent capsular contracture after implant reconstruction in patients requiring adjuvant radiation / Madeline Cook, Nathalie Johnson, Henry Daniel Zegzula, Mark Schray, Margaret Glissmeyer, Leslie Sorenson // *Am. J. Surg.* – 2016. – V. 211(5). – P.854-859.
37. Cordeiro, P.G. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients / P.G. Cordeiro, A.L. Pusic et al. // *Plast Reconstr Surg.* – 2004. – V. 113(3). – P. 877-881.
38. Costa, Marina. Phototherapy 660 nm for the prevention of radiodermatitis in breast cancer patients receiving radiation therapy: study protocol for a randomized controlled trial / Marina Costa, Moreira Sidney Benedito Silva, Ana Luiza Pereira Quinto // *Trials.* – 2014. – V. 15. – P. 330.
39. Damast, S. Do metallic ports in tissue expanders affect postmastectomy radiation therapy? / S. Damast, K. Beal, A. Ballangrud et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – V. 66. – P. 305–310.
40. Darby, Sarah C. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. / Sarah C. Darby, Marianne Ewertz, Paul McGale et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – V. 368(11). – P. 987-998.
41. Delanian S. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol / S. Delanian // *Br J Radiol.* – 1998. – V. 71(848). – P. 892-894.
42. Delaniana, Sylvie. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. / Sylvie Delaniana, Jean-Louis Lefaix // *Radiotherapy and Oncology.* – 2004. – V. 73. – P. 119–131.
43. Deutsch, M.F. Immediate breast reconstruction with the TRAM flap after neoadjuvant therapy. / M.F. Deutsch, M. Smith, B. Wang et al. // *Ann Plast Surg.* – 1999. – V. 42(3). – P. 240-244.
44. Dolen, U.C. Impact of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy on Immediate Tissue Expander Breast Reconstruction / U.C. Dolen, A.C. Schmidt, G.T. Um, K. Sharma , M. Naughton, I. Zoberi, J.M. Margenthaler, T.M. Myckatyn // *Ann Surg Oncol.* – 2016. – V. 23(7). – P. 2357–2366.
45. Duraes, Eliana F. R. Complications Following Abdominal-Based Free Flap Breast Reconstruction: Is a 30 days Complication Rate Representative? / Eliana F. R. Duraes, Graham Schwarz, Paul Durand, Andrea Moreira-Gonzalez, Leonardo C. Duraes, Joao Batista de Sousa, Risal S. Djohan, James Zins, Steven L. Bernard // *Aesth Plast Surg.* – 2015. – V. 39. – P. 694–699.

46. El-Sabawi, B. Breast reconstruction and adjuvant therapy: A systematic review of surgical outcomes / M. Sosin, J.N. Carey, M.Y. Nahabedian, K.M. Patel // *J Surg Oncol.* – 2015. – V. 112(5). – P. 458-464.
47. El-Sabawi, Bassim. Radiation and breast reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes / Bassim El-Sabawi, Joseph N. Carey, Thomas M. Hagopian et al // *J Surg Oncol.* – 2016. – V. 113(8). – P. 906-912.
48. Essers, Marion. Should breathing adapted radiotherapy also be applied for right-sided breast irradiation? / Marion Essers, Philip M. Poortmans, Karijn Verschueren et al // *Acta Oncologica.* – 2016. – V. 55(4). – P. 460-465.
49. Evans, Suzanne B. Analysis of coronary artery dosimetry in the 3-dimensional era: Implications for organ-at-risk segmentation and dose tolerances in left-sided tangential breast radiation / Suzanne B. Evans, Babita Panigrahi, Veronika Northrup et al // *Practical Radiation Oncology.* – 2013. – V. 3. – P. e55–e60.
50. Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Breast Reconstruction with Expanders and Implants. – American Society of Plastic Surgeons, 2013.
51. Fischer, L.H. Double-Chamber Tissue Expanders Optimize Lower Pole Expansion in Immediate Breast Reconstruction Requiring Adjuvant Radiation Therapy / L.H. Fischer, D. Nguyen // *Ann Plast Surg.* – 2016. – V. 3. – P. 171-174.
52. Fujii, T. Implications of Long-term Indwelling of Tissue Expander in Breast Reconstruction: Risk of Expander Rupturing / T. Fujii, R. Yajima, H. Kuwano // *Anticancer Res.* – 2016. – V. 36(8). – P. 4337-4340.
53. Giraud, Philippe. Contribution of Respiratory Gating Techniques for Optimization of Breast Cancer Radiotherapy / Juliette Djadi-Prat, Magalie Morelle et al // *Cancer Investigation.* – 2012. – V. 30. – P. 323–330.
54. Hamza, A.M. Immediate breast reconstruction: does the pathology affect the reconstruction? / A.M. Hamza, M. Rietjens // *Gland Surgery.* – 2013. – V. 2(3). – P. 124-125.
55. Hanwright, Philip J. The differential effect of BMI on prosthetic versus autogenous breast reconstruction: A multivariate analysis of 12,986 patients / Philip J. Hanwright, Karl Y. Bilimoria, Armando A. Davila, John Y.S. Kim // *The Breast.* – 2013. – V. 22. – P. 938-945.
56. Hawkins, D. H. Abrahamse. Biological Effects of Helium-Neon Laser Irradiation on Normal and Wounded Human Skin Fibroblasts / D.H. Hawkins // *Photomedicine and Laser Surgery.* – 2005. – V. 23. – P. 251–259.
57. Hjelstuen, Mari H. B. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without

compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. / Mari H. B. Hjelstuen, Ingvil Mjaaland, Johan Vikströ et al // *Acta Oncologica* Volume 51. – 2012(3). – P. 333-344.

58. Ho, Alice. Long-Term Outcomes in Breast Cancer Patients Undergoing Immediate 2-Stage Expander/Implant Reconstruction and Postmastectomy Radiation / Alice Ho, Peter Cordeiro, Joseph Disa, Babak Mehrara, Jean Wright, Kimberly J. Van Zee, Clifford Hudis, Amanda McLane, Joanne Chou, Zhigang Zhang, Simon Powell, Beryl McCormick // *Cancer*. – 2012. – V. 118. – P. 2552-2559.

59. Hong, Julian C. Radiation Dose and Cardiac Risk in Breast Cancer Treatment: An Analysis of Modern Radiotherapy Including Community Settings / Julian C. Hong, Elham Rahimy, Cary P. Gross et al // *Pract Radiat Oncol*. – 2017. – V. 8(3). – P. e79-e86.

60. Hu, Yue-Yung. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Reconstruction / Yue-Yung Hu, Christine M. Weeks, Haejin In, Christopher M. Dodgion, Mehra Golshan, Yoon S. Chun, Michael J. Hassett, Katherine A. Corso, Xiangmei Gu, Stuart R. Lipsitz, Caprice C. Greenberg // *Cancer*. – 2011. – V. 117. – P. 2833-2841.

61. Hughes, Kenneth. The Effect of Radiotherapy on Implant-based Breast Reconstruction in the Setting of Skin-sparing Mastectomy: Clinical Series and Review of Complications / Kenneth Hughes, Charles Brown, Victor Perez, Jeannette W.C. Ting et al // *Anticancer Research*. – 2012. – V. 32. – P. 553-558.

62. Jagsi, Reshma. Trends and Variation in Use of Breast Reconstruction in Patients With Breast Cancer Undergoing Mastectomy in the United States. / Reshma Jagsi, Jing Jiang, Adeyiza O. Momoh, Amy Alderman, Sharon H. Giordano, Thomas A. Buchholz, Steven J. Kronowitz, and Benjamin D. Smith // *JCO*. – 2014. – V. 32(9). – P. 922.

63. Jagsi, Reshma. Postmastectomy Radiation Therapy: An Overview for the Practicing Surgeon / Reshma Jagsi // *ISRN Surgery*. – 2013. Article ID 212979.

64. Jiménez-Puente, A. Complications in immediate breast reconstruction after mastectomy / A. Jiménez-Puente, E. Prieto-Lara, A. Rueda-Domínguez, Leo C. Maañón-Di, N. Benítez-Parejo, F. Rivas-Ruiz, F.J. Medina-Cano, E. Perea-Milla // *Int J Technol Assess Health Care*. – 2011. – V. 27(4). – P. 298-304.

65. Kearney, Aaron M. Timing of radiation and outcomes in implant-based breast reconstruction / Aaron M. Kearney, Matthew S. Brown, Hooman T. Soltanian // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2015. – V. 68(12). – P. 1719-1726.

66. Kelley, B.P. A systematic review of morbidity associated with autologous breast reconstruction before and after exposure to radiotherapy: are current practices ideal? / B.P. Kelley, R. Ahmed, K.M. Kidwell, J.H. Kozlow, K.C. Chung, A.O. Momoh // *Ann Surg Oncol*. – 2014. – V. 21(5). – P. 1732-1738.

67. Kern, P. Impact of Age, Obesity and Smoking on Patient Satisfaction with Breast Implant Surgery – A Unicentric Analysis of 318 Implant Reconstructions after Mastectomy. / P. Kern, F. Zarth, R. Kimmig, M. Rezai // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – V. 75(6). – P. 597–604.
68. Khoo, A.A. comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction / A.A. Khoo, S.S. Kroll et al // *Plast Reconstr Surg.* –1998. – V. 101(4). – P. 964-970.
69. Kim, Seong Hwan. Analysis of the Effects of Breast Reconstruction in Breast Cancer Patients Receiving Radiotherapy after Mastectomy / Seong Hwan Kim, Jeong Min Kim, Sun Hyung Park, Sam Yong Lee // *Archives of Plastic Surgery.* – 2012. – V. 39(3). – P. 222-226.
70. Kronowitz, S.J. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues / S.J. Kronowitz, G.L. Robb // *Plast Reconstr Surg.* – 2004. – V. 114(4). – P. 950-960.
71. Kunheri, Beena. A dosimetric analysis of cardiac dose with or without active breath coordinator moderate deep inspiratory breath hold in left sided breast cancer radiotherapy. / Beena Kunheri, Sanketh Kotne, Sneha S Nair et al // *J Cancer Res. Ther.* – 2017. – V.13(1). – P. 56-61.
72. Langian, S.W. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for carcinoma of the breast / S.W. Langian, T. Joannides // *British Journal of Dermatology.* – 2003. – V. 148. – P. 77–79.
73. Lee, H.H. Comparison of Long-Term Outcomes of Postmastectomy Radiotherapy between Breast Cancer Patients with and without Immediate Flap Reconstruction. / H.H. Lee, M.F. Hou, S.Y. Wei, S.D. Lin, K.H. Luo, M.Y. Huang, F. Ou-Yang, C.J. Huang // *PLoS One.* – 2016. – V. 11(2).
74. Lee, Michael S. Cardiovascular Complications of Radiotherapy / Michael S. Lee, Will Finch, Ehtisham Mahmud // *Am J Cardiol.* – 2013. – V. 112. – P. 1688-1696.
75. Liljegren, Annelie. No difference in dose distribution in organs at risk in postmastectomy radiotherapy with or without breast implant reconstruction / Annelie Liljegren, Dmytro Unukovych, Giovanna Gagliardi et al. // *Radiation Oncology.* – 2014. – V. 9. – P. 14.
76. Macadam, Sheina A. Quality of Life and Patient-Reported Outcomes in Breast Cancer Survivors: A Multicenter Comparison of Four Abdominally Based Autologous Reconstruction Methods / Sheina A. Macadam, Toni Zhong, Katie Weichman, Michael Papsdorf, Peter A. Lennox, Alexes Hazen, Evan Matros, Joseph Disa, Babak Mehrara, Andrea L. Pusic. // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2016. – V. 137. – P. 758-771.
77. Madsen, R.J. Axillary Lymph Node Dissection Is a Risk Factor for Major Complications After Immediate Breast Reconstruction / R.J. Madsen, N.O. Esmonde, K.L. Ramsey, J.E. Hansen // *Ann Plast Surg.* – 2015. – V. 77(5). – P. 513-516.

78. Meattini, Icro. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. / Icro Meattini, Marina Guenzi, Alessandra Fozza et al // *Breast Cancer*. – 2017. – V. 24(1). – P. 52-62.

79. Mioton, L.M. Differences in breast aesthetic outcomes due to radiation: A validated, quantitative analysis of expander-implant reconstruction / L.M. Mioton, J. Gaido, W. Small Jr, N.A. Fine, J.Y. Kim // *Can. J. Plast. Surg.* – 2013. – V. 21(2). – P. 73-77.

80. Mitchem J, Impact of neoadjuvant chemotherapy on rate of tissue expander/implant loss and progression to successful breast reconstruction following mastectomy. / J. Mitchem, D. Herrmann, J.A. Margenthaler // *Am J Surg.* – 2008. – V. 196. – P. 519-522.

81. Mohan, Anita T. Modified aesthetic abdominoplasty approach in perforator free-flap breast reconstruction: Impact of drain free donor site on patient outcomes. / Anita T. Mohan, Charalambos K. Rammos, Prakriti Gaba, John Schupbach, Whitney J. Goede, Karla Ballman, Niles Batdorf, Angela Cheng, Michel Saint-Cyr // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2015. – V. 68. – P. 800-809.

82. Monrigal, E. 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. / E. Monrigal, J. Dauplat, P. Gimbergues, G. Le Bouedec, M. Peyronie, J.L. Achard, P. Chollet, M.A. Mouret-Reynier, J.M. Nabholz, C. Pomel // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – V. 37(10). – P. 864-870.

83. Motwani, S.B. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. / S.B. Motwani, E.A. Strom, N.R. Schechter // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – V. 66. – P. 76–82.

84. Narui, K. T. Ishikawa, T. Satake, S. Adachi, A. Yamada, K. Shimada, D. Shimizu, K. Kida, S. Sugae, Y. Ichikawa, M. Tanabe, T. Sasaki, I. Endo. Outcomes of immediate perforator flap reconstruction after skin-sparing mastectomy following neoadjuvant Chemotherapy. / // *EJSO* 41 (2015) 94-99

85. NCCN Guideline for breast cancer. Version 04.2018. – USA National Comprehensive Cancer Network Inc., 2018.

86. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. – USA National Cancer Institute, 2017.

87. Nevens, Daan. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. / Daan Nevens, Frédéric Duprez, Jean Francois Daisne et al. // *Radiotherapy&Oncology*, February. – 2017. – V. 122. – P. 212–216.

88. O'Sullivan, Brian. Late Radiation-Related Fibrosis: Pathogenesis, Manifestations, and Current Management / Brian O'Sullivan, Wilfred Levin // *Seminars in Radiation Oncology*. – 2003. – V. 13. – P. 274-289.
89. Ota, Daisuke. Clinical Outcome of Reconstruction With Tissue Expanders for Patients With Breast Cancer and Mastectomy / Daisuke Ota, Atsushi Fukuuchi, Yoshiko Iwahira, Takao Kato, Masashi Takeuchi, Joji Okamoto, Tsunehiro Nishi // *Clinical Breast Cancer*. – 2014. – Vol. 14(5). – P. 339-345.
90. Otte, Maximilian. Conservative mastectomies and Immediate-DElayed AutoLogous (IDEAL) breast reconstruction: the DIEP flap. / Maximilian Otte, Carolin Nestle-Krämling, Sonia Fertsch, Mazen Hagouan, Beatrix Munder, Philip Richrath, Peter Stambera, Alina Abu-Ghazaleh, Christoph Andree // *Gland Surg*. – 2016. – V. 5(1). – P. 24-31.
91. Overgaard, M. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. / M. Overgaard, P.S. Hansen, J. Overgaard // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – V. 337. – P. 949-955.
92. Paillocher, N. Evaluation of mastectomy with immediate autologous latissimus dorsi breast reconstruction following neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy: A single institution study of 111 cases of invasive breast carcinoma / N. Paillocher, A.S. Oger, A.S. Florczak, P. Raro, M. Richard, R. Wernert, J.M. Classe, G. Lorimier // *Eur J Surg Oncol*. – 2016. – V. 42(7). – P. 949-55.
93. Park, Shin-Hoo. Oncologic Safety of Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer Patients: A Matched Case Control Study / Shin-Hoo Park, Wonshik Han, Tae-Kyung Yoo, Han-Byoel Lee, Ung Sik Jin, Hak Chang, Kyung Won Minn, Dong-Young Noh // *J Breast Cancer*. – 2016. – V. 19(1). – P. 68-75.
94. Peirong, Yu. Breast reconstruction at the MD Anderson Cancer Center / Yu. Peirong // *Gland Surg*. – 2016. – V. 5(4). – P. 416–421.
95. Piper, Merisa L. Contemporary Strategies in Breast Reconstruction. The American / Merisa L. Piper, Hani Sbitany // *Journal of Hematology/Oncology*. – 2015. – V. 11(8). – P. 31-37.
96. Piroth, Marc D. Immediate Reconstruction with an Expander/Implant Following Ablatio Mammae because of Breast Cancer: Side Effects and Cosmetic Results after Adjuvant Chest Wall Radiotherapy / Marc D. Piroth, Daniela M. Piroth et al // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2009. – V. 185(10). – P. 669-674.
97. Plastic Surgery 2018 Statistics Report. – American Society of Plastic Surgeons, 2018.
98. Prasad, K.N. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy / K.N. Prasad, W.C. Cole, B. Kumar, K. Che Prasad // *Cancer Treatment Reviews*. – 2002. – V. 28(2). – P. 79-91.
99. Quinn, Tam T. Prosthetic breast reconstruction: indications and update / Tam T. Quinn, George S Miller, Marie Rostek et al // *Gland Surg*. – 2016. – V. 5(2). – P. 174-186.

100. Ragaz, K. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. / K. Ragaz, S.M. Jackson, N. Le et al // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – V. 337. – P. 956-962.
101. Razdan, Shantanu N. Cost-Effectiveness Analysis of Breast Reconstruction Options in the Setting of Postmastectomy Radiotherapy Using the BREAST-Q / Shantanu N. Razdan, Peter G. Cordeiro, Claudia R. Albornoz, Teresa Ro, Wess A. Cohen, Babak J. Mehrara, Colleen M. McCarthy, Joseph J. Disa, Andrea L. Pusic, Evan Matros // *Plastic&Reconstructive Surgery.* – 2015. – V. 136. – P. 88–89.
102. Rossi, Anthony M. Radiation-induced Breast Telangiectasias Treated with the Pulsed Dye Laser / Anthony M. Rossi, Kishwer S. Nehal, Erica H. Lee. // *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* – 2014. – V. 7. – P. 34-37.
103. Rozen, Warren M. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. / Warren M. Rozen, Mark W Ashton // *Gland Surgery.* – 2012. – V. 1(2). – P. 119-127.
104. Rozen, Warren M. Defining the Role for Autologous Breast Reconstruction After Mastectomy: Social and Oncologic Implications / Warren M. Rozen, Mark W. Ashton, G. Ian Taylor // *Clinical Breast Cancer.* – 2008. – V. 8(2). – P. 134-142.
105. Salgarello, Marzia. Update on one-stage immediate breast reconstruction with definitive prosthesis after sparing mastectomies. / Marzia Salgarello, Liliana Barone-Adesi, Daniela Terribile, Riccardo Masetti // *The Breast.* – 2011. – V. 20. – P. 7-14.
106. Salvo, N. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature / N. Salvo, E. Barnes, J. van Draanen et al // *Curr Oncol.* – 2010. – V. 17(4). – P. 94–112.
107. Sbitany, Hani. Immediate Implant-Based Breast Reconstruction following Total Skin-Sparing Mastectomy: Defining the Risk of Preoperative and Postoperative Radiation Therapy for Surgical Outcomes. / Hani Sbitany, Frederick Wang, Anne W. Peled, Rachel Lentz, Michael Alvarado, Cheryl A. Ewing, Laura J. Esserman, Barbara Fowble, Robert D. Foster // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2014. – V. 134. – P. 396-404.
108. Schaverien, M.V. Effect of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate free autologous breast reconstruction / M.V. Schaverien, D.A. Munnoch // *Eur J Surg Oncol.* – 2013. – V. 39(5). – P. 430-436.
109. Schaverien, Mark V.R. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice?: A systematic review of the literature / Mark V.R. Schaverien, Douglas Macmillan, Stephen J. McCulley // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – 2013. – V. 66. – P. 1637-1651.

110. Schmauss, Daniel. Breast Reconstruction after Mastectomy / Daniel Schmauss, Hans-Günther Machens, Yves Harder // *Front. Surg.* – 2016. – V. 2. – P. 71.
111. Senkus, E.S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E.S. Senkus, Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, F. Cardoso // *Annals of Oncology.* – 2015. – V. 26 (5). – P. v8–v30.
112. Shea-Budgell, Melissa. Breast reconstruction following prophylactic or therapeutic mastectomy for breast cancer: Recommendations from an evidence-based provincial guideline. / Melissa Shea-Budgell, May Lynn Quan, Blair Mehling, Claire Temple-Oberle // *Plast Surg.* – 2014. – V. 22(2). – P. 103-111.
113. Silva, Camila Ramos. Exploring the effects of low-level laser therapy on fibroblasts and tumor cells following gamma radiation exposure. / Camila Ramos Silva, Fernanda Viana Cabral, Claudinei Francisco Morais de Camargo et al // *J. Biophotonics.* – 2016. – V. 9(11–12). – P. 1157–1166.
114. Silverstein, Melvin J. Extreme Oncoplasty: Breast Conservation for Patients Who Need Mastectomy. / Melvin J. Silverstein, Nirav Savalia, Sadia Khan, Jessica Ryan // *The Breast Journal.* – 2015. – V. 21(1). – P. 52–59.
115. Singh, Manni. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding / Manni Singh, Afsaneh Alavi, Rebecca Wong et al // *Am J Clin Dermatol.* – 2016. – V. 17. – P. 277–292.
116. Smoot, B. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis / B. Smoot, Chiavola-Larson L, Lee J et al // *J Cancer Surviv.* – 2015. – V. 9(2). – P. 287-304.
117. Song, Junlong. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Immediate Breast Reconstruction: A Meta-Analysis. / Junlong Song, Hongyuan Li, Xiang Zhang, Qiang Liu, Jianheng Peng, Xinjie Liang, Yuanyuan Shen, Hongtao Liu, Hongyuan Li // *PLoS One.* – 2014. – V. 9(5): e98225.
118. Spalek Mateusz. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. / Mateusz Spalek // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* – 2016. – V. 9. – P. 473–482.
119. Storz, Maximilian. Photobiomodulation Therapy in breast cancer-related lymphedema: a randomized placebo-controlled trial / Maximilian Storz, Andreas Benjamin Gronwald, Sven Gottschling et al // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2017. – V. 33(1). – P. 32-40.
120. Strålman, K. Long-term outcome after mastectomy with immediate breast reconstruction / K. Strålman, C.L. Mollerup, U.S. Kristoffersen, J.J. Elberg // *Acta Oncol.* – 2008. – V. 47(4). – P. 704-708.
121. Sultan, M.R. Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease / M.R. Sultan, M.L. Smith, A. Estabrook // *Ann Plast Surg.* – 1997. – 38(4). – P. 345-351.

122. Taghizadeh, R. Does post-mastectomy radiotherapy affect the outcome and prevalence of complications in immediate DIEP breast reconstruction? A prospective cohort study / R. Taghizadeh, M. Moustaki, S. Harris, P. Roblin, J. Farhadi // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2015. – V. 68(10). – P. 1379–1385.
123. Tanos, Grigorios. Locally Advanced Breast Cancer: Autologous Versus Implant-based Reconstruction / Grigorios Tanos, Elena Prouskaia, Whitney Chow, Anna Angelaki, Cleona Cirwan, Hisham Hamed, Jian Farhadi // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. – 2016. – V. 4(2):e622.
124. Thiel Haymo. Low power laser therapy - an introduction and a review of some biological effects. / Haymo Thiel // *The Journal of the CCA*. – 1986. – V. 30(3). – P. 133-138.
125. Tran, T. The impact of radiation on surgical outcomes of immediate breast reconstruction. / T. Tran, T. Tran, D. Miles, M. Hill, S.S. Lum // *Am Surg*. – 2011. – V. 77(10). – P. 1349-1352.
126. Trombetta, Debora M. Influence of the Presence of Tissue Expanders on Energy Deposition for Post-Mastectomy Radiotherapy. / Debora M. Trombetta, Simone C. Cardoso, Alessandro Facure, Ademir X. da Silva, Luiz Antonio R. da Rosa. // *PLoS One*. – 2013. – V. 8(2):e55430.
127. Tsoi, Bernice. Systematic Review on the Patient-Reported Outcomes of Tissue-Expander/Implant vs Autologous Abdominal Tissue Breast Reconstruction in Postmastectomy Breast Cancer Patients / Bernice Tsoi, Natalia I Ziolkowski, Achilleas Thoma, Kaitryn Campbell, Daria O'Reilly, Ron Goeree // *J Am Coll Surg*. – 2014. – V. 218(5). – P. 1038–1048.
128. Veronesia, Paolo. Immediate breast reconstruction after mastectomy / Paolo Veronesia, Francesca De Lorenzic, Bettina Ballardinia, Francesca Magnonia, Germana Lissidinia, Pietro Caldarella, Viviana Galimbertia // *The Breast*. – 2011. – V. 20(S3). – P. S104–S107.
129. Wagner, R.M. Radiation and depression associated with complications of tissue expander reconstruction / R.M. Wagner, S.M. Spzunar, W.A. Stefani et al // In *Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016; 76(4 Suppl):Abstract nr P2-13- 02*.
130. Wang, F. The Impact of Radiation Therapy, Lymph Node Dissection, and Hormonal Therapy on Outcomes of Tissue Expander-Implant Exchange in Prosthetic Breast Reconstruction / F. Wang, A.W. Peled, R. Chin, B. Fowble, M. Alvarado, C. Ewing, L. Esserman, R. Foster, H. Sbitany // *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jan;137(1):1-9.
131. Yan, C. The Timing of Breast Irradiation in Two-Stage Expander/Implant Breast Reconstruction / C. Yan, J.P. Fischer, G.M. Freedman, M.N. Basta, S.J. Kovach, J.M. Serletti, L. Lin, L.C. Wu // *Breast J*. – 2016. – V. 22(3). – P. 322-329.

132. Zecha, Judith A.E. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations / Judith M.A.E. Zecha, Judith E. Raber-Durlacher, Raj G. Nair et al // Support Care Cancer. – 2016. – V. 24(6). – P. 2781-2792.

133. Zinzindohoué, Cé cile. A Prospective Study on Skin-Sparing Mastectomy for Immediate Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Flap After Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Invasive Breast Carcinoma / Cé cile Zinzindohoué, Pierre Bertrand, Bernard Miramand, Marian Gutowski, Pedro Raro, Nicolas Sterckers, Monique Cohen, Jean-Pierre Daures, Sandy Lacombe, Aude Michel, Emilie Monrigal, Christelle Faure, Gilles Houvenaeghel, Hé le`ne Charitansky, Frederic Trentini // Ann Surg Oncol. – 2016. – V. 23(7). – P. 2350-2356.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Принципы стадирования ранних лучевых повреждений кожи согласно критериям CTCAE v. 5.0 и RTOG/EORTC

	I степень	II степень	III степень	IV степень
CTCAE	Слабо выраженная эритема или сухая десквамация	Умеренная или выраженная эритема; участки влажной десквамации кожи, в основном в кожных складках; умеренный отёк	Влажная десквамация кожи вне складок; кровоточивость при малейшей травматизации	Некроз кожи, изъязвление, истончение дермы; спонтанная кровоточивость в облученной области; показана пересадка кожи.
RTOG/EORTC	Слабо выраженная эритема, сухая десквамация, эпиляция, сниженное потоотделение	Умеренная или выраженная эритема; участки влажной десквамации кожи; умеренный отёк	Влажная десквамация кожи вне складок; значительный отёк	Изъязвление, геморрагии, некроз

Приложение 2

Принципы стадирования поздних лучевых повреждений кожи согласно критериям CTCAE v. 4.03 и RTOG/EORTC

	I степень	II степень	III степень	IV степень
RTOG/EORTC				
Кожа	Умеренная атрофия; нарушение пигментации; умеренная потеря волосяного покрова	Участки атрофии; невыраженная телеангиоэктазия; полная утрата волосяного покрова	Выраженная атрофия, значительная телеангиоэктазия	Изъязвление
Подкожно- жировая клетчатка	Умеренная индукция и уменьшение подкожно- жирового слоя	Выраженный, но бессимптомный фиброз; невыраженная контрактура; сокращение линейного размера менее чем на 10%	Значительная индукция и уменьшение подкожно- жирового слоя; сокращение линейного размера более чем на 10%	Некроз
CTCAE				
Атрофия кожи	Занимает менее 10% кожи в облучаемой области; ассоциирована с телеангиоэктазиями или нарушениями пигментации	Занимает от 10% до 30% кожи в облучаемой области; ассоциирована со стриями или утратой придатков кожи	Занимает более 30% кожи в облучаемой области; ассоциирована с изъязвлением	-
Гиперпигме нтация	Занимает менее 10% кожи в облучаемой области; не	Занимает более 10% кожи в облучаемой области;	-	-

	I степень	II степень	III степень	IV степень
	вызывает субъективных переживаний	вызывает субъективные переживания		
Гипопигментация	Занимает менее 10% кожи в облучаемой области; не вызывает субъективных переживаний	Занимает более 10% кожи в облучаемой области; вызывает субъективные переживания	-	-
Индурация кожи	Умеренная индурация, возможно сдвигать кожу как в горизонтальном направлении, так и в вертикальном (пощипывание)	Средняя степень индурации, возможно сдвигать кожу в горизонтальном направлении, но невозможно взять в щипок; незначительно мешает в повседневной жизни	Выраженная индурация, невозможно сдвигать кожу ни в одном направлении; ограничение движений в суставах или вокруг естественных отверстий (например, вокруг рта); значительно мешает в повседневной жизни	Генерализованный процесс; может препятствовать адекватному процессу дыхания или приёма пищи
Телеангиоэктазии	Занимает менее 10% кожи в облучаемой области	Занимает более 10% кожи в облучаемой области; вызывает субъективные переживания	-	-

Приложение 3

Принципы стадирования лучевых повреждений лёгких согласно критериям STCAE v. 4.03

	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
Пневмония	протекает бессимптомно, определяются только при рентгенологическом диагностическом исследовании	присутствует симптоматика; требует медицинского вмешательства; невыраженная (незначительно ограничивает активность пациента)	присутствует выраженная симптоматика; значительно ограничена активность пациента; требует оксигенации	жизнеугрожающая, показано немедленное медицинское вмешательство (например, наложение трахеостомы, искусственная вентиляция лёгких)	смерть

Приложение 4

Классификация капсулярной контрактуры по J.L. Baker

I степень	Плотность тканей молочной железы не изменена; грудь выглядит естественно. Капсула, сформировавшаяся вокруг имплантата, тонкая и эластичная. Такое состояние соответствует послеоперационной норме.
II степень	Плотность тканей молочной железы выше, чем до операции, однако форма груди не изменена. При пальпации ощущаются края эндопротеза.
III степень	Ткани молочной железы значительно уплотнены, контуры эндопротеза не только ощущаются при пальпации, но и заметны визуально. На этой стадии заметна деформация груди.
IV степень	Молочная железа неэластичная, твердая, болезненная при пальпации. Очевидны деформация, неестественность формы и асимметрия груди.

Приложение 5



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.): I i III
 Дату рождения (день, месяц, год): I 1 I 1 I 1 1 I
 Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): 31 I 1 I 1 I 1 1 I

		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
3.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
4.	Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5.	Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
В течение последней недели:		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
6.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4
8.	Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9.	Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10.	Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11.	Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12.	Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13.	Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4

Приложение 6

EORTC QLQ - BR23

Больные иногда сообщают о наличии перечисленных ниже симптомов или проблем.

Пожалуйста укажите, в какой степени эти симптомы или проблемы проявлялись у Вас на протяжении последней недели.

В течение последней недели:

		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
31.	Была ли у Вас сухость во рту?	1	2	3	4
32.	Отличался ли вкус пищи и напитков от обычного?	1	2	3	4
33.	Была ли боль в глазах, раздражение или слезотечение?	1	2	3	4
34.	Была ли потеря волос?	1	2	3	4
35.	Отвечайте на этот вопрос только если была потеря волос: Были ли Вы огорчены потерей волос?	1	2	3	4
36.	Чувствовали ли вы болезненность или недомогание?	1	2	3	4
37.	Были ли у Вас приливы жара?	1	2	3	4
38.	Были ли у Вас головные боли?	1	2	3	4
39.	Ощутили ли Вы себя физически менее привлекательной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
40.	Чувствовали ли Вы себя менее женственной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
41.	Было ли Вам трудно смотреть на себя обнаженную?	1	2	3	4
42.	Вызывало ли у Вас чувство неудовлетворения Ваше тело?	1	2	3	4
43.	Были ли Вы обеспокоены в отношении своего здоровья в будущем?	1	2	3	4

На протяжении последних четырех недель:

		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
44.	Насколько Вы были заинтересованы в сексе?	1	2	3	4
45.	Насколько Вы были сексуально активны? (при наличии полового акта или без него)	1	2	3	4
46.	Отвечайте на этот вопрос только если Вы были сексуально активны: Насколько секс принес вам наслаждение?	1	2	3	4
47.	Была ли у Вас боль в руке или плече?	1	2	3	4

48.	Была ли рука или кисть отечной?	1	2	3	4
49.	Было ли Вам трудно поднимать руку или отводить ее в сторону?	1	2	3	4
50.	Была ли у Вас боль в области пораженной молочной железы?	1	2	3	4
51.	Была ли область пораженной молочной железы отечной?	1	2	3	4
52.	Была ли область пораженной молочной железы гиперчувствительной?	1	2	3	4
53.	Были ли у Вас проблемы с кожей на пораженной молочной железе или около нее (зуд, сухость, шелушение)?	1	2	3	4