

Для цитирования: *Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Зернов К.Ю., Беляев А.М.* Влияние режима фракционирования дозы адъювантной лучевой терапии на косметические результаты у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций с одномоментной установкой эндопротеза. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(6): 22–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31

For citation: *Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., Tabagua T.T., Zernov K. Yu., Belyaev A.M.* Impact of dose fractionation regimen of adjuvant radiotherapy on cosmetic outcomes after immediate breast reconstruction. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(6): 22–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА КОСМЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ С ОДНОМОМЕНТНОЙ УСТАНОВКОЙ ЭНДОПРОТЕЗА

Ж.В. Брянцева¹, С.Н. Новиков¹, Д.Г. Ульрих^{1,2}, П.В. Криворотко¹, И.А. Акулова¹, Т.С. Яганова¹, Т.Т. Табагуа¹, К.Ю. Зернов¹, А.М. Беляев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Доказательная база безопасности использования режима гипофракционирования (ГФ) у больных раком молочной железы (РМЖ) после реконструктивно-пластических операций (РПО) с одномоментной установкой эндопротезов ограничена. **Цель исследования** – ретроспективный анализ хирургического лечения больных РМЖ с использованием РПО и послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) в режимах классического (КФ) и умеренного гипофракционирования (ГФ) дозы. **Материал и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 219 больных РМЖ, которым проведено комбинированное лечение, включающее в себя РПО в объеме мастэктомии с одномоментной установкой тканевого экспандера или постоянного имплантата, и послеоперационная ЛТ. Все больные были разделены на две группы в соответствии с режимом фракционирования: классического – 22–25 фракций с РОД 2 Гр (n=97) и умеренного гипофракционирования – 15–16 сеансов с РОД 2,66–2,7 Гр (n=122). У всех больных выполнен анализ частоты возникновения реконструктивных неудач (РН), капсулярных контрактур (КК) III или IV степени по Бейкеру. **Результаты.** Облучение в режиме КФ проведено 97 пациенткам: РПО с экспандером – 55, после РПО с имплантатом – 42 больным. Медиана наблюдения – 61 мес. Осложнения установлены у 34 (35,1 %) из 97 женщин: РН – у 22 (22,7 %), КК – у 12 (12,4 %) пациенток. Медиана времени до возникновения РН составила 8 мес, КК – 48,5 мес. При облучении на экспандере не встречались случаи КК (0 %), РН составляли 25,5 %. При облучении на имплантате КК выявлены в 28,6 % и РН – в 19 % случаев. В группе ГФ хирургическое лечение с установкой экспандера и имплантата выполнялось в 41 и 81 случае. Осложнения после лечения в режиме ГФ возникли у 51 (41,8 %) из 122 больных, медиана наблюдения – 34 мес. РН выявлены у 22,1 % больных, медиана – 9 мес. КК – у 24 (19,7 %) женщин с медианой 27 мес. При облучении в режиме ГФ на экспандере КК наблюдались в 4,9 %, РН – в 39 % случаев. При облучении на имплантате КК выявлены в 27,2 %, РН – в 13,6 % случаев. Не наблюдалось значимых различий в возникновении общего числа осложнений между двумя режимами фракционирования дозы (p=0,19). При облучении на экспандере частота возникновения КК и РН между группами не различалась (p=0,18 и p=0,12). При проведении ЛТ на имплантате значимых различий в возникновении КК и РН также не получено (p=0,52 и p=0,42). **Заключение.** При использовании режимов КФ и ГФ достоверных различий в частоте возникновения осложнений не получено.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, гипофракционирование, реконструкция молочной железы, капсулярная контрактура, реконструктивная неудача.

IMPACT OF DOSE FRACTIONATION REGIMEN OF ADJUVANT RADIOTHERAPY ON COSMETIC OUTCOMES AFTER IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION

Zh.V. Bryantseva¹, S.N. Novikov¹, D.G. Ulrikh^{1,2}, P.V. Krivorotko¹,
I.A. Akulova¹, T.S. Yaganova¹, T.T. Tabagua¹, K.Yu. Zernov¹, A.M. Belyaev¹

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Background. Evidence for the safety of using the hypofractionation (HF) regimen after immediate breast reconstruction (IBR) in patients with breast cancer is not well documented. **The purpose of the study** was a retrospective analysis of surgical treatment with IBR and postoperative radiation therapy (RT) in conventional fractionated (CF) and hypofractionated (HF) regimens in breast cancer patients. **Material and Methods.** A retrospective analysis of treatment outcomes was carried out in 219 breast cancer patients who underwent mastectomy with IBR using permanent implant or tissue expander. All patients received postoperative RT: 97 received CF RT (22–25 fractions of 2 Gy) and 122 HF RT (15–16 fractions of 2.66–2.7 Gy). Cosmetic complications were represented by reconstructive failure (RF). All patients underwent an analysis of the incidence of reconstructive failures (RF) or capsular contracture (CC) (Baker III–IV). **Results.** CF RT was performed in 97 women: 55 – after IBR using tissue expander and 42 using permanent implant. The median follow-up time was 61 months. Complications were observed in 37 women (35.1 %): RF in 22 cases (22.7 %) and CC in 12 (12.4 %) cases. The median time to RF was 8 months, CC – 48.5 months. After RT to the tissue expander, CC rate was 0 %, RF – 25.5 %. After RT to the implants, CC was revealed in 28.6 %, RF in 19 % cases. In patients who received HF RT, cosmetic complications were detected in 51 (41.8 %) of 122 patients. The median follow-up time was 34 months. RF was revealed in 22.1 % cases, the median time was 9 months. CC was observed in 24 women (19.7 %) with the median time of 27 months. After HF RT to the expander, CC was observed in 4.9 %, RF in 39 % of cases. After RT to the implant, CC was detected in 27.2 %, RF in 13.6 % of cases. No significant differences in the risk of complication between patients who received conventional or hypofractionated RT were found ($p=0.19$). After RT to the expander, no differences ($p=0.18$ and $p=0.12$). After RT to the implant, there were also no differences in the frequency of CC and RF ($p=0.52$ and $p=0.42$). **Conclusion.** There were no significant differences in the frequency of cosmetic complications after postoperative radiotherapy in conventional fractionation or moderate hypofractionation regimens.

Key words: breast cancer, radiotherapy, hypofractionation, reconstruction, capsular contracture, reconstructive failure.

Введение

На протяжении последних десятилетий отмечается отчетливая тенденция к увеличению количества мастэктомий в сочетании с реконструктивно-пластическими операциями (РПО) у больных раком молочной железы (РМЖ), в том числе у пациенток с новообразованиями больше 5 см и/или с поражением регионарных лимфоузлов [1]. Результаты проспективных рандомизированных исследований и данные метаанализов указывают на настоятельную необходимость проведения адъювантной лучевой терапии (ЛТ) у этой категории больных [2, 3]. Следует отметить, что проведение ЛТ после РПО приводит к существенному ухудшению косметических результатов: увеличению частоты капсулярных контрактур, особенно при ЛТ после установки постоянного имплантата, и повышению частоты реконструктивных неудач, в первую очередь при облучении после установки

экспандера [4–6]. В связи с этим в последние годы предпринимаются активные попытки снижения нежелательных косметических последствий адъювантной лучевой терапии после РПО, в частности, предлагаются новые принципы планирования необходимых объемов облучения [7].

В настоящее время происходят существенные изменения в стандартах лучевого лечения больных РМЖ, в частности, на смену режимам «классического фракционирования дозы» (облучение с разовой дозой 2 Гр до 46–50 Гр) приходят режимы умеренного и ультрагипофракционирования с разовой дозой от 2,66 до 5,2 Гр [8, 9]. В литературе имеются указания на то, что данные режимы подведения дозы могут ассоциироваться с увеличением частоты возникновения постлучевых фиброзов, отеков и индукции молочной железы [10, 11]. К сожалению, влияние указанных режимов облучения на риск возникновения нежелательных

косметических эффектов после выполнения РПО с последующей лучевой терапией исследовано недостаточно [11–13].

По этой причине **целью исследования** явился ретроспективный анализ частоты осложнений после РПО и послеоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы или при использовании режимов умеренного гипофракционирования.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 259 больных РМЖ, проходивших облучение в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова МЗ РФ с 2015 по 2022 г. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочной железы тканевым экспандером или постоянным имплантатом. После завершения хирургического этапа лечения всем больным проводилась послеоперационная лучевая терапия на область мягких тканей передней грудной клетки и зон регионарного лимфооттока. Больные были разделены на две группы в соответствии с режимом фракционирования дозы. В группу классического фракционирования дозы с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и проведением 22–25 фракций облучения включены 128 пациенток. Облучение в режиме гипофракционирования с РОД 2,66–2,7 Гр и 15–16 фракциями лучевой терапии проводилось 131 женщине.

Ранее в январе 2023 г. нами выполнен анализ косметических результатов, полученных у больных РМЖ, которым после РПО с одномоментной установкой эндопротезов проводилась или не проводилась ЛТ. Результаты работы опубликованы в 2024 г., где подробно описана методика сбора и оценки информации [4]. В соответствии с предыдущим опытом в апреле 2024 г. сотрудниками коллцентра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проведен телефонный опрос 259 больных. В список обязательных входили вопросы об удовлетворенности женщин результатами проведенного лечения, в том числе косметическими результатами. Также выполнен анализ медицинских данных из информационной системы ВИСТА, в которую с 2015 г. вносится вся информация об амбулаторном или стационарном обследовании, лечении и наблюдении за больными в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В финальный анализ включены пациентки, которые дали ответы при телефонном опросе, больные, у которых зафиксировано осложнение проведенного лечения (реконструктивная неудача, капсулярная контрактура), и женщины, о которых в течение последних 12 мес имелась информация в медицинской информационной системе ВИСТА.

В режиме классического фракционирования дозы облучение проводилось в 128 наблюдениях. В 31 случае пациентки в течение последних 12 мес не проходили контрольных осмотров в НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова и не отвечали на телефонные звонки, поэтому были исключены из анализируемой группы. Таким образом, по данным электронной информационной системы ВИСТА и результатам телефонного опроса оказалось возможным оценить косметические результаты лечения у 97 больных РМЖ: у 55 – после мастэктомии с одномоментной установкой тканевого экспандера и у 42 – после установки постоянного имплантата. Сроки наблюдения в этой группе варьировали от 37 до 138 мес, медиана – 61 [54; 74] мес. Возраст пациенток на момент хирургического лечения находился в интервале 22–65 лет, медиана – 42 [36; 48] года. Большинство пациенток этой группы имели Пв – 51,5 % и Ша–Шс – 25,8 % стадии РМЖ. Преобладающее число женщин получили химиотерапевтическое лечение в неoadьювантном и/или в адьювантном режиме – 68 и 61,9 % случаев соответственно. Адьювантная дистанционная ЛТ начиналась в сроки от 1 до 7 мес (медиана – 3 мес [2; 4]) после завершения хирургического или химиотерапевтического этапов лечения. Подведенная суммарная очаговая доза (СОД) на область мягких тканей передней грудной стенки и зон регионарного метастазирования составила 44–50 Гр. Лучевое лечение проводилось на линейных ускорителях по стандартной методике 3D-конформной лучевой терапии с помощью тангенциальных полей. Задняя (глубокая) граница тангенциального поля во всех случаях располагалась по переднему краю грудной мышцы или глубже.

Послеоперационная ЛТ в режиме гипофракционирования дозы выполнена у 131 пациентки. В этой группе удалось провести оценку косметических результатов лечения у 122 больных. Сроки наблюдения составили 13–49 мес, медиана – 34 [29; 40] мес. Девять больных были исключены из анализа, так как в течение последних 12 мес они не обращались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и не ответили на телефонный опрос. У 122 пациенток, включенных в анализ, лучевая терапия после реконструктивных операций с установкой тканевого экспандера и постоянного имплантата выполнялись в 41 и 81 случае соответственно. Возраст пациенток находился в интервале от 24 до 62 лет, медиана – 43 года [38; 47]. В этой группе 74,6 % больных имели Па–Ша стадии РМЖ. Неoadьювантная системная терапия проводилась у 79 (64,8 %) больных. Адьювантная химиотерапия выполнялась у 56 (45,9 %), адьювантная гормонотерапия – у 91 (74,6 %) пациентки. Лучевое лечение осуществлялось через 1–10 мес (медиана – 2 [2; 4] мес) после хирургического или химиотерапевтического лечения. Облучение мягких тканей передней грудной стенки и зон регионарного метастазирования проводилось с РОД 2,66–2,77 Гр за 15–16 фракций. Подведенная эквивалентная СОД (EQD α/β -4; с учетом показателя α/β для опухолей молочной железы – 4) на область мягких тканей

передней грудной стенки и зон регионарного метастазирования составила 44–47 Гр. Методика лучевой терапии была аналогична методике облучения при стандартном фракционировании дозы.

Таким образом, в финальный анализ были включены 219 пациенток, которые дали ответы при телефонном опросе или у которых зафиксировано осложнение проведенного лечения. Подробные характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1.

Основные принципы оценки осложнений проведения лучевой терапии у пациенток после РПО с одномоментной установкой эндопротезов были представлены нами ранее [4]. Частота развития капсулярной контрактуры оценивалась нами согласно четырехступенной классификации Baker, где I и II степень оценивались как клинически не

значимые, так как визуальных изменений реконструированной молочной жизни не наблюдалось. Учитывались только III и IV степени, так как они являются клинически значимыми и в большинстве случаев служат причиной жалоб со стороны женщин и являются показанием для хирургической коррекции осложнения.

Принимая во внимание, что в значительной степени частота осложнений оценивалась по данным информационной системы и по результатам телефонного опроса в качестве реконструктивной неудачи, мы, в первую очередь, рассматривали случаи, когда потребовалась хирургическая коррекция осложнений, возникших после завершения лучевой терапии.

Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 или точный критерий

Таблица 1/Table 1

Клинико-демографические характеристики пациенток
Clinical and demographic characteristics of patients

Параметры/Parameters	Режим классического фракционирования дозы/ Conventional fractionated RT (n=97)	Режим умеренного гипофракционирования дозы/ Hypofractionated RT (n=122)
Стадия заболевания/Stage of the disease		
Ia	4 (4,1 %)	2 (1,6 %)
Ib	–	3 (2,5 %)
IIa	17 (17,5 %)	27 (22,1 %)
IIb	50 (51,6 %)	36 (29,5 %)
IIIa	16 (16,5 %)	28 (23,0 %)
IIIb	3 (3,1 %)	8 (6,6 %)
IIIc	6 (6,2 %)	16 (13,1 %)
IV	1 (1,0 %)	2 (1,6 %)
Подтип опухоли/Tumor subtype		
Люминальный A/Luminal A	33 (34,0 %)	28 (23,0 %)
Люминальный B/Luminal B	38 (39,2 %)	48 (39,3 %)
Люминальный B HER2+/ Luminal B HER2+	11 (11,3 %)	14 (11,5 %)
Трижды негативный/Triple negative HER2+/HER2+	11 (11,3 %)	26 (21,3 %)
Системное лечение/Systemic treatment		
НАПХТ/NAPCT	Да/Yes	66 (68,0 %)
	Нет/No	31 (32,0 %)
НАГТ/NHT	Да/Yes	1 (1,0 %)
	Нет/No	96 (99,0 %)
АПХТ/APCT	Да/Yes	60 (61,9 %)
	Нет/No	37 (38,1 %)
АТТ/ATT	Да/Yes	6 (6,2 %)
	Нет/No	91 (93,8 %)
АГТ/AHT	Да/Yes	83 (85,6 %)
	Нет/No	14 (14,4 %)
Установленный эндопротез/Installed endoprosthesis		
Тканевый экспандер/Tissue expander	55 (56,7 %)	41 (33,6 %)
Постоянный имплантат/Permanent implant	42 (43,3 %)	81 (66,4 %)

Примечания: НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия; НАГТ – неoadъювантная гормонотерапия; АПХТ – адъювантная полихимиотерапия; АТТ – адъювантная таргетная терапия; АГТ – адъювантная гормонотерапия; таблица составлена авторами.

Notes: NAPCT – neoadjuvant polychemotherapy; NHT – neoadjuvant hormone therapy; APCT – adjuvant polychemotherapy; ATT – adjuvant targeted therapy; AHT – adjuvant hormone therapy; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Частота осложнений после РПО в сочетании с послеоперационной лучевой терапией в режиме классического и умеренного гипофракционированного подведения дозы
Frequency of complications after reconstructive surgery in combination with postoperative conventionally fractionated and hypofractionated RT

Вид осложнений/ Type of complications	Режим классического фракционирования/ Conventional dose delivery (n=97)	Режим умеренного гипофракционирования дозы/ Hypofractionated dose delivery (n=122)	p
PH/RF	22 (22,7 %)	27 (22,1 %)	0,5
KK/CC	12 (12,4 %)	24 (19,7 %)	0,1

Примечания: PH – реконструктивная неудача; KK – капсулярная контрактура; таблица составлена авторами.

Notes: RF – reconstructive failure; CC – capsular contracture; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Частота осложнений после РПО с одномоментной установкой постоянного имплантата или тканевого экспандера при использовании режима классического фракционирования дозы при проведении послеоперационной лучевой терапии
Frequency of postoperative complications after reconstructive surgery followed by conventionally fractionated radiation therapy

Вид осложнений/ Type of complications	Режим классического фракционирования/ Conventional dose delivery (n=97)		p
	Тканевый экспандер/ Tissue expander (n=55)	Постоянный имплантат/ Permanent implant (n=42)	
PH/RF	14 (25,5 %)	8 (19,0 %)	0,3
KK/CC	–	12 (28,6 %)	0,0001

Примечания: PH – реконструктивная неудача; KK – капсулярная контрактура; таблица составлена авторами.

Notes: RF – reconstructive failure; CC – capsular contracture; created by the authors.

Фишера. Все тесты были двусторонними, и значения p менее 0,05 считались значимыми. Все расчеты проводились в программе SPSS, версия 26.0. Для оценки взаимосвязи развития осложнений и факторов риска использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

В процессе исследования ретроспективно были проанализированы результаты обследования и лечения 219 женщин. Суммарно осложнения после проведенного лучевого лечения возникли в 38,8 % случаев – у 85 из 219 больных (табл. 2).

В группе классического фракционирования дозы осложнения РПО установлены у 34 (35,1 %) из 97 облученных женщин, включенных в анализ: реконструктивные неудачи отмечались у 22 (22,7 %), капсулярные контрактуры III–IV степени – у 12 (12,4 %) пациенток. Медиана времени до возникновения реконструктивных неудач составила 8 [2,5; 22,5] мес, капсулярных контрактур – 48,5 [37,7; 54,3] мес.

Осложнения после облучения в режиме гипофракционирования дозы возникли у 51 (41,8 %) из 122 больных. В сравнении с группой классического фракционирования (35,1 %) не отмечалось значимых различий в частоте осложнений ($p=0,19$). Реконструктивные неудачи отмечались у 27 (22,1 %) больных, включенных в анализ, медиана времени

до возникновения реконструктивных неудач составила 9 [4; 13] мес. Капсулярные контрактуры наблюдались у 24 (19,7 %) женщин с медианой времени до выявления – 27 [21,3; 32,3] мес.

Анализ частоты развития осложнений после РПО с одномоментной установкой постоянного имплантата или тканевого экспандера в зависимости от режимов фракционирования при проведении послеоперационной лучевой терапии представлен в табл. 3 и 4. При использовании тканевого экспандера частота возникновения капсулярных контрактур невелика как при послеоперационной ЛТ в режиме умеренного гипофракционирования (4,9 %), так и при классическом (0 %) фракционировании дозы. Различия в частоте возникновения капсулярных контрактур при использовании разных режимов фракционирования дозы недостоверны ($p=0,18$). Однако частота реконструктивных неудач при этом типе хирургических вмешательств достигает 25,5 % – при классическом и 39 % – при гипофракционированном облучении. Вместе с тем, значимого влияния характера фракционирования дозы на частоту возникновения реконструктивных неудач также не установлено ($p=0,12$).

При одномоментном выполнении мастэктомии с установкой постоянного имплантата, по сравнению с тканевым экспандером, и последующим облучением существенно снижается вероятность возникновения реконструктивной неудачи (до

Таблица 4/Table 4

Частота осложнений после РПО с одномоментной установкой постоянного имплантата или тканевого экспандера при использовании режима умеренного гипофракционирования дозы при проведении послеоперационной лучевой терапии

Frequency of postoperative complications after reconstructive surgery followed by hypofractionated radiation therapy

Вид осложнений/ Type of complications	Режим умеренного гипофракционирования дозы/ Hypofractionated dose delivery (n=122)		p
	Тканевый экспандер/ Tissue expander (n=41)	Постоянный имплантат/ Permanent implant (n=81)	
РН/RF	16 (39,0 %)	11 (13,6 %)	0,002
КК/CC	2 (4,9 %)	22 (27,2 %)	0,002

Примечания: РН – реконструктивная неудача; КК – капсулярная контрактура; таблица составлена авторами.

Notes: RF – reconstructive failure; CC – capsular contracture; created by the authors.

13,6–19 %), но существенно возрастает частота капсулярных контрактур (до 27,2–28,6 %). Следует отметить, что и в этой группе характер фракционирