

Возможность выполнения реконструктивно-пластической операции у больных раком молочной железы с положительным ВИЧ-статусом

О.С.Ходорович, В.А.Солодкий, А.А.Калинина-Масри, К.Д.Саркисян, М.А.Эрштейн
Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает сохранять свою лидирующую позицию в структуре заболеваемости среди женского населения социально-активного возраста. При этом положительный ВИЧ-статус пациентки может как усугубить процесс системного лечения злокачественного заболевания молочной железы, так и вовсе не изменить протокол лечения рака молочной железы при грамотном соблюдении всех рекомендаций, связанных с лечением ВИЧ инфекции. Для оценки актуальности проблемы данной категории пациенток больных раком молочной железы мы провели анализ литературы зарубежных исследователей, где говорится о возможности применения синтетических материалов при хирургическом вмешательстве. Полученные данные предполагается применить при хирургическом лечении у пациенток больных раком молочной железы молодого и среднего возраста с положительным ВИЧ-статусом, которые ведут социально-активный образ жизни. Также данные результаты несомненно влияют и на улучшение качества жизни таких пациенток. *Материалы и методы.* Нами представлен наглядный клинический пример пациентки с положительным ВИЧ-статусом, на фоне которого успешно выполнена реконструктивно-пластическая операция по поводу РМЖ. Также по результату цитогенетического исследования у данной пациентки присутствует мутация в гене BRCA2. Срок наблюдения составляет 36 мес. Инфекционные осложнения у данной пациентки не выявлены. *Результаты.* Проанализированы данные литературы зарубежных исследований по применению синтетических материалов при реконструктивных операциях у пациенток с положительным ВИЧ-статусом. Описаны возможные случаи инфицирования в раннем послеоперационном периоде у пациентов данной категории, которые абсолютно сопоставимы с полученными данными у пациентов без ВИЧ-статуса. *Заключение.* Положительный ВИЧ-статус пациентки не осложняет удовлетворительные результаты применения синтетических материалов в процессе реконструкции молочной железы, но лишь при контролируемом показателе клеток CD4.

Ключевые слова: рак молочной железы, ВИЧ, реконструктивно-пластическая операция, реконструкция молочной железы, CD4-клетки, профилактическая мастэктомия.

The Ability to Perform Reconstructive Plastic Surgery in Patients with Breast Cancer and HIV-Positive Status

O.S.Khodorovich, V.A.Solodkiy, A.A.Kalinina-Masri, K.D.Sarkisyan, M.A.Ershtein
Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Moscow

Breast cancer continues to maintain its leading position in the structure of the morbidity of the female population of socially active age. At the same time, the patient's HIV-positive status can aggravate the systemic treatment of breast cancer, it also may not change the treatment protocol for breast cancer if all recommendations related to the treatment of HIV infection are correctly observed. To assess the relevance of the problems of this category of patients with breast cancer, we analyzed the literature of foreign researchers, where the possibility of using synthetic materials for surgical interventions is suggested. They are recommended for use in surgical treatment of patients with breast cancer in patients of young and middle age with HIV-positive status, who lead a socially active lifestyle. Also, these results undoubtedly affect the improvement of the quality of life of such patients. *Materials and methods.* The article presents an illustrative clinical example of a patient with HIV-positive status, who underwent a successful reconstructive plastic surgery for breast cancer. Also, according to the result of a cytogenetic study, this patient had a mutation in the BRCA2 gene. The observation period was 36 months. Infectious complications in this patient were not identified. Results. The literature data of foreign studies on the use of synthetic materials in reconstructive surgery in patients with HIV-positive status are analyzed. Possible cases of infection in the early postoperative period in patients of this category are described, which are absolutely comparable with the data obtained in patients without HIV status. *Conclusion.* HIV-positive status of the patient does not complicate the satisfactory results of using synthetic material in the process of breast reconstruction, but only with a controlled indicator of CD4 cells.

Keywords: breast cancer, HIV, reconstructive plastic surgery, breast reconstruction, CD4 cells, prophylactic mastectomy.

Эпидемиология ВИЧ

Согласно современным статистическим данным развивающихся стран, у 4 из 10 ВИЧ-инфицированных пациенток в тот или иной период болезни развивается рак. Есть даже термин – СПИД-ассоциированные онкологические заболевания, к которым относятся лимфома, саркома Капоши, рак шейки матки. В настоящий момент до конца не изучен патогенез других онкологических заболеваний у данной категории пациенток – является ли ВИЧ провоцирующим фактором возникновения рака. Но существует мнение, что при ослабленном иммунитете при ВИЧ, провоцирующие факторы риска и нелеченные фоновые заболевания играют триггерную роль для возникновения онкологического заболевания. Так, у курильщика с ВИЧ-инфекцией риск заболеть раком легкого выше, чем у некурящего пациента без ВИЧ. Также пациентки с внутриэпителиальной неоплазией шейки матки и имеющие ВИЧ-инфекцию без своевременного лечения неизбежно заболеют инвазивным раком шейки

матки. То же самое можно сказать и о пациентках с наличием мутаций в генах BRCA1/BRCA2. У здоровых женщин с наличием одного из аллелей гена BRCA1 риск развития рака молочной железы составляет около 75%, а при герминальных мутациях гена BRCA2 риск развития опухолей молочной железы составляет 55–87,5%. [1, 2, 3] В свою очередь наличие мутаций в вышеуказанных генах у пациенток с ВИЧ-статусом увеличивают их заболеваемость раком молочной железы.

Рак молочной железы у пациенток с ВИЧ-статусом

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом онкологического заболевания во всем мире среди женского населения. Связь между ВИЧ-инфекцией и раком молочной железы не была тщательно исследована: по сравнению с общей численностью населения люди, живущие с ВИЧ/СПИДом, имеют аналогичный риск развития рака молочной железы. [4]

На ежегодной конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI, март 2019) в Сياتле были представлены данные когортного исследования из Ботсваны о снижении выживаемости ВИЧ-инфицированных женщин от рака молочной железы по сравнению с ВИЧ-негативными женщинами. По результатам полученных данных, рак молочной железы являлся основной причиной смерти у пациенток как у пациенток с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию (АРТВ), так и пациентки без ВИЧ. Поскольку люди с положительным ВИЧ-статусом живут дольше благодаря эффективному АРТВ лечению, смертность от СПИДа значительно снизилась, что нельзя сказать о неинфекционных заболеваниях, таких как рак или заболевания сердечно-сосудистой системы.

Специалистами была изучена картина заболеваемости раком среди 4 тыс. пациенток из четырех крупных онкологических центров в Ботсване. Участники отбирались при поступлении в учреждение и изучались в течение пяти лет. В группу исследования рака молочной железы вошли 510 женщин, обратившихся за онкологической помощью в медицинские учреждения в период с октября 2010 г. по сентябрь 2018 г. У 151 из общего числа был выявлен ВИЧ-положительный статус. В группе с положительным ВИЧ-статусом пациентки были в среднем моложе, чем в группе с отрицательным ВИЧ-статусом (47 лет против 56, соответственно). В обеих группах около 5% поступили с I стадией РМЖ, около 25% – со II стадией, около 40% – с III стадией и около 15% – с IV стадией или метастатической формой рака молочной железы. Обе группы пациенток также имели равные доли женщин с опухолевыми образованиями, положительными по рецепторам эстрогена (около 35%) и тройным негативным РМЖ (около 15%).

Большинство ВИЧ-позитивных женщин (85%) принимали АРТВ в момент постановки диагноза РМЖ, причем три четверти делали это в течение как минимум двух лет, а 70% имели вирусную нагрузку ниже 1000 копий/мл. Наиболее распространенными схемами лечения были зидовудин/ламивудин/эфафавиренз и тенофовир DF/эмтрицитабин/эфафавиренз. В представленном исследовании виды лечения существенно не различались в зависимости от ВИЧ-статуса пациентки: около 70% женщин перенесли мастэктомию, около 60% – химиотерапию и чуть менее половины – лучевую терапию. Большинство получали комплексное лечение. В ходе исследования умерли 70 (46%) ВИЧ-позитивных

пациенток и 101 (31%) с отрицательным ВИЧ-статусом. В обеих группах РМЖ был наиболее частой причиной смерти: на него пришлось около 90% случаев; около 3% смертей были связаны с побочными эффектами в ходе лечения. Ни одна из женщин с ВИЧ не умерла непосредственно от причин, связанных со СПИДом. Таким образом, по данным многофакторного анализа, общая выживаемость ВИЧ-положительных женщин была на 82% ниже, чем среди ВИЧ-отрицательных. В то же время пациентки больные раком молочной железы IV стадии имели соответственно высокий уровень смертности независимо от их ВИЧ-статуса.

Реконструктивно-пластические операции у пациенток с положительным ВИЧ-статусом

Говоря о раке молочной железы, следует отметить, что это системное заболевание, требующее системного и комплексного подхода к лечению. Хирургический этап является ключевым элементом лечения. В связи с активным развитием хирургии в области онкологии молочной железы возникло множество вариантов хирургического лечения: от тотального удаления молочной железы (радикальная мастэктомия) до органосохраняющих операций, одномоментные и отсроченные реконструкции с применением синтетических материалов или без. Для пациенток с отрицательным ВИЧ-статусом не вызывает никаких сложностей с выбором хирургической тактики, ориентируясь лишь на стадию заболевания, иммунобиологический подтип опухоли, результаты генетических анализов и возраст больной. Но в случае с ВИЧ-положительной статусом пациенток перед врачом всегда стоит вопрос о возможности и целесообразности выполнения хирургического лечения и реконструктивной операции у данной категории пациенток.

В 2017 г. была опубликована статья, представившая результаты исследования University of the Witwatersrand (Йоханесбург, ЮАР) доктора Н. Cubasch [5], и его коллег о том, что главным фактором для выбора лечения и хирургической тактики у пациенток была стадия заболевания. В меньшей степени на этот выбор влиял ВИЧ-статус пациенток. Он был определяющим фактором для самих пациенток, нежели для лечащего врача – будет выбрана пациенткам мастэктомия или органосохраняющее хирургическое лечение.

К сожалению, в настоящий момент отсутствует статистика о выполненных реконструктивно-пластических операциях у пациенток с положительным ВИЧ-статусом при раке молочной железы, положительных или отрицательных отдаленных результатах применения силиконовых эндопротезов у данной категории пациенток. Но все же в зарубежной литературе существуют данные применения синтетических материалов при имплантации в стоматологии у пациенток с диагнозом ВИЧ. В журнале *Clinical Oral Implants Research* было опубликовано бразильское исследование, по результатам которого исследователи позволяют предположить, что у пациенток с хорошо контролируемым ВИЧ-положительным статусом можно проводить процедуры по увеличению костной ткани и установки имплантатов с такими же долгосрочными результатами по сравнению с пациентками без ВИЧ. У ВИЧ-положительных лиц не было более частых осложнений [6, 7] Ранее были опубликованы данные о том, что хирургическое лечение с применением имплантатов у такой категории пациентов не противопоказано при условии контроля уровня CD4+ (T-cells) >200 [8].

