

Радиотерапия рака молочной железы у пациенток с установленным тканевым экспандером (краткий обзор литературы)

П.В.Полушкин¹, Г.А.Паншин¹, Т.Р.Измайлов^{1,2}
¹ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ, Москва
²ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

В России рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа больных раком молочной железы молодого возраста. В связи с этим повышаются требования к качеству жизни пациентов, в частности эстетическим результатам проведенного специального лечения. Подобная тенденция в настоящее время способствует внедрению методов реконструктивной и пластической хирургии в онкомамологическую практику. Несмотря на увеличение частоты органосохраняющих операций, радикальная мастэктомия остается одним из основных методов лечения при наличии противопоказаний к проведению радикальной резекции молочной железы, что, в конечном итоге, оказывается для женщины тяжелой психоэмоциональной травмой. Помимо прочего, реконструктивно-пластические операции занимают одно из главных мест в реабилитации больных раком молочной железы. Одним из наиболее распространенных методов реконструкции молочной железы, после радиальной мастэктомии, является двухэтапная операция с установкой тканевого расширителя на первом этапе. Общеизвестно, что радиотерапия является важным компонентом комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, повышающим локорегиональный контроль опухолевого процесса, и, в целом, выживаемость пациенток. В то же время отмечено, что проведение радиотерапии у пациенток с установленным тканевым расширителем негативно влияет на результаты реконструкции, увеличивая вероятность развития отсроченных осложнений в виде капсульных контрактур различных степеней тяжести, протрузий и т.п. Однако, несмотря на это, наличие тканевого расширителя не является прямым противопоказанием к проведению радиотерапии. В настоящей статье кратко представлен ряд данных по радиотерапии рака молочной железы у пациенток в процессе двухэтапной реконструкции молочной железы после радикальной мастэктомии.

Ключевые слова: постмастэктомическая радиотерапия, гипофракционное облучение, рак молочной железы, радикальная мастэктомия, реконструктивные операции, тканевый экспандер, лучевые реакции и осложнения.

Radiation Therapy for Breast Cancer after Immediate Tissue Expander Breast Reconstruction (a Brief Review of the Literature)

P.V.Polushkin¹, G.A.Panshin¹, T.R.Izmailov^{1,2}
¹Russian Scientific Center of Roengenology and Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

In Russia, breast cancer occupies a leading position among malignant neoplasms in the female population. Currently, there is a tendency towards an increase in the number of young patients with breast cancer. In this regard, the requirements for the quality of life of patients are increasing, the aesthetic results of special treatment in particular. A similar trend is currently contributing to the implementation of reconstructive and plastic surgery methods in breast cancer treatment. Despite the increase in frequency of organ-preserving surgery, radical mastectomy remains one of the main treatment methods in the presence of contraindications to radical breast resection, which ultimately turns out to be a serious psychoemotional trauma for women. Among other things, reconstructive plastic surgery occupies one of the main places in the rehabilitation of patients with breast cancer. One of the most common methods of breast reconstruction after radical mastectomy is a two-stage operation with the installation of a tissue expander during the first stage. It is well known that radiotherapy is an important component of combined and complex treatment of breast cancer, which increases locoregional control of the tumor process and the survival of patients in general. At the same time, it was noted that radiotherapy in patients with an installed tissue expander negatively affects the results of reconstruction, increasing the likelihood of delayed complications in the form of capsule contractures of various degrees of severity, protrusions, etc. Despite this, the presence of a tissue expander is not a direct contraindication to radiotherapy. This article briefly presents a number of data on radiotherapy of breast cancer in patients during two-stage breast reconstruction after radical mastectomy.

Keywords: postmastectomy radiation therapy, hypofractionative radiation, breast cancer, radical mastectomy, reconstructive surgery, tissue expander, radiation reactions and complications.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – это наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин с более чем 1 млн новых случаев ежегодно (по данным ВОЗ). Лечение данной категории больных требует усилий множества специалистов и немало материальных затрат.

В России рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения и составляет 20,9%. По данным современной медицинской онкологической статистики, в 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 70682 новых случаев рака молочной железы, и при этом стандартизованный показатель среднегодового темпа прироста заболеваемости составил 1,97% [1].

Рис. 1. Формы тканевых экспандеров. а) схематическое изображение форм тканевых экспандеров; б) внешний вид вариантов форм тканевых экспандеров



В то же время несмотря на увеличение заболеваемости, благодаря совершенствованию методов скрининга и диагностики, увеличился процент больных с заболеванием, выявленных именно на ранних стадиях. Подобная тенденция способствует внедрению в онкомаммологическую практику методов реконструктивной и пластической хирургии. При этом одним из наиболее оптимальных методов реконструкции молочной железы является двухэтапная операция с установкой тканевого расширителя на первом этапе и его замена на постоянный имплант – на втором [2].

Как известно, хирургическое лечение является одним из основных методов лечения РМЖ, направленное на достижение локорегионарного контроля и предотвращения дальнейшего распространения заболевания. Следует отметить, что практически до середины прошлого века радикальная мастэктомия по Холстеду являлась преобладающим и, зачастую, единственным методом специального лечения рака молочной железы.

В наши дни отмечается увеличение частоты органосохраняющих операций, однако и радикальная мастэктомия остается одним из основных методов лечения при наличии противопоказаний к проведению радикальной резекции молочной железы, что, в конечном итоге, оказывается для женщины тяжелой психоэмоциональной травмой. При этом, наряду с продолжительностью жизни больных, растет и число инвалидизированных женщин после радикальной мастэктомии.

В последнее время делается акцент на улучшение качества жизни онкологических больных, в том числе и с РМЖ. На сегодняшний день реконструктивная хирургия молочной железы является важным компонентом в общей схеме лечения больной. Реконструкция молочной железы уменьшает психологическую травму, связанную с мастэктомией; у женщин исчезает ощущение увечья, депрессия и опасения относительно своей женственности [3]. В целом, онкомаммологические реконструктивно-пластические операции являются весьма важным звеном в реабилитации больных раком молочной железы.

На сегодняшний день одноэтапные и двухэтапные реконструкции являются основными подходами к реконструкции молочной железы для пациентов после мастэктомии, которым предполагается выполнение немедленной реконструкции груди с помощью тканевых экспандеров и имплантов и облучения грудной стенки.

Следует отметить, что тканевые расширители (рис. 1, а, б) используются при различных хирургических процедурах для растяжения кожного лоскута в связи с коррекцией дефектов. Тканевый расширитель представляет собой наполняемую жидкостью оболочку из силиконового эластомера с дистанционным портом для инъекции жидкости, который также выполнен из силиконового эластомера. Расширители с гладкой оболочкой выпускаются круглой, прямоугольной, эллиптической и серповидной формы. Тканевый расширитель и дистанционный порт предназначены для временного подкожного или подмышечного введения и устанавливаются на срок не более чем шесть месяцев. У всех изделий инъекционные порты снабжены встроенными предохранительными устройствами из нержавеющей стали, которые предназначены для защиты от случайного прокола иглой.

Наличие установленного тканевого экспандера, с одной стороны, может увеличивать риск возникновения таких специфических поздних осложнений,

как капсулярная контрактура, протрузия экспандера, инфекции, особенно в сочетании с другими видами противоопухолевого лечения (химиотерапия, радиотерапия). С другой стороны, такая клиническая картина может, в определенной мере, способствовать внедрению оптимизированных методик (гипофракционированных) адъювантной радиотерапии у данной категории пациенток, направленных на снижение лучевой нагрузки на органы риска пациента (легкие, сердце), при адекватном охвате объема мишени.

Со времени появления силиконовых грудных имплантов в 1962 г. были достигнуты значительные успехи в области их разработки и обеспечения безопасности [4].

Согласно статистике, в мире ежегодно устанавливается около 1,5 млн имплантов [5]. В литературе есть сведения, что осложнения при установке грудных имплантов возникают у 1% пациентов и более в любой момент после имплантации [6]. При этом наиболее распространенным послеоперационным осложнением продолжает оставаться капсулярная контрактура, за которой следует разрыв импланта.

Следует отметить, что этиология капсулярной контрактуры неизвестна, однако считается, что ее развитие представляет собой многофакторный фиброзный процесс [7, 8].

Проведение радиотерапии

Как известно, применение радиотерапии (РТ) при РМЖ имеет более чем вековую историю, причем лечебное использование ионизирующего излучения началось именно при этой локализации опухолевого процесса. Так, первый сеанс РТ при данной онкологической патологии провёл Эмиль Груббей (Emil Grubbe) в 1896 г. в Чикаго [9].

Как известно, основной целью РТ является оказание максимального воздействия на пораженный опухолью участок при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. При этом РТ после мастэктомии является фактором, увеличивающим локорегионарный контроль и общую выживаемость [10].

Следует подчеркнуть, что в середине 20-го века РТ проводилась с использованием 2D планирования, что не позволяло адекватно оценить распределение дозы и нагрузку на органы риска, а при вычислениях доз использовались изодозные карты. При этом для визуализации мишени применялись ортогональные рентгеновские снимки в двух проекциях (прямая и боковая). По мере возникновения методов 3D-конформной радиотерапии на медицинских линейных ускорителях, внедрения рентгеновской компьютерной томографии произошел переход к использованию 3D объемного планирования РТ, что, в

свою очередь, с использованием усовершенствованных технологий облучения позволило увеличить прецизионность облучения и снизить нагрузку на органы риска [11].

Вместе с тем, по мере накопления опыта терапии РМЖ появлялись новые схемы лечения, а процесс специального лечения больных становится мультидисциплинарным. Благодаря такому подходу в лечении РМЖ появилась возможность определения сроков и раздельных этапов его проведения. При этом также появились такие современные методики РТ, как брахитерапия, интенсивная модулированная радиотерапия (IMRT – intensity modulated radiation therapy), объемная модулированная дуговая терапия (VMAT – volumetric modulated arc therapy), которые позволили более широко использовать РТ, в частности, в лечении РМЖ и проводить адекватное лечение с сохранением при этом у большинства женщин оптимального косметического эффекта [12–14].

При этом одной из актуальных тем до настоящего времени является проведение, при показаниях, адъювантной РТ у пациенток после радикальной мастэктомии. Следует подчеркнуть, что анатомические особенности грудной стенки пациентки и связанные с этим определенные трудности при планировании оптимального объема облучения, а также близость критических органов (в особенности, при левосторонней локализации опухолевого процесса), таких как сердце, легкие, спинной мозг являются факторами, обуславливающими, в целом, достаточную сложность планирования РТ при РМЖ.

В настоящее время общепринятыми показаниями к постмастэктомической радиотерапии являются выявление четырех и более метастатических подмышечных лимфатических узлов, наличие первичной опухоли, размером более 5 см и операбельный рак молочной железы III стадии [15].

Вместе с тем, учитывая и тот факт, что целый ряд исследований показали, что радиотерапия после протезной реконструкции связана с более высоким риском развития неосудачных реконструкций в виде развития общих осложнений и капсулярной контрактуры, по сравнению с реконструкцией без ее использования, применение радиотерапии создает определенную проблему для пластических хирургов, которым необходимо учитывать оптимальные сроки проведения реконструкции и определение при этом самого адекватного метода ее реализации у данной категории онкологических больных [16–25].

И, в целом, необходимо подчеркнуть, что оптимальный подход для проведения специального лечения таких пациентов пока еще окончательно не определен.

Так, например, метаанализ 2017 г., проанализировавший данные из 899 случаев (489 получили радиотерапию на тканевый экспандер и 410 – на постоянный имплант), показал, что риск неудачи реконструкции у пациентов, получавших радиотерапию на тканевый экспандер, был достоверно выше, чем на имплант [26].

Следует также подчеркнуть, что такие факторы, как доза облучения, продолжительность лечения и сроки терапии, вносят также свой вклад в то, в какой степени постмастэктомическая радиотерапия (ПМРТ), в конечном счете, влияет на результаты имплантации [27–29].

Продолжается дискуссия о том, следует ли выполнять второй этап (размещение постоянного импланта) двухэтапной реконструкции на основе имплантов до или после радиотерапии после постмастэкто-

мии, или необходимо сосредоточить усилия исследователей по поиску современных возможностей, направленных на снижение частоты осложнений и оптимизации эстетических результатов при реконструкции молочной железы на основе имплантов для облученных пациентов.

Так, в метаанализе, проведенном J.A.Ricci и соавт. [30], которые проанализировали результаты лечения 2348 пациентов из 20 исследований, при которых медиана наблюдения составила 34,5 мес. (14,5–73,5), всего в 12 исследованиях были предоставлены данные о времени замены экспандера на имплант, которое в среднем составило 10,1 мес. При этом пациенты были распределены следующим образом: 1479 больных получали первоначально адъювантную РТ, в том числе и на экспандер, и 869 пациентов – РТ, только после установки импланта. В целом, исследователями было отмечено, что средняя частота осложнений при реконструкции молочной железы составила 17,6% и возникали они чаще при установке экспандера, нежели при реконструкции молочной железы имплантом (20% vs 13,4%, $p=0,005$). В то же время капсулярная контрактура (Baker grade III/IV) возникала реже при установленном тканевом экспандере, чем при импланте (24,5% vs 49,4%).

На сегодняшний день нами было обнаружено только 2 исследования, проведенных целенаправленно в одном центре на основе сроков проведения ПМРТ, сравнивающих исходы лечения [31, 32].

В одном из этих исследований сравнивалось 49 пациентов, которым был проведен обмен с постоянным имплантатом в течение шести месяцев после завершения ПМРТ (в среднем 3,4 мес.), с 39 пациентами, которым был проведен обмен позже шести месяцев после ПМРТ (в среднем 8,6 мес.). Оказалось, что у пациентов, перенесших длительный интервал обмена постоянного импланта после ПМРТ, частота неудачной реконструкции была ниже (7,7% против 22,4%; $p=0,04$) [31]. В другом исследовании были получены аналогичные результаты при сравнении пациентов, перенесших обмен до или после четырех месяцев. Авторы наблюдали снижение частоты осложнений в группе, перенесшей поздний обмен, однако это обстоятельство не оказалось статистически значимым [32]. В целом, результаты этих двух исследований показывают, что предоставление большего времени для прохождения между ПМРТ и обменом на постоянный протез потенциально может увеличить вероятность успешной реконструкции.

На сегодняшний день использование гипофракционного режима РТ остается одной из актуальных проблем в комплексной терапии злокачественных новообразований, в том числе и при РМЖ, особенно у пациенток после реконструктивных вмешательств. При этом гипофракционный режим облучения, по сравнению с конвенциональным, может уменьшить как затраты на лечение, так и сроки проведения самого курса радиотерапии.

Следует подчеркнуть, что реальные опасения врачей при использовании режима гипофракционирования при облучении пациенток после радикальной МЭ заключаются в риске возможного возникновения выраженных ранних лучевых реакций, в первую очередь, со стороны органов риска, в особенности у пациенток с левосторонней локализацией опухолевого процесса, из-за близкого расположения сердца к передней грудной стенке.

Следует отметить, что ряд авторов [33, 34] показали равную эффективность гипофракционированной РТ по сравнению со стандартными режимами облучения у пациенток больных РМЖ после органосо-

храняющих операций, при этом выраженность лучевых реакций при использовании гипофракционного режима не превалировала над таковой при использовании стандартного режима облучения.

В то же время в исследовании R.Orecchia и соавт. [35] оценивалось влияние гипофракционированного режима (15×2,67 Гр проведения радиотерапии на выраженность ранних и поздних лучевых реакций у пациенток с установленным эндопротезом (имплантом, тканевым расширителем). Среди пролеченных не было отмечено пациенток с лучевыми реакциями, превышающими Grade II (Radiation therapy oncology group – RTOG)). Явления поздней лучевой токсичности в виде фиброза кожи и подкожной жировой клетчатки (Grade I–II) отмечались в 70% (n=120) случаев наблюдения. Фиброз Grade III отметили в 2,4% (n=120).

В исследовании, проведенном китайскими авторами S.-L.Wang и соавт. [36] проводится сравнение стандартного (25 фракций по 2 Гр) и гипофракционного (15 фракций при РОД – 2,9 Гр до СОД – 43,5 Гр) режимов радиотерапии при РМЖ у пациенток после радикальной мастэктомии без реконструкции молочной железы. Исследование было направлено на оценку эффективности и токсичности этих двух режимов РТ. В исследование было включено 820 пациенток, из них 414 были пролечены с использованием стандартного режима фракционирования, а 409 – с использованием гипофракционирования. При этом было установлено, что изучаемый режим гипофракционирования является равноэквивалентным стандартному режиму фракционирования. Тем не менее, авторы исследования утверждают, что гипофракционные режимы могут уменьшить выраженность фиброза у пациенток с установленными имплантами и повысить косметические результаты хирургического лечения [36].

Лучевые реакции и осложнения

Известно, что проведение РТ у пациенток с установленным тканевым расширителем негативно влияет на результаты реконструкции, увеличивая вероятность развития отсроченных осложнений вплоть до развития капсульных контрактур различных степеней тяжести, протрузий и т.п.

Следует отметить, что возможной причиной более частого возникновения капсулярных контрактур у пациенток с имплантом, требующих дальнейшего хирургического вмешательства, является воспалительная реакция, вызываемая проведением РТ. При этом в острую фазу воспалительной реакции происходит отек, эритема, десквамация, изъязвление кожных покровов, которые, в принципе, возникают у 95% пациенток, проходящих РТ.

Хроническая форма развития воспалительных реакций характеризуется развитием постлучевого фиброза, распространяющегося на кожу и подкожную жировую клетчатку, что проявляется в виде втяжений, потери пигмента, появления уплотнений и телеангиоэктазий [37]. Так, по данным T.C.Lam и соавт. [38] после РТ у пациенток с установленными экспандером/имплантом повышается риск возникновения капсульных контрактур III–IV ст. Вacker до 7–22%, а протрузий импланта – до 9–41%. В случаях, когда РТ не проводилась, эти осложнения возникали в 0,5–2% и в 8–20%, соответственно. При этом также увеличивается и риск инфицирования капсулы импланта, образование сером, дистрофия и некроз кожного лоскута.

В шведском мультицентровом когортном исследовании с медианой наблюдения 43 мес., после рекон-

струкции с эндопротезом без применения РТ (n=386) и с предшествующей РТ (n=64) или с послеоперационной РТ (n=304) частота протрузий составила 6, 25 и 15%, соответственно, в связи с чем, частота последующих корректирующих операций составила также, соответственно, 44, 66 и 59% [39].

В целом, по данным M.Drucker-Zertuche и соавт. риск развития поздних осложнений в 4 раза повышается в случае РТ, проводимой у пациенток с установленными тканевыми экспандерами [40].

В то же время, по данным П.В.Криворотко и др. [41] облучение тканевых экспандеров (n=50) по сравнению с силиконовыми имплантами (n=109) привело к учащению осложнений (40% против 6,4%), в основном за счет развития капсулярной контрактуры. Однако при этом следует подчеркнуть, что в данном случае тканевые экспандеры устанавливались после радикальной мастэктомии (МЭ), а перманентные импланты после кожесохранных МЭ.

До настоящего времени не достигнуто единого мнения о том, каковы оптимальные сроки замены тканевых экспандеров грудным имплантатом у пациенток, перенесших 2-этапную реконструкцию экспандер/имплант [14, 30]. Так, по данным R.Lentz и соавт. в группе больных с большим временным интервалом до замены экспандера на имплантат (более 6 мес.) отмечалась меньшая частота неудач реконструкции, чем в группе с меньшим интервалом – 3,4 мес. (7,7% против 22,4%) [42].

Частота осложнений, связанных с реконструкцией молочной железы, после РТ зависит также и от многих других факторов, таких как доза, индекс массы тела (ИМТ), вредные привычки, сопутствующие заболевания, расовая принадлежность, общая длительность лечения, время начала РТ до и после реконструкции, метод реконструкции и т.д. [41].

Стоит учитывать и тот факт, что использование РТ в комплексной терапии РМЖ с хирургическим лечением, гормональной терапией, РТ и химиотерапией приводит к общей (результатирующей) токсичности, что в итоге может увеличить вероятность возникновения лучевых реакций, а также, в целом, повлиять и на общую выживаемость [43].

Общеизвестно, что противоопухолевая терапия при РМЖ часто сопряжена с дополнительной специфической нагрузкой, в частности, на сердечную мышцу, вызывая явления кардиотоксичности, что, по существующим данным, может являться одной из причин развития в отсроченном периоде ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности в отсроченном периоде.

При этом радиационно-индуцированная болезнь сердца предполагает развитие широкого спектра негативных эффектов, которые могут быть следствием применения именно ионизирующего излучения (таблица). К таким эффектам относятся радиационный перикардит, коронарная болезнь, инфаркт миокарда, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма и прочие нарушения проводящей системы сердца. Развитие радиационно-индуцированной болезни сердца может быть ускорено также и другими факторами, приводящими к развитию кардиоваскулярных заболеваний [44–46].

Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне противоопухолевой терапии. Кардиотоксичность может развиваться как непосредственно во время проводимого лечения, так и после его окончания. Влияние цитостатиков и таргетных препаратов на миокард Ю.А.Прус и др. [47] описывают в виде двух типов

Радиационно индуцированная болезнь	
Уровень патологии	Варианты
Повреждение перикарда	Хронический перикардит (чаще констриктивный). Непосредственно во время облучения возможно развитие острого перикардита
Фиброз миокарда	Субклинические изменения систолической и диастолической функции наблюдаются спустя 1–6 мес. после облучения. Через 10–15 лет развивается клинически значимая сердечная недостаточность (особенно после химиотерапии)
Поражение клапанов	Краевой кальциноз с формированием в дальнейшем клапанного порока (чаще поражаются митральный и аортальный клапаны; может быть как недостаточность, так и стеноз). Распространенность увеличивается со временем прошедшим после РТ
Стеноз коронарных артерий	Формируется спустя 10 лет и более. Структурные изменения в коронарных артериях вследствие РТ подобны изменениям при атеросклерозе, но имеют отличия: <ul style="list-style-type: none"> • высокая частота проксимального стеноза и устьевой локализации; • высокая частота безболевого ишемии (из-за автономной дисфункции вегетативной нервной системы со сниженным восприятием ангинозной боли)
Нарушения ритма и проводимости	Возникают спустя 10–15 лет после РТ: <ul style="list-style-type: none"> • блокады ножек пучка Гиса (чаще правой); • полная атриовентрикулярная блокада; • персистирующая синусовая тахикардия с фиксированной частотой сердечных сокращений (из-за автономной дисфункции вегетативной нервной системы)

проявления, согласно классификации Suter и Ewer: I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов (действие антрациклинов, а также совместное использование с другими кардиотоксичными препаратами (циклофосфамид), причем степень повреждения зависит от кумулятивной дозы; II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет частичного повреждения митохондрий и основных протеинов кардиомиоцитов, что чаще всего наблюдается при применении трастузумаба, а степень повреждения не зависит от кумулятивной дозы, однако может потенцировать дисфункцию первого типа у пациенток, прежде принимавших антрациклины.

Спустя, как правило, месяц после окончания химиотерапии на электрокардиограмме иногда выявляются изменения, часто несущие обратимый временный характер и возникающие на фоне отсутствия клинических проявлений. При этом возможно бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, причем последствием кардиотоксического действия на сердце считают снижение фракции выброса левого желудочка на 15–20% от исходного уровня [48, 49].

Как правило, в случае возникновения клинической симптоматики чаще всего пациенток беспокоит одышка различной степени тяжести, а также снижение толерантности к физической нагрузке.

При лучевом воздействии увеличивается проницаемость эндотелия капилляров. В результате набухания эндотелиальных клеток происходит микротромбирование капиллярной сети, что ведет к нарушению микроциркуляции и деструкции кардиомиоцитов. В условиях нарастающей ишемии развиваются фиброзные изменения миокарда с формированием групп миоцитов, разделенных коллагеновыми волокнами. Происходит постепенное ухудшение функции левого желудочка в покое и, особенно при нагрузке, которые можно идентифицировать с помощью радиоизотопных методов и ЭХО-КГ [50].

В последующем, возможно уменьшение плотности капиллярной сети в тканях миокарда, что, в конечном итоге, приводит к развитию рестриктивной кардиомиопатии.

Также во время радиотерапии на ЭКГ возможно выявление признаков электрической нестабильности миокарда и метаболических изменений, а при суточном мониторинге ЭКГ возможно выявление эпизодов экстрасистолии, в том числе возникновение синусовых видов аритмий [47].

В принципе считается, что возникновение ишемической болезни сердца в постлучевом периоде связано с воздействием ионизирующего излучения на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии с последующим нарушением микроциркуляции в областях, получающих питание от этой артерии (стенки левого желудочка). При этом наиболее высокие дозы ионизирующего излучения могут получить пациентки с левосторонней локализацией опухолевого процесса.

В то же время исследования, проведенные S.C. Darby и соавт. [51] показали, что стадия заболевания (I–IIIС), квадрант поражения, гистологический тип опухоли, предшествующее лечение (хирургическое вмешательство, химиотерапия, удаление яичников, гормональная терапия) не влияли в последующем на развитие ишемической болезни сердца. Авторами было определено, что риск возникновения ишемической болезни сердца повышался на 7,4% на 1 Гр, полученный сердечной мышцей, и при этом данное наблюдение не зависело от наличия или отсутствия факторов риска. В то же время ими также не было обнаружено значимой связи между дозами на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии и риском возникновения ишемической болезни сердца [51].

На возникновение ишемической болезни сердца могут также влиять такие факторы, как возраст (чем моложе возраст, тем выше вероятность развития в последующем ишемической болезни в последующем), отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие предшествующей сердечно-сосудистой патологии у пациентки, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, высокий индекс массы тела.

Так, например, S. Brooks и соавт. [52] наблюдали более высокую вероятность успешной реконструкции тканевого экспандера плюс импланта у облученных пациентов моложе 50 лет с индексом массы тела (ИМТ) <30.

В целом, факторами риска для развития постлучевых сердечно-сосудистых осложнений являются: левосторонняя локализация опухолевого процесса, наличие сопутствующей кардиальной патологии, возраст, очаговая доза на грудную стенку более 40 Гр, сочетание РТ с полихимиотерапией [53].

Как известно, современные технологии РТ при РМЖ (3D-конформная РТ, IMRT, VMAT) позволяют снизить нагрузку на сердце и ипсилатеральное легкое, сохраняя при этом адекватное покрытие объема мишени.

Несмотря на это, уровень доз на сердце и левую переднюю коронарную артерию при проведении РТ в положении на спине остается достаточно высоким [54].

Следует подчеркнуть, что снижение лучевой нагрузки на органы риска имеет первостепенное значение в связи с увеличивающейся продолжительностью жизни больных РМЖ и, соответственно, увеличением вероятности развития поздних лучевых осложнений [54].

При этом одной из методик, позволяющих снизить лучевую нагрузку на сердце и легкие является техника лечения на задержанном глубоком вдохе (Deep inspiration breath hold technique) [55], что нашло подтверждение в работе отечественных исследователей. При этом А.В.Бондаренко и др. [56] было определено, что лучшим положением пациента во время облучения является положение лежа на спине с задержкой дыхания на вдохе. Такой способ позволяет снизить средние дозы на сердце и на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии [56].

Заключение

Таким образом, РТ представляет собой метод лечения, в значительной степени увеличивающий локорегиональный контроль и общую выживаемость у пациентов больных раком молочной железы и должен применяться в рамках мультидисциплинарного подхода к лечению данной онкологической патологии. При этом повысить качество жизни пациенток, прошедших травматизирующее радикальное хирургическое лечение позволяют такие методы восстановления молочной железы, как реконструктивно-пластические операции, разновидностью которых является ее двухэтапная реконструкция. Следует подчеркнуть, что наличие тканевого экспандера (на первом этапе реконструкции молочной железы) при проведении радиотерапии не приводит к увеличению лучевой нагрузки на такие важные органы риска, как сердце, легкие, однако может привести к возрастанию риска неудавшихся реконструкций (вследствие возникновения капсулярных контрактур, протрузий).

Таким образом, снижение риска возникновения реконструктивной недостаточности и тяжелых контрактур и протрузий является объектом для дальнейшего научного поиска в области клинической онкологии, касающегося совершенствования и развития высокотехнологичных методов специального лечения больных раком молочной железы с применением высокотехнологичных методов неоадьювантной и адьювантной радиотерапии и ее планирования.

Полученные при этом данные несомненно окажут действенную помощь пластическим хирургам в плане определения адекватной тактики специального лечения данной категории онкологических больных с принятием оптимального решения по вопросу сроков выполнения и метода реконструкции, или откладывания реконструкции молочных желез на основе импланта, и индивидуализировать наилучший подход по срокам проведения запланированной ПМРТ для каждого пациента.

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Каприн А., Старинский В., Петрова Г. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Заболеваемость и смертность. 2019. / Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Каприн А., Старинский В., Петрова Г. Zlokachestvenny'e Novobrazovaniya v Rossii v 2018 Godu Zabol'evaemost' i Smertnost'. 2019. [in Russian]
- Солодкий, В.А. Шерстнева, Т.В. Меских Е.В. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы в Российской Федерации и за рубежом (сравнительный анализ). Клиническая медицина. – 2018. – № 13 (3). – С. 132–

137. Solodkiy, V.A. Sherstneva, T.V. Meskix E.V. Rekonstruktivno-plasticheskie operacii pri rake molochnoj zhelezy' v rossijskoj federacii i za rubezhom (sravnitel'ny'j analiz). Klinicheskaya Medicina. 2018; 13 (3): 132–137. [in Russian]
3. Волченко А.А., Пак Д.Д. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы. Клиническая медицина. – 2012. – № 2. – С. 46–49. / Volchenko A.A., Pak D.D. Rekonstruktivno-plasticheskie operacii pri rake molochnoj zhelezy'. Klinicheskaya Medicina. 2012; 2: 46–49. [in Russian]
4. Ramachandran K. Breast augmentation. Indian J Plast Surg. 2008; 41 (3): 41–47.
5. Srinivasa D.R., Miranda R.N., Kaura A., et al. Global adverse event reports of breast implant-associated ALCL: an international review of 40 government authority databases. Plast Reconstr Surg. 2017; 139 (5): 1029–1039.
6. U.S. Food & Drug Administration. Breast implant Complications. <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplant/ucm259296.htm>. Accessed September 5, 2018].
7. Adams W.P. Capsular contracture: What is it? What causes it? How can it be prevented and managed? Clin Plast Surg. 2009; 36 (1): 119–126.
8. Haedon H., Kasem A., Mokbel K. Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. Arch Plast Surg. 2015; 42 (5): 532–543.
9. Grubb F. E.H. Priority in the Therapeutic Use of X-rays. Radiology. 1933; 21 (2): 156–162. doi:10.1148/21.2.156.
10. 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.
11. Goodman L.R. The Beatles, the Nobel Prize, and CT Scanning of the Chest. Thorac Surg Clin. 2010; 20 (1): 1–7.
12. Taunk N.K., Haffty B.G., Kostis J.B., Goyal S. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. Front Oncol. 2015; 5: 1–9.
13. Panchal H., Matros E. Current trends in postmastectomy breast reconstruction. Plast. Plast. Reconstr. Surg. 2017; 2017; 140: 7–13. doi: 10.1097/PRS.0000000000003941. doi: 10.1097/PRS.0000000000003941.
14. Ho A., Cordeiro P., Disa J., Mehrara B., Wright J., Van Zee KJ, Hudis C., McLane A., Chou J., Zhang Z., et al. Long-term outcomes in breast cancer patients undergoing immediate 2-stage expander/implant reconstruction and postmastectomy radiation. Pak. Cancer. 2012; 2012; 118: 2552–2559. doi: 10.1002/cncr.26521. doi: 10.1002/cncr.26521
15. Dragan A.E., Huang B., Gupta S., Crew J.B., Tucker T.C. One decade later: Trends and disparities in the application of post-mastectomy radiotherapy since the release of the American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. Int. J. Radiat. Oncol. Phys. 2012; 83: e591–e596. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.002.
16. Jasse J. Post-mastectomy radiation therapy after breast reconstruction: Indications, timing and results. Breast. 2017; 34 (Suppl. 1): S95–S98. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.037.
17. Pu Y., Mao T.C., Zhang Y.M., Wang S.L., Fan D.L. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with immediate prosthetic breast reconstruction: A meta-analysis. Medicine. 2018; 97: e9548. doi: 10.1097/MD.00000000000009548.
18. Lam T.C., Borotkanics R., Hsieh F., Salinas J., Boyages J. Immediate two-stage prosthetic breast reconstruction failure: Radiation is not the only culprit. Plast. Reconstr. Surg. 2018; 141: 1315–1324. doi: 10.1097/PRS.0000000000004358.
19. Ho A.L., Klassen A.F., Cano S., Scott A.M., Pusic A.L. Optimizing patient-centered care in breast reconstruction: The importance of preoperative information and patient-physician communication. Plast. Reconstr. Surg. 2013; 132 (2): 212–220. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829586fa
20. Sbitany H., Wang F., Peled A.W., Lentz R., Alvarado M., Ewing C.A., Esserman L.J., Fowble B., Foster R.D. Immediate implant-based breast reconstruction following total skin-sparing mastectomy: Defining the risk of preoperative and postoperative radiation therapy for surgical outcomes. Plast. Reconstr. Surg. 2014; 134: 396–404. doi: 10.1097/PRS.0000000000000466.
21. Anker C.J., Hymas R.V., Ahluwalia R., Kokeny K.E., Avizonis V., Boucher K.M., Neumayer L.A., Agarwal J.P. The effect of radiation on complication rates and patient satisfaction in breast reconstruction using temporary tissue expanders and permanent implants. Breast J. 2015; 21: 233–240. doi: 10.1111/tbj.12395.
22. Sigalove S., Maxwell G.P., Sigalove N.M., Storm-Dickerson T.L., Pope N., Rice J., Gabriel A. Prepectoral implant-based breast reconstruction and postmastectomy radiotherapy: Short-term outcomes. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2017; 5: e1631. doi: 10.1097/GOX.0000000000001631.
23. Sinnott C.J., Persing S.M., Pronovost M., Hodyl C., McConnell D., Ott Young A. Impact of postmastectomy radiation therapy in prepectoral versus subpectoral

- implant-based breast reconstruction. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25: 2899–2908. doi: 10.1245/s10434-018-6602-7.
24. Panchal H., Matros E. Current trends in postmastectomy breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017; 140: 7S–13S. doi: 10.1097/PRS.0000000000003941.
 25. Ho A., Cordeiro P., Disa J., Mehrara B., Wright J., Van Zee K.J., Hudis C., McLane A., Chou J., Zhang Z., et al. Long-term outcomes in breast cancer patients undergoing immediate 2-stage expander/implant reconstruction and postmastectomy radiation. *Cancer.* 2012; 118: 2552–2559. doi: 10.1002/cncr.26521.
 26. Coles C.E. et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017; 390 (10099): 1048–1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5.
 27. Baschnagel A.M., Shah C., Wilkinson J.B., Dekhne N., Arthur D.W., Vicini F.A. Failure rate and cosmesis of immediate tissue expander/implant breast reconstruction after postmastectomy irradiation. *Clin. Breast Cancer.* 2012; 12: 428–432. doi: 10.1016/j.clbc.2012.09.001.
 28. Fowble B., Park C., Wang F., Peled A., Alvarado M., Ewing C., Esserman L., Foster R., Sbitany H., Hanlon A. Rates of reconstruction failure in patients undergoing immediate reconstruction with tissue expanders and/or implants and postmastectomy radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 92: 634e–641e. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.031.
 29. Anderson P.R., Freedman G., Nicolaou N., Sharma N., Li T., Topham N., Morrow M. Postmastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant—Is there a difference in complication rates? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74: 81–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1940.
 30. Ricci J.A., Epstein S., Momoh A.O., Lin S.J., Singhal D., Lee B.T. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res.* 2017; 218: 108–116.
 31. Santosa K.B., Chen X., Qi J., Ballard T.N., Kim H.M., Hamill J.B., Bensenhaver J.M., Pusic A.L., Wilkins E.G. Postmastectomy radiation therapy and two-stage implant-based breast reconstruction: Is there a better time to irradiate? *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 138: 761–769. doi: 10.1097/PRS.0000000000002534.
 32. Collier P., Williams J., Edhayan G., Kanneganti K., Edhayan E. The effect of timing of postmastectomy radiation on implant-based breast reconstruction: A retrospective comparison of complication outcomes. *Am. J. Surg.* 2014; 207: 408–411. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.09.016. discussion 10–11.
 33. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7 (6): 467–471.
 34. Yarnold J., Ashton A., Bliss J., et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol.* 2005; 75 (1): 9–17.
 35. Orecchia R., Rojas D.P., Cattani F., et al. Hypofractionated postmastectomy radiotherapy with helical tomotherapy in patients with immediate breast reconstruction: dosimetric results and acute/intermediate toxicity evaluation. *Med Oncol.* 2018; 35 (3).
 36. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (3): 352–360. doi:10.1016/S1470-2045(18)30813-1.
 37. Coles C.E., Griffin C.L., Kirby A.M., et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017; 390 (10099): 1048–1060.
 38. Lam T.C., Hsieh F., Boyages J. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 132 (3): 511–518.
 39. Eriksson M., Anveden L., Celebioglu F., et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: Risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 142 (3): 591–601.
 40. Drucker-Zertuche M., Bargallo-Rocha E., Zamora-Del R.R. Radiotherapy and immediate expander/implant breast reconstruction: Should reconstruction be delayed? *Breast J.* 2011; 17 (4): 365–370.
 41. Криворотько П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А. и др. Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций. Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 3. – № 1. – С. 22–26. / Krivorot'ko P.V., Zernov K.Yu., Dashyan G.A. i dr. Mesto i vremya luchevoj terapii u bol'ny'x rakom molochnoj zhelezy' posle rekonstruktivny'x operacij. *Zlokachestvenny'e opuxoli.* 2018; 3 (1): 22–26. [in Russian]
 42. Lentz R., Ng R., Higgins S.A., Fusi S., Matthew M., Kwei S.L. Radiation therapy and expander-implant breast reconstruction: An analysis of timing and comparison of complications. *Ann Plast Surg.* 2013; 71 (3): 269–273.
 43. Patnaik J.L., Byers T., DiGuseppi C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011; 13 (3): R64.
 44. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P., et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14 (8): 721–740.
 45. Adams M.J., Lipshultz S.E., Schwartz C., Fajardo L.F., Coen V., Constone L.S. Radiation-associated cardiovascular disease: Manifestations and management. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13 (3): 346–356.
 46. Schultz-Hector S., Trott K.R. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67 (1): 10–18].
 47. Прус Ю.А., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Фомин Д.К. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией. Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 3. – С. 56–72. / Prus Yu.A., Sergienko I.V., Kuxarchuk V.V., Fomin D.K. Kardiotoksichnost', inducirovannaya ximioterapiej i luchevoj terapije. *Ateroskleroz i dislipidemiya.* 2017; 3: 56–72. [in Russian]
 48. Taylor C.W., Povall J.M., McGale P., et al. Cardiac Dose From Tangential Breast Cancer Radiotherapy in the Year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72 (2): 501–507.
 49. Torto F.L., Relucanti M., Familiari G., Vaia N., Casella D., Matassa R., Miglietta S., Marinuzzi F., Bini F., Fratoddi I., et al. The effect of postmastectomy radiation therapy on breast implants: Material analysis on silicone and polyurethane prosthesis. *Ann. Plast. Surg.* 2018; 81: 228–234. doi: 10.1097/SAP.0000000000001461.
 50. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European
 51. Darby S.C., Ewertz M., McGale P., et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368 (11): 987–998.
 52. Brooks S., Djohan R., Tendulkar R., Nutter B., Lyons J., Dietz J. Risk factors for complications of radiation therapy on tissue expander breast reconstructions. *Breast J.* 2012; 18: 28–34. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01182.x.
 53. Harris E.E.R., Correa C., Hwang W.T., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (25): 4100–4106.
 54. Schubert L.K., Gondi V., Sengbusch E., et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiother Oncol.* 2011; 100 (2): 241–246.
 55. Hayden A.J., Rains M., Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56 (4): 464–472.
 56. Бондаренко А.В., Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Корытов О.В., Муравник Е.М. Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при разных вариантах облучения рака молочной железы. – 2016. – № 12. – С. 10–16. / Bondarenko A.V., Kory'tova L.I., Maslyukova E.A., Kory'tov O.V., Muravnik E.M. Rezul'taty sravneniya luchevoj nagruzki na serdce i levuyu perednyuyu nixodiyashhuyu koronarnuyu arteriyu pri razny'x variantax oblucheniya raka molochnoj zhelezy'. 2016; 12: 10–16. [in Russian]

Сведения об авторах:

Полушкин Павел Владимирович – аспирант клиники дневного радиотерапевтического стационара ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва
Паньшин Георгий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва
Измайлов Тимур Раисович – д.м.н., заведующий дневным радиотерапевтическим стационаром ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, профессор кафедры рентгенорадиологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва