

Е.А. Рассказова¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Е.В. Хмелевский¹

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ ПОСЛЕ МАСТЕКТОМИИ ИЛИ ПОДКОЖНОЙ/КОЖЕСОХРАННОЙ МАСТЕКТОМИИ С РЕКОНСТРУКЦИЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва

Контактное лицо: Е.А. Рассказова, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Проанализированы публикации за последние десятилетия о необходимости лучевой терапии после мастэктомии или подкожной/кожесохранной мастэктомии с реконструкцией.

Разделы: Проанализированы факторы риска рецидива рака молочной железы. Оценено влияние лучевой терапии на рецидив рака молочной железы после мастэктомии, подкожной и кожесохранной мастэктомии с реконструкцией в зависимости от стадии, поражения лимфатических узлов, наличие неблагоприятных молекулярно-биологических типов. Описаны показания к лучевой терапии. Проанализировано влияние лучевой терапии на ранние и поздние осложнения реконструированной молочной железы и варианты снижения процента осложнений.

Заключение: Исключение лучевой терапии из плана лечения рака молочной железы – это снижение процента осложнений, вызванных лучевой терапией, например при реконструкции имплантатами – снижение капсуллярных контрактур. И, как следствие, повышение качества жизни пациенток, уменьшение повторных операций в случае развития осложнений, а значит это экономически выгодно. В последние годы в связи с увеличением потребности в различных вариантах реконструкции молочной железы перед хирургом и радиотерапевтом возникла задача выбора оптимальной последовательности реконструкции железы, а также снижения риска развития постлучевых осложнений. Лучевая терапия, наряду со снижением риска рецидива заболевания, повышает риск развития осложнений после реконструкции молочной железы, и наоборот, реконструированная молочная железа может вызвать сложности для радиолога для правильной доставки необходимой дозы облучения. Свести к минимуму частоту и тяжесть осложнений после проведения лучевой терапии на реконструированную железу без ущерба для онкологических или косметических результатов – важная и общая междисциплинарная цель для онкологов и радиотерапевтов.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, подкожная мастэктомия, кожесохранная мастэктомия, реконструкция молочной железы, одномоментная реконструкция, лучевая терапия, рецидив, реабилитация, капсуллярная контрактура, качество жизни

Для цитирования: Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия при раке молочной железы $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ после мастэктомии или подкожной/кожесохранной мастэктомии с реконструкцией. Обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 39–45. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45

Е. Rasskazova¹, А. Zikiryakhodzhaev^{1,2,3}, Е. Khmelevsky¹

Radiation Therapy for Breast Cancer $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ after Mastectomy or Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomy with Reconstruction. Literature Review

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
³Peoples' Friendship University of Russia, (RUDN University), Moscow, Russia

Contact person: Е. Rasskazova, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: The literature review analyzes publications over the past decades on the need for radiation therapy after mastectomy or subcutaneous/skin-preserving mastectomy with reconstruction.

Results: Risk factors for breast cancer recurrence were analyzed. The effect of radiation therapy on the recurrence of breast cancer after mastectomy, subcutaneous and skin-preserving mastectomy with reconstruction was evaluated depending on the stage, lymph node lesions, and the presence of unfavorable molecular biological types. Indications for radiation therapy are described. The effect of radiation therapy on early and late complications of the reconstructed breast and options for reducing the percentage of complications were analyzed.

Conclusion: The exclusion of radiation therapy from the breast cancer treatment plan is a decrease in the percentage of complications caused by radiation therapy, for example, during implant reconstruction – a decrease in capsular contractures. And, as a result, improving the quality of life of patients, reducing repeated operations in case of complications, which means it is economically profitable. In recent years, due to the increasing need for various breast reconstruction options, the surgeon and radiotherapist have faced the task of choosing the optimal sequence of breast reconstruction, as well as reducing the risk of post-radiation complications. Radiation therapy, along with reducing the

risk of relapse of the disease, increases the risk of complications after breast reconstruction, and vice versa, the reconstructed mammary gland can cause difficulties for the radiologist to correctly deliver the required dose of radiation. Minimizing the frequency and severity of complications after radiation therapy on the reconstructed gland without compromising oncological or cosmetic results is an important and common interdisciplinary goal for oncologists and radiotherapists.

Keywords: *breast cancer, mastectomy, subcutaneous mastectomy, skin-preserving mastectomy, breast reconstruction, simultaneous reconstruction, radiation therapy, relapse, rehabilitation, capsular contracture, quality of life*

For citation: Rasskazova E, Zikiryakhodzhaev A, Khmelevsky E. Radiation Therapy for Breast Cancer $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ after Mastectomy or Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomy with Reconstruction. Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):39-45. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45

Введение

Лечение рака молочной железы (РМЖ) значительно эволюционировало в последние годы. Многочисленные публикации с 1980 г показали, что органосохраняющие операции при РМЖ и послеоперационная лучевая терапия не увеличивают показатели местных рецидивов по сравнению с мастэктомиями. В литературном обзоре проанализированы публикации за последние десятилетия о необходимости лучевой терапии после мастэктомии или подкожных/кожесохраных мастэктомиях (ПМЭ, КМЭ) с реконструкцией.

За последние годы число мастэктомий у пациенток не снижается, так как не всегда можно выполнить органосохраняющие операции, например при недостаточном соотношении объема молочной железы и размера опухолевого узла, при мультицентрической РМЖ, число случаев которого увеличилось благодаря появлению в диагностике магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез [1].

Разделы

Рецидив рака молочной железы

Рецидив РМЖ – это возобновление опухолевого роста в зоне операции через 6 и более месяцев после лечения. Рецидивы делят на местные и регионарные (зона лимфатических узлов). Диагностика рецидивов РМЖ не отличается от диагностики первичного опухолевого узла. Необходимо отметить, что реконструкция молочной железы лоскутами или имплантатами не препятствует диагностике рецидивов. При необходимости можно выполнить МРТ молочных желез для исключения мультицентрического рецидивного опухоли, а также провести позитронно-эмиссионную томографию для исключения метастазов, что необходимо для выработки оптимального плана лечения пациентки.

Прогноз рецидива РМЖ аналогичен таковому для первичной опухоли, а определяется прежде всего гистологическими характеристиками опухолевого узла, молекулярно-биологическим типом.

Факторы риска рецидива РМЖ после подкожной мастэктомии (ПМЭ) или кожесохранной мастэктомии (КМЭ) с одномоментной реконструкцией следующие: размер опухолевого узла, статус лимфатических узлов, характеристики злокачественности опухолевого узла, молекулярно-биологический тип, возраст пациентки, положительный край резекции, наличие мутаций.

Таким образом, влияние биологических характеристик опухолевого узла на рецидив очевидно, а объем хирургического вмешательства коррелирует с вероятностью рецидива, чем больше объем удаляемых тканей, тем вероятность рецидива ниже, отдельный вопрос – это влияние лучевой терапии на местный рецидив рака молочной железы после выполнения ПМЭ и КМЭ с реконструкцией.

Например, Agha R.A. et al изучили 14 статей, в которых проанализированы 3015 пациенток с диагнозом РМЖ, не было выявлено статистически значимой раз-

ницы в 5-летней безрецидивной выживаемости и смертности для групп ПМЭ и КМЭ (рецидивы 3,9 против 3,3 % соответственно; $p = 0,45$) [2].

Влияние лучевой терапии на рецидив рака молочной железы

Показания к лучевой терапии после мастэктомии при РМЖ – это размер опухолевого узла более 5 см или наличие метастатического поражения 4 и более подмышечных лимфатических узлов. Лучевая терапия при местнораспространенном РМЖ направлена на снижение процента рецидива и смертности. Необходимость лучевой терапии (ЛТ) после мастэктомии при ранней стадии РМЖ остается спорным вопросом.

Наличие факторов риска, а именно молодой возраст, пременопауза, наличие лимфоваскулярной инвазии, высокая степень злокачественности, размер опухолевого узла более 2 см, связаны с повышенным риском рецидива на ранних стадиях РМЖ и, можно рассмотреть влияние ЛТ в отдельных случаях, даже при $pT_{1-2}N_1M_0$.

Мета-анализ (EBCTCG), опубликованный в 2014 г, доказал необходимость ЛТ в подгруппе пациентов pN_1 [3].

В мета-анализе проанализировали роль ЛТ для 8135 женщин, получавших лечение с 1964 по 1986 гг. У 3786 женщин, включенных в исследование, были поражены лимфатические узлы и пациентки были разделены на группы в зависимости от числа пораженных лимфатических узлов – от одного до трех в первой группе и четыре и более положительных лимфатических узлов во второй группе. Все пациентки получили лучевую терапию на грудную стенку, надключичную или подмышечную и паракостральная область. Для 700 женщин с подмышечной диссекцией и без положительных узлов ЛТ не оказала существенного влияния на локорегионарный рецидив. Для 1314 женщин с подмышечной диссекцией и поражением 1–3 лимфатических узлов ЛТ уменьшала вероятность локорегионарного рецидива ($p < 0,00001$), общего рецидива (OP 0,68; 95 % ДИ 0,57–0,82, $p = 0,00006$) и вероятность смерти (OP 0,80, 95 % ДИ 0,67–0,95, $p = 0,01$). У 1133 из этих 1314 женщин проводилась также лекарственная терапия (циклофосфамид, метотрексат и фторурацил или тамоксифен) в обеих группах испытаний, и для них ЛТ уменьшала локорегионарный рецидив ($p < 0,00001$), общий рецидив (OP 0,67; 95 % ДИ 0,55–0,82, $p = 0,00009$) и вероятность смерти (OP 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,94, $p = 0,01$). Для 1772 женщин с подмышечной диссекцией и поражением 4 и более положительных узлов лучевая терапия снижала локорегионарный рецидив ($p < 0,00001$), общий рецидив (OP 0,79; 95 % ДИ 0,69–0,90, $p = 0,0003$) и смертность (OP 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,99, $p = 0,04$) [3].

В 2021 г. опубликован мета-анализ, в котором проанализированы 17747 пациенток, где роль ЛТ оценена при положительных лимфатических узлах после неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Объединенные результаты показали, что ЛТ снижает локорегионарный рецидив (OP 0,38; 95 % ДИ 0,19–0,77, $p = 0,007$). Однако,

при добавлении ЛТ для пациентов с урN₀ не наблюдалось существенной разницы в выживаемости (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,21–2,27, $p=0,55$). Кроме того, не было выявлено статистически значимой связи между лучевой терапией и общей выживаемостью (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,64–1,04, $p=0,10$). Таким образом, ЛТ может снизить местно-регионарный рецидив для пациентов с урN₀ после НАПХТ, но не увеличивает общую выживаемость [4]. В последние годы преобладает НАПХТ по сравнению с адьювантной полихимиотерапией (АПХТ), так как первая позволяет выполнить органосохраняющие операции после лекарственной терапии в случае достижения полной или частичной регрессии опухолевого узла.

Рандомизированные исследования показали, что НАПХТ увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, а необходима ли в данном случае лучевая терапия? Данный мета-анализ важен, так как за последнее десятилетие роль НАПХТ при агрессивных молекулярно-биологических типах (тройной негативный и нелюминальный или люминальный тип В HER2 позитивный) и/или местнораспространенном РМЖ, крайне актуальна. Число пациенток с трансформацией из cN₁ в усN₀ растет и выполнение послеоперационной ЛТ в данной группе остается актуальным вопросом.

Nikyara N. et al, 2022 г. в мета-анализ включили 13 исследований для оценки ЛТ у пациенток с N+, которые после НАПХТ рестадированы до урN₀, при этом риск рецидива составил (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,42–0,81) и не было выявлено влияние ЛТ на общую и безрецидивную выживаемость. Всего в анализ были включены 2388 пациентов с N+ при постановке диагноза и с урN₀ после НАПХТ, 859 из них получили лучевую терапию и 1529 – нет. Результаты показали статистически значимое снижение риска рецидива у пациентов, получавших лучевую терапию (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,42–0,81; $p=0,001$).

Что касается влияния лучевой терапии на общую выживаемость, девять исследований, включающих 14991 пациента, из которых 8281 лечились с ЛТ и 6710 без ЛТ, не показали статистически значимой разницы между группами (HR 0,92; 95 % ДИ 0,82–1,03; $p=0,14$). В данном мета-анализе была попытка выяснить, могут ли пациенты с pCR как в молочной железе, так и в подмышечной области представлять группу без какой-либо пользы от ЛТ. Было выявлено преимущество ЛТ для безрецидивной выживаемости. Фактически это продолжающееся рандомизированное исследование NSABP B-51/ RTOG 1304 [5].

Нет однозначного ответа на вопрос – влияет ли однократная реконструкция железы на качество дозиметрического планирования с точки зрения точности дозного распределения как в мишени, так и в здоровых тканях даже при использовании современных технологий облучения.

Рутинное использование буста или болюса для случаев ЛТ с реконструкцией или без нее не рекомендуют [6].

В оценке значения ЛТ для пациентов с негативными лимфатическими узлами, но при размере опухолевого узла с T₁₋₂, важны следующие предикторы, такие как размер опухоли, R1, пременопаузальный статус, мультицентричность, тройной негативный и HER2-позитивный типы. Современное планирование лечения может обеспечить оптимальное распределение дозы ЛТ практически у всех пациентов с РМЭ. Группа экспертов по раку молочной железы DEGRO рекомендует использовать ЛТ после ПМЭ и КМЭ для пациенток со средним риском рецидива, а также на ранней стадии рака в случае высокого риска рецидива РМЖ, когда по оценкам клиничес-

ских и биологических факторов риска 10-летний локорегионарный риск рецидива будет превышать 10 % [7].

Cihan Y.B. et al проанализировали данные 89 пациенток со средним возрастом 53 года (диапазон: 30–81 год). Было установлено, что 5 и 10-летние показатели местного рецидива составляют 6,6 в группе с ЛТ и 7,1 % в группе без ЛТ. В группе с ЛТ средняя общая выживаемость составляла 110,3 мес, а выживаемость без прогрессирования составляла 104,4 мес. В группе без ЛТ соответствующие показатели составили 104,3 и 92,1 мес. соответственно. Локорегионарный рецидив и/или отдаленное метастазирование выявлено у девяти (10 %) пациентов. Локорегионарный рецидив диагностирован в основном у пациентов с инвазивной протоковой карциномой, опухолью размером >3,0 см, при II степени злокачественности и наличием перинодальной инвазии, в пременопаузальном периоде [8].

Согласно рандомизированным исследованиям у пациенток после мастэктомии, частота локальных рецидивов варьирует от 4 до 40 %. И какая группа пациентов должна получать ЛТ – все еще обсуждается. Размер опухоли более 5 см и четыре и более положительных лимфатических узла являются известными показаниями к ЛТ (это «белая зона» пациенток). На ранней стадии опухоли ЛТ может быть назначена для улучшения местного контроля, при одном из следующих критериев: молодые пациенты; III степень злокачественности опухолевого узла; отрицательные рецепторы эстрогенов (ER); пременопаузальный статус; лимфоваскулярная инвазия; недостаточная подмышечная диссекция (удаление десяти и менее лимфатических узлов); R1 [8].

Согласно результатам рандомизированных исследований, у пациенток РМЖ T₁₋₂N₁ риск местного рецидива при 10-летнем наблюдении, составляет от 8 до 23 % без лучевой терапии. В Оксфордском обзоре было обнаружено, что рецидив составляет 4 % при ЛТ и 16 % в группе без ЛТ. Однако в последние годы при ретроспективном анализе пациентов, перенесших мастэктомию, имевших 1–3 положительных лимфатических узла и получавших адьювантную системную терапию, было показано, что частота рецидива составляет 5–10 %. Сегодня из-за низкого процента рецидива ЛТ промежуточной группы риска пациенток с опухолью T₁₋₂ и T₁₋₃ и с метастатическими лимфатическими узлами считаются не-必需的. С другой стороны, кто может извлечь выгоду ЛТ – актуальный вопрос? Разные исследователи разных стран описывают предикторы, которые увеличивают риск рецидива. В частности, если у пациента было два и более из этих факторов, а именно возраст менее 40 лет, размер опухоли более 2 см, ER-статус (-), HER2 (3+), статус LVI (+), метастазирование трех лимфатических узлов, степень злокачественности 3, инвазия экстракапсулярных лимфатических узлов – это показание к ЛТ [8].

Пациенты с опухолью T₁₋₂ и T₁₋₃ и с положительными лимфатическими узлами попадают в «серую зону», и показания к ЛТ в этой группе уточняются. Локальный рецидив в группе с ЛТ составил 6,6, а в группе без ЛТ – 7,1 %. Чем дольше периоды наблюдения, тем выше были показатели местного рецидива после мастэктомии: в 10 лет она составляла 16, а в 15 лет – 33 % [8].

Крайне агрессивным молекулярно-биологическим типом является тройной негативный РМЖ, который составляет 15–20 % в популяции, характеризуется высоким риском прогрессирования и низкой выживаемостью, поэтому из-за отсутствия мишени здесь единственный вариант лечения – это химиотерапия. Кроме того, пик рецидива тройного негативного типа РМЖ имеет место первые 2–3 года после операции. Актуальным остает-

ся вопрос о необходимости ЛТ после мастэктомии при тройном негативном типе РМЖ даже на ранней стадии ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$).

В работе Chen F. et al проанализированы ранние стадии тройного негативного РМЖ после мастэктомии, где было показано увеличение общей выживаемости в данной подгруппе [9].

Так, в мета-анализе 2014 г. было показано увеличение безрецидивной выживаемости у пациенток с метастатически измененными лимфоузлами от 1 до 3, которым проводилась ЛТ, но не был проведен анализ молекулярно-биологических типов РМЖ [3].

Рассмотрим второй агрессивный молекулярно-биологический тип РМЖ – HER2 позитивный.

Исследование Herceptin Adjuvant (HERA) [10] является рандомизированным клиническим исследованием III фазы, которое установило эффективность трастузумаба при HER-2 положительной ранней стадии РМЖ. Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ проспективных данных 1633 пациентов с мастэктомией и адьювантным трастузумабом. Основной целью исследования было определение влияния ЛТ на локорегионарные показатели рецидивов.

Результаты: проанализированы данные 940 пациентов (57,6 %), которые получали ЛТ, и 693 пациента (42,4 %) без ЛТ. Пациенты в группе ЛТ имели худшие прогностические характеристики заболевания. При медиане наблюдения в 11 лет не было отмечено значимой разницы в рецидивах после ЛТ у пациентов с отрицательным узлом (N_0) ($p = 0,96$). Пациенты с 1–3 положительными лимфатическими узлами имели безрецидивную выживаемость 97 % в группе ЛТ по сравнению с 90 % в группе без ЛТ (отношение рисков = 0,28, $p = 0,004$) и незначительное улучшение общей выживаемости после ЛТ (отношение рисков = 0,63, $p = 0,06$). Хотя величина положительного эффекта ЛТ ниже, чем в исторических исследованиях, настоящие результаты свидетельствуют о пользе ЛТ для пациентов с HER-2 (3+) с 1–3 метастатическими лимфатическими узлами. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какие пациенты с HER-2-положительным РМЖ получают наибольшую пользу от ЛТ [10].

Определение показаний к лучевой терапии в “серой зоне”, особенно актуально при $pT_2N_1M_0$. Расширение поля послеоперационного облучения с захватом надподключичной области в большей степени показано пациенткам с трижды негативным РМЖ, особенно при условии неадекватного исследования подмышечных лимфоузлов (когда необходимо облучение подмышечной зоны), а также больным с выраженной лимфоваскулярной инвазией, даже при стадии $T_3N_0M_0$, как рекомендуют специалисты Американского колледжа радиологии (American College of Radiology). При локализации опухолевого узла во внутреннем или центральном квадранте молочной железы и поражении подмышечных лимфоузлов, особенно в сочетании с другими факторами риска, необходимо рассмотреть возможность облучения паракстernalной области.

Пациенты РМЖ $pT_2N_1M_0$ после радикальной мастэктомии требуют индивидуального подхода. При наличии факторов риска целесообразно облучение хотя бы грудной стенки, в ряде случаев надподключичных, а также паракстernalных и подмышечных лимфоузлов. В некоторых ситуациях оставить данную категорию пациенток без облучения, не взвесив тщательно все аргументы «за» и «против», было бы опрометчиво [11].

Французское исследование 4283 пациенток после мастэктомии с или без ЛТ за период с 1980 по 2013 гг.,

позволило оценить рецидив и общую выживаемость у пациентов с pN_{0-1mic} на основе многомерного анализа (логистическая регрессия и модель Кокса). Более половины пациентов с pN_{0-1mic} исследуемой когорты получили ЛТ, что увеличило безрецидивную и общую выживаемость. Сопоставление пациентов с pN_{0-1mic} на основе анализа количества клинико-патологических факторов риска рецидива позволило выявить субпопуляцию более высокого риска (≥ 3 фактора риска рецидива), где ЛТ не улучшила результаты лечения пациентов [12].

В китайском исследовании 2022 г. за 7-летний период наблюдения изучена группа пациенток РМЖ $pT_{1-2}N_1$ ($n=548$), которым выполнена мастэктомия [13]. Признаки высокого риска рецидива включают в себя возраст пациентки, количество положительных лимфатических узлов, Т-стадию и индекс Ki67. Различия в выживаемости и локальном рецидиве сравнивали по группам, причем группа с ЛТ составила 259, а без ЛТ – 289 пациенток. Медиана наблюдения составила 69 мес, при этом 5-летний показатель безрецидивной, общей выживаемости, рецидива в общей когорте составили 90,2, 97,4 и 3,6 % соответственно. ЛТ существенно не улучшила данные результаты во всей когорте.

Пациенты были разделены на группы низкого риска (без или с одним фактором риска) и высокого риска (с двумя и более факторами риска). По данным одномерного и многофакторного анализа, относительный риск в группе высокого риска ($OP = 1,81$; 95 % ДИ 1,11–2,98, $p=0,02$) оказался самостоятельным фактором прогноза безрецидивной выживаемости. В группе высокого риска ЛТ улучшила безрецидивную выживаемость с 81,4 до 91,9 % и общую выживаемость – с 95,5 до 98,6 % и снизила 5-летний показатель местного рецидива с 5,6 до 1,4 % соответственно ($p < 0,01$, $p = 0,05$ и $p = 0,06$). Тем не менее, в группе низкого риска не наблюдалось никакой пользы для выживаемости от ЛТ ($p=0,45$, $p=0,51$ и $p=0,99$ соответственно). В многофакторном анализе ЛТ оставалась независимым прогностическим фактором для безрецидивной выживаемости ($OP = 0,50$; 95 % ДИ 0,24–1,00, $p=0,05$) в группе высокого риска.

Таким образом, ЛТ значительно улучшила безрецидивную выживаемость у пациентов РМЖ $pT_{1-2}N_1$ с высоким риском, но не у пациентов с низким риском [13].

Frandsen J.E. et al проанализировали результаты лечения 219 пациенток после мастэктомии моложе 40 лет, с размером опухолевого узла T_{1-2} , с N_0 , с и без ЛТ [14].

Из этих 219 пациенток 38 получили облучение после мастэктомии и 181 – нет. У женщин, получавших облучение после мастэктомии, не наблюдали рецидивы. Для женщин, не получавших облучение после мастэктомии, выживаемость без локального прогрессирования составила 94,7 и 89,7 % в течение 5 и 10 лет соответственно. Лимфоваскулярная инвазия была единственным фактором, предсказывающим рецидив. Для женщин без лимфоваскулярной инвазии 5- и 10-летняя выживаемость без локального прогрессирования составила 96,0 и 93,3 % соответственно. Для женщин с лимфоваскулярной инвазией, которые не получали облучение после мастэктомии, безрецидивная выживаемость составила 89,1 % через 5 лет. Т.е. наличие лимфоваскулярной инвазии (независимо от других факторов риска) влияло на риск локального рецидива, и риск снижался при облучении [14].

Miyashita M. et al провели ретроспективное многоцентровое исследование и выявили 658 пациенток с 1–3 положительными подмышечными лимфатическими узлами, которым выполнена мастэктомия в период с 1999 по 2012 гг. Среднее время наблюдения составило

7,3 года. Не было отмечено существенной разницы в безрецидивной выживаемости между группами с и без ЛТ ($p=0,36$). 8-летняя выживаемость с и без ЛТ составила 98,2 и 95,3 % соответственно. После сопоставления пациентов по показателям группы ЛТ по сравнению с группой без ЛТ продемонстрировала значительно лучший локорегионарный контроль ($p = 0,03$) во всей когорте. 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 97,8 и 88,4 % в группах с ЛТ и без ЛТ соответственно. В частности, безрецидивная выживаемость при HER2-положительном РМЖ значительно улучшилась по сравнению с предыдущими схемами лекарственного лечения ($p=0,03$) [15].

В 2014 г. по исследованию (EBCTCG) был опубликован мета-анализ о влиянии ЛТ [3]. Было доказано, что 20-летний уровень смертности от рака молочной железы снизился с 49,4 до 41,5 % (ОР 0,78; $p=0,01$). С данными результатами в 2016 г. согласилась экспертизная группа ASCO / ASTRO / SSO, что ЛТ снижает риск рецидива и влияет на смертность от рака молочной железы у пациентов РМЖ Т₁₋₂ с одним-тремя положительными подмышечными лимфатическими узлами. Тем не менее, группа ASCO/ASTRO/SSO также признала, что пациенты РМЖ Т₁₋₂ и одним-тремя положительными узлами являются гетерогенной группой с различными прогнозами. Они подчеркнули, что отдельные подгруппы пациентов в этой популяции, вероятно, будут иметь такой низкий риск рецидива, что польза от ЛТ может быть неочевидной.

В исследование EORTC 10981-22023 AMAROS (After Mapping of the Axilla, Radiotherapy or Surgery?) были включены пациенты с клинически негативными лимфатическими узлами, которые оказались положительными при плановом гистологическом исследовании SLN, но при этом диаметр поражения был менее 3 см (примерно 17 % каждой группы перенесли мастэктомию). В исследование сообщалось о 5-летней частоте подмышечных рецидивов 0,43 % после лимфаденэктомии и 1,19 % в группе где применялась ЛТ, но при этом значительно более низкие показатели клинической лимфадемы в группе лучевой терапии по сравнению с группой хирургического лечения (23 по сравнению с 11 %; $p < 0,0001$) [1].

Влияние лучевой терапии на осложнения при реконструкции молочной железы: ранние и поздние

Рассмотрим только местные реакции на область реконструированной молочной железы (местные лучевые повреждения). Лучевые реакции в зоне облучения делят на ранние и поздние. К ранним местным реакциям относят лучевые повреждения, развивающиеся в процессе ЛТ или в ближайшие 3 месяца после нее. Ранние лучевые реакции в виде эритемы, сухого и влажного эпидермита лечат консервативно.

Поздние лучевые повреждения кожи проявляются в виде атрофического или гипертрофического дерматита, лучевых язв. Лечение носит характер консервативного или хирургического (лучевые язвы) [16].

Другим актуальным вопросом остается необходимость ЛТ на реконструированную молочную железу после под кожных или кожесохранных мастэктомий, в том числе в зависимости от варианта реконструкции (лоскуты или силиконовые эндопротезы, одномоментная одноступенчатая или двухэтапная или отсроченная).

Группа OPBC-2021 высказала следующие замечания о под кожной мастэктомии: предполагаемая ЛТ не должна влиять на разрез кожи молочной железы, не препятствовать свободной пересадке сосково-ареолярного

комплекса, а также хирургическая техника не должна зависеть от ЛТ, нельзя сохранять ткань молочной железы, чтобы заранее уменьшить риск осложнений. Кожесохранные и под кожные мастэктомии являются разновидностями мастэктомий, но при этих операциях всегда высок риск оставления не удаленных тканей молочной железы.

Остаются вопросы о влиянии ЛТ на лоскуты или экспандеры/эндопротезы, а именно, когда проводить лучевую терапию до или после реконструкции?

ЛТ аутологичных лоскутов при реконструкции молочной железы вызывает следующие осложнения: фиброз лоскута, некроз жира. Альтернатива аутологичным лоскутам – это двухэтапная реконструкция; изначально применение экспандера, далее ЛТ и замена экспандера на лоскуты.

Безусловно, самым применяемым методом реконструкции молочной железы при РМЖ являются эндопротезы. Потеря имплантатов после ЛТ составляет 9,1 против 0,5 % в группе без ЛТ. Для предупреждения данного осложнения можно применять двухэтапную одномоментную реконструкцию, изначально устанавливать экспандер молочной железы, с последующим вторым этапом в виде замены экспандера на эндопротез. Так как реконструкция молочной железы эндопротезами предпочтительна лоскутной методике, а именно из-за возраста пациенток, из-за длительности операции, поэтому двухэтапная одномоментная реконструкция молочной железы в случае ЛТ выигрывает [17].

Гулян И.С. с соавт. провели экспериментальное исследование влияния вторичного излучения в случае реконструкции эндопротезами. Объектами исследования были: грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Mentor объемом 225 мл, грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Arion объемом 350 мл, полиуретановый имплантат фирмы Silimed объемом 360 мл, грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Allergan объемом 295 мл и тканевой экспандер фирмы Allergan объемом 350 мл с физраствором. В начале и по завершении эксперимента измерялся спектр фонового излучения. Воздействие тормозного фотонного излучения с номинальной энергией от 100 до 700 кэВ на силиконовые имплантаты и тканевой экспандер, заполненный физиологическим раствором, возможно является одной из причин развития капсулярных контрактур после ЛТ. Генерация рассеянного излучения в диапазоне 300–600 кэВ на экспандере была меньше, чем на имплантатах на 8–20 %, что создает предпосылки для его использования во время ЛТ [18].

Влияние хирургической техники расположения эндопротеза относительно большой грудной мышцы и ЛТ в послеоперационном периоде на осложнения было проанализировано в следующих научных работах.

В последние годы отмечена тенденция к препекторальной реконструкции силиконовым эндопротезом при РМЖ, что связано с меньшим болевым синдромом и отсутствием эффекта анимации [19].

Elswick S.M. et al проанализировали данные для пациенток РМЖ, которым выполнена препекторальная реконструкция молочной железы силиконовыми эндопротезами. Препекторальная реконструкция включала 93 операции у 54 женщин, перенесших одномоментную двухэтапную реконструкцию (39 двусторонних и 15 односторонних) и одностороннюю ЛТ после мастэктомии. Среднее время наблюдения 19 мес после мастэктомии и реконструкции тканевым экспандером и 9 мес с момента установки эндопротеза. Общие показатели осложнений в облученных и необлученных сторонах

нах были следующими: инфекция – 18,5 против 7,7 %; серома – 5,6 против 5,1 %; некроз кожи 1,9 против 2,6 %; капсуллярная контрактура – 1,9 против 0 %; гематома – 1,9 против 2,6 %; и экструзия – 1,9 против 0 %. При однофакторном анализе не было выявлено факторов риска, связанных с какими-либо осложнениями, включая лучевую терапию [20].

Группа OPBC-2021 не пришла к выводу, связана ли реконструкция на основе препекторальных имплантатов с более высоким риском осложнений, чем субпекторальное расположение имплантатов в сочетании с ЛТ.

Chopra Sh. et al, 2021 г. проанализировали влияние препекторальной и субпекторальной реконструкции эндопротезом с сетками и без после ПМЭ/КМЭ и влияние ЛТ на разные реконструкции. В исследование было включено 2000 пациенток с препекторальной реконструкцией с ацеллюлярным дермальным матриксом (АДМ)/синтетической сеткой [21]. Отметим, что препекторальная реконструкция молочной железы при РМЖ – новый перспективный метод.

Частота потери имплантатов была отмечена в большинстве рассмотренных исследований (22 исследования). Интересно, что частота потери имплантата уменьшается с размерами сетки, используемой для покрытия имплантата. При полном покрытии имплантата показатель колеблется от 1 до 18 %, снижается при частичном покрытии до 0–8 %. В проспективном исследовании (78 пациентов с помощью АДМ препекторальной реконструкции молочной железы на основе имплантатов) сообщалось о частоте потери имплантатов 10 %. При рассмотрении только групп с ЛТ не обнаружено статистически значимой частоты потери имплантатов между двумя группами 19,3 и 15,4 %. Большая часть решений об удалении протезов была вызвана инфекцией. Более высокая частота потери субмышечных имплантатов, чем в препекторальной группе, была связана с желанием пациенток удалить имплантат после облучения молочной железы из-за миграции имплантата, капсуллярной контрактуры и клинического дискомфорта. Этой группе пациенток выполняют или аутологичную реконструкцию, или замену имплантата в новую препекторальную плоскость. В исследованиях, в которых не использовалась сетка, авторы сообщили об отсутствии потери имплантата при реконструкции имплантата в препекторальной плоскости после периода наблюдения 51,5 мес. Исследование также показало, что курение было связано со значительной более высоким риском послеоперационной капсуллярной контрактуры. Капсуллярная контрактура зависит от времени и может возникнуть через 2–3 года. При препекторальной реконструкции молочной железы на основе имплантатов без сетки, риск контрактуры составил 3,8 % в течение среднего периода наблюдения 51,5 мес. Этот вывод можно отнести к использованию текстурированного имплантата [21].

Для сравнения, влияние ЛТ у пациентов, у которых была субпекторальная реконструкция молочной железы на основе имплантатов, частота контрактуры была значительно выше, чем для препекторальных пациентов с ЛТ (52,2 против 16,1 %; $p=0,0018$). Тяжесть капсуллярной контрактуры (3 или 4 степени) была больше в субпекторальной когорте, получавшей ЛТ. Частота капсуллярной контрактуры при препекторальных реконструкциях составляет около 3–10 %. При анализе подгрупп сообщалось о более высоких показателях капсуллярных контрактур в некоторых исследованиях, которые со временем значительно снизились с использованием АДМ. Так, средние показатели капсуллярной контрактуры при частичном покрытии АДМ ниже (3,6 %), чем при ис-

пользовании АДМ при частичном покрытии (5,2 %), а при использовании TiloopR сетки составляет около 4 %. Частота потери имплантата около 5,2 % при АДМ и 3–3,5 % в группе синтетической сетки [22].

В работе 2021 г. проанализированы данные 1927 пациенток с одномоментной реконструкцией и 1546 пациенток с отсроченной реконструкцией молочной железы (всего 3473 реконструкции). Ранние осложнения включали потерю лоскута, жировой некроз, тромбоз, серому, гематому, инфекцию. Поздние осложнения включали фиброз или контрактуру, тяжелую асимметрию, гиперпигментацию и уменьшение объема лоскута [23]. Одномоментная реконструкция молочной железы не продемонстрировала значительного увеличения частоты осложнений в сравнении с двухэтапной. Так, жировой некроз отмечен у 14,9 и 8,1 % ($p=0,076$), потеря лоскута 0,9 и 1,8 % ($p=0,295$), гематома 1,9 и 1,1 % ($p=0,247$), инфекция 11,7 и 4,7 % ($p=0,155$) и тромбоз 1,5 и 3,4 % ($p=0,150$) соответственно. Серомы встречались реже при одномоментной реконструкции: 2,7 против 10,6 % при отсроченной реконструкции ($p=0,042$) [23].

Реконструкция молочной железы в сочетании с ЛТ снижает риск рецидива РМЖ, однако растет процент осложнений и в первую очередь – частота капсуллярных контрактур в случае реконструкции имплантатами [24].

Weber W.P. et al, 2022 г. рекомендуют при выполнении ПМЭ или КМЭ с реконструкцией и с планируемой ЛТ после операции выполнять классический объем операции, не оставлять часть ткани молочной железы для снижения риска осложнений. При необходимости в ЛТ предпочтительнее одномоментная аутологичная реконструкция. Но ЛТ не является абсолютным противопоказанием и для постоянных имплантатов, экспандеров, или использования сетки. Также форма и размер реконструированной молочной железы важны для планирования ЛТ [6].

При ПМЭ частота частичного или полного некроза сосков составляет 15,0 %, а частота осложнений была выше, чем при КМЭ (22,6 против 14,0 % соответственно). Более высокая общая частота осложнений была обусловлена частотой некроза сосков в группе с ПМЭ (15,0 %) [2].

Заключение

Надо отметить, что показания к ЛТ после операции мастэктомии или ПМЭ/КМЭ с реконструкцией при размере опухолевого узла более 5 см и/или наличии поражения 4 и более лимфатических узлов неоспоримы. В промежуточной группе риска рецидива РМЖ, т.е. при размере опухолевого узла до 5 см и поражении 1–3 лимфатических узлов ЛТ необходимо рассматривать при наличии предикторов повышенного риска рецидива.

Исключение ЛТ из плана лечения РМЖ – это снижение процента осложнений, вызванных ЛТ, например при реконструкции имплантатами – это снижение капсуллярных контрактур. И, как следствие, повышение качества жизни пациенток, уменьшение повторных операций в случае развития осложнений, а значит это экономически выгодно.

В последние годы в связи с увеличением потребности в различных вариантах реконструкции молочной железы перед хирургом и радиотерапевтом возникла задача выбора оптимальной последовательности реконструкции железы, а также снижения риска развития постлучевых осложнений. Лучевая терапия, наряду со снижением риска рецидива заболевания, повышает риск развития осложнений после реконструкции молочной железы и, наоборот, реконструированная молочная же-

леза может вызвать сложности для радиолога для правильной доставки необходимой дозы облучения. Свести к минимуму частоту и тяжесть осложнений после проведения лучевой терапии на реконструированную же-

зу без ущерба для онкологических или косметических результатов – важная и общая междисциплинарная цель для онкологов и радиотерапевтов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Montero A., Ciérvide R., García-Aranda M., Rubio C. Postmastectomy Radiation Therapy in Early Breast Cancer: Utility or Futility? Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;147:10288. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102887>.
- Agha R.A., Omran Y.A.I., Wellstead G., Sagoo H. Systematic Review of Therapeutic Nipple-Sparing Versus Skin-Sparing Mastectomy. BJS Open. 2018;3;2:135-145. doi: 10.1002/bjs5.50119.
- McGale P., Taylor C., Correa C. et al. Effect of Radiotherapy after Mastectomy and Axillary Surgery on 10-Year Recurrence and 20-Year Breast Cancer Mortality: Meta-Analysis of Individual Patient Data For 8135 Women in 22 Randomised Trials. Lancet. 2014;383:9935:2127-2135. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
- Wang K., Jin X., Wang W.J., et al. The Role of Postmastectomy Radiation in Patients with Ypn0 Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. BMC Cancer. 2022;21;1:728. doi: 10.1186/s12885-021-08423-1.
- Nikyara N., Tegnlieusb E., Valachis A. Adjuvant Locoregional Radiation Therapy in Breast Cancer Patients with Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical and Translational Radiation Oncology. 2022;33:45-52. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.12.010>.
- Weber W.P., Shaw J., Pusic A., et al. Oncoplastic Breast Consortium Recommendations for Mastectomy and Whole Breast Reconstruction in the Setting of Post-Mastectomy Radiation Therapy. Breast. 2022;63:123-139. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.008.
- Hehr Th., Baumann R., Budach W. Radiotherapy after Skin-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in Intermediate-Risk Breast Cancer: Indication and Technical Considerations. Strahlenther Onkol. 2019;195;11:949-963. doi: 10.1007/s00066-019-01507-9.
- Cihan Y.B., Sarigoz T. Role of Postmastectomy Radiation Therapy in Breast Cancer Patients with T1-2 And 1-3 Positive Lymph Nodes. Onco. Targets. Ther. 2016;9:5587-5595. doi: 10.2147/OTT.S106871.
- Chen F., Pu F. Role of Postmastectomy Radiotherapy in Early-Stage (T1-2N0-1M0) Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. Onco. Targets. Ther. 2017;10:2009-2016. doi: 10.2147/OTT.S123803.
- Jaoude J.A., Azambuja E., Makki M., et al. Post-Mastectomy Radiation Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer Patients: Analysis of the HERA Trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2020;106;3)503-510. doi: 10.1016/ijrobp.2019.10.022.
- Деньгина Н.В. Особые показания к адьювантной лучевой терапии при раке молочной железы T2N1M0 после радикальной мастэктомии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 6. С. 12-15. [Dengina N.V. Special Indications for Adjuvant Radiation Therapy for Breast Cancer T2N1M0 after Radical Mastectomy. *Effektivnaya Farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy. 2017;6:12-15 (In Russ.)].
- Forissier V., Tallet A., Cohen M., et al. Is Post-Mastectomy Radiation Therapy Contributive in pN0-1mi Breast Cancer Patients? Results of a French Multi-Centric Cohort. Eur. J. Cancer. 2017;87:47-57. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.004
- Xu F-F., Cao L., Xu Ch., et al. Practical Model to Optimize the Strategy of Adjuvant Postmastectomy Radiotherapy in T1-2N1 Breast Cancer With Modern Systemic Therapy. Front Oncol. 2022;12:789198. doi: 10.3389/fonc.2022.789198.
- Frandsen J.E., Cannon G., Kokeny K.E., et al. Is Radiation Indicated for Young Women with Early Stage, Node-Negative Breast Cancer after Mastectomy? A Multi-Institution, Retrospective Review. Breast J. 2018;24;1:7-11. doi: 10.1111/bj.12827.
- Miyashita M., Tada H., Suzuki A. Minimal Impact of Postmastectomy Radiation Therapy on Locoregional Recurrence for Breast Cancer Patients with 1 to 3 Positive Lymph Nodes in the Modern Treatment Era. Surg. Oncol. 2017;26;2:163-170. doi: 10.1016/j.suronc.2017.03.003.
- Галченко Л.И., Маточкин В.В. Лучевые осложнения при лучевой терапии: Учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2015. 30 с. [Galchenko L.I., Matochkin V.V. *Luchevyye Oslozhneniya pri Luchevoy Terapii* = Radiation Complications in Radiation Therapy. A Textbook for Students. Irkutsk Publ., 2015. 30 p. (In Russ.)].
- Montero A., Ciérvide R., García-Aranda M., Rubio C. Postmastectomy Radiation Therapy in Early Breast Cancer: Utility or Futility? Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;147:10288. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102887>.
- Гулян И.С., Никифорова Н.О., Кустов В.Н. и др. Генерация вторичного излучения на поверхности эндопротезов, используемых для реконструкции молочной железы при мастэктомии, после проведения лучевой терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 4. С. 59-62. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-59-62. [Gulyan I.S., Nikiforova N.O., Kustov V.N., et al. Generation of Secondary Radiation on the Surface of Endoprostheses Used for Breast Reconstruction During Mastectomy, after Radiation Therapy. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal* = Pacific Medical Journal. 2020;4:59-62. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-59-62 (In Russ.)].
- Mitchell M.P., Wagner J., Butterworth J. Subcutaneous Implant-Based Breast Reconstruction, a Modern Challenge in Postmastectomy Radiation Planning. Pract. Radiat. Oncol. 2018;8;3:153-156. doi: 10.1016/j.prro.2017.09.001.
- Elswick S.M., Harless Ch.A., Bishop S.N., et al. Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction with Postmastectomy Radiation Therapy. Plast. Reconstr. Surg. 2018;142;1:1-12. doi: 10.1097/PRS.0000000000004453.
- Chopra Sh., Al-Ishaq Z., Vidya R. The Journey of Prepectoral Breast Reconstruction Through Time. World J. Plast. Surg. 2021;10;2:3-13. doi: 10.29252/wjps.10.2.3.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 4.2022. 2022.
- Hershenhouse K.S., Bick K., Shauly O., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Immediate Versus Delayed Autologous Breast Reconstruction in the Setting of Post-Mastectomy Adjuvant Radiation Therapy. J. Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021;74;5:931-944. doi: 10.1016/j.bjps.2020.11.027.
- Zernov K.Y., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., et al. Breast Reconstruction and Radiotherapy. Malignant Tumours. 2017;1:30-36. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-30-36.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.