Рис. 1. Вид пациентки до операции



Рис. 2. Вид пациентки после установки тканевого экспандера



Рис. 3. Вид пациентки через 14 дней после замены тканевого экспандера на силиконовый эндопротез справа и профилактической мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом



Рис. 4. Вид пациентки через 7 мес. после операции



Клинические примеры результатов реконструктивно-пластических операций

В клинику комплексной диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ РНЦРР Минздрава РФ в 2017 г. обратилась пациентка, 34 лет, с пальпируемым новообразованием в правой молочной железе. (рис. 1). По данным клинико-инструментального обследования, в правой молочной железе на границе верхних квадрантов определялась перестройка структуры тканей с включениями микрокальцинатов размерами 18,7×13,7 мм. По данным трепан-биопсии, выявлен инфильтративный дольковый рак молочной железы, 2-й степени злокачественности. По результатам иммуногистохимического исследования определялись рецепторы к эстрогену в 85%, рецепторы к прогестерону – в 80%, показатель Her2/neu – 1+, индекс пролиферативной активности (Ki67) – 23%. Пациентка была комплексно обследована по органам и системам – данных за регионарное и отдаленное метастазирование получено не было. Также пациентке, с учетом молодого возраста манифестации заболевания было проведено цитогенетическое исследование на наличие мутаций в генах BRCA1/BRCA2/CHEK2, стандартная панель (8 мутаций) – результат был получен отрицательный. В связи с этим, учитывая отягощенный семейный анамнез, было рекомендовано выполнение полного секвенирования генов, от которого пациентка на тот момент отказалась. Суммируя все полученные данные был установлен диагноз: рак правой молочной железы I стадия, cT1N0M0. При сборе анамнеза была получена информация, что пациентка находится на антиретровирусной терапии в течение 5 лет по поводу ВИЧ, 4 А стадия. Пациентка обсуждена на консилиуме с участием радиотерапевта, химиотерапевта, хирурга, эпидемиолога – на первом этапе рекомендовано проведение хирургического лечения. Также было получено заключение инфекциониста – с учетом сопутствующего диагноза и уровня клеток CD4+ (T-cells) >500 хирургическое лечение

пациентке не противопоказано. Учитывая отсутствие регионарного метастазирования, по данным амбулаторного обследования, пациентке было предложено выполнение биопсии сигнального лимфатического узла. Накануне операции пациентке была выполнена лимфосцинтиграфия с ОФЭКТ-КТ – в правой аксиллярной области определялись лимфоузлы центральной группы максимальными размерами 9,4×6×8 мм. В феврале 2018 г. пациентке была выполнена подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером и биопсией сигнального лимфоузла (рис. 2). Интраоперационно было выполнено срочное гистологическое исследование сигнальных лимфоузлов и подсосковой зоны, по результатам которого в 1 из 3 лимфоузлов был выявлен метастаз рака, в подсосковой зоне – без опухолевого роста. После получения планового морфологического исследования пациентка была консультирована химиотерапевтом и радиотерапевтом. Заключительный основной диагноз был сформулирован как рак правой молочной железы pT1N1M0. На втором этапе пациентке по согласованию с инфекционистом было проведено 4 курса ПХТ по схеме: доксорубицин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м² и по завершению проведена гормонотерапия тамоксифеном на фоне золадекса в первые два года. Далее в августе 2018 г. пациентка все же выполнила рекомендованный ранее цитогенетический анализ в виде полного секвенирования генов BRCA1 и 2, по результатам которого была выявлена мутация в гене BRCA2. Клиническая ситуация была повторно обсуждена на междисциплинарном консилиуме, где было принято решение о возможности выполнения профилактической подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом одномоментно с заменой тканевого экспандера на силиконовый эндопротез справа. Хирургическое вмешательство было выполнено в июне 2019 г. (рис. 3, 4). Противопоказаний к хирургическому вмешательству в связи с

сопутствующим инфекционным заболеванием не было (уровень клеток CD4+ (T-cells) >550). В настоящий момент пациентка удовлетворена эстетическим результатом.

Заключение

В данной статье мы хотели в очередной раз поднять вопрос об актуальности темы хирургического лечения генетически-ассоциированного рака молочной железы и обсуждения этой проблемы на междисциплинарном уровне. С каждым годом рекомендации европейских и американских ассоциаций дополняются новыми комментариями, что не перестает быть интересным. А решение вопроса с тактикой лечения и возможности реконструкции у пациенток с ВИЧ-статусом продолжает оставаться открытым. Данная категория пациенток требует не меньшего внимания, чем больные раком молочной железы без сопутствующего инфекционного заболевания. Результаты исследований в данном направлении выведут на новый уровень понимания иммунологических и онкологических проблем и пути их решения. По данным NСВІ (Национальный центр биотехнической информации), заболеваемость раком молочной железы примерно одинакова у пациентов с разным ВИЧ-статусом. Но у людей с ВИЧ рак чаще всего находят на более поздней стадии, а само заболевание протекает более агрессивно. Предполагают, что это связано со слабостью иммунной системы и более быстрым прогрессированием заболевания на ее фоне [9]. Также сложности сопровождаются и при подборе лекарственной терапии в процессе системного лечения заболевания в связи с возможной толерантностью к химиопрепаратам.

Нельзя не сказать о необходимости проведения просветительской работы среди медицинского персонала онкологических учреждений, которые зачастую могут отказывать в лечении пациентам с положительной ВИЧ-инфекцией. При грамотном междисциплинарном подходе к проблеме, ВИЧ-статус не является противопоказанием к хирургическому и в целом системному лечению онкологического заболевания.

Литература / References

1. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореферат дис. док. мед. наук. М.: 2009. / Ljubchenko L. N. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy i/ili yaichnikov: DNK-diagnostika, individual'nyi prognoz, lechenie i profilaktika. Avtoreferat dis. dok. med. nauk. M.: 2009. [in Russian]
2. Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Чхиквадзе В.Д., Оксанчук Е.А., Меских Е.В., Новикова Е.И. BRCA-ассоциированный рак молочной железы. Случай из практики. Трудный пациент. – 2016. – Т. 14. – № 10–11. – С. 46–49. / Khodorovich O.S., Snigireva G.P., Chkhikvadze V.D., Oksanchuk E.A., Meskih E.V., Novikova E.I. BRCA-assotsirovannyj rak molochnoj zhelezy. Sluchaj iz praktiki. Trudnyj patsient. 2016; 14: 10–11: 46–49. [in Russian]
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic familial high risk assessment: Breast and Ovarian, Version. 2.2016 [Электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (дата обращения 04.05.2016).
4. D'Andrea F., Ceccarelli M., Facciola A., Nunnari G.F., Pellicano G.F., Venanzi Rullo E. Breast cancer in women living with HIV. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Feb; 23 (3): 1158–1164.
5. Cubasch H., Joffe M., Ruff P., Dietz D., Rosenbaum E., Murugan N., Chih M.T., Ayeni O., Dickens C., Crew K., Jacobson J.S., Neugut A. Breast conservation surgery versus total mastectomy among women with localized breast cancer in Soweto, South Africa. PLoS One. 2017 Aug 10; 12 (8): e0182125.
6. Chirkut S. Breast cancer, human immunodeficiency virus and highly active antiretroviral treatment; implications for a high-rate seropositive region. Oncol Rev. 2019 Jan 14; 13 (1): 376.
7. McKenzie F., Zietsman A., Galukande M., et al. African Breast Cancer-Disparities in Outcomes (ABC-DO): protocol of a multicountry mobile health prospective study of breast cancer survival in sub-Saharan Africa. BMJ Open. 2016; 6: e011390.
8. Achong R.M., Shetty K., Arribas A., Block M.S.. Implants in HIV-Positive Patients: 3 case reports. Oral and maxillofacial surgery. 2006 Aug; 64: 8: 1199–1203.
9. Latif N., Rana F., Guthrie T. Breast cancer and HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: two case reports and review of the literature. Breast J. 2011 Jan-Feb; 17 (1): 87–92.

Сведения об авторах:

Ходорович Ольга Сергеевна – д.м.н., заведующая клиникой комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Солодкий Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва;

Калинина-Масри Алёна Анатольевна – к.м.н., врач-хирург отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва;

Саркисян Карен Джаникович – к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Эрштейн Маргарита Александровна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела профилактики, комплексной (включая лучевую) диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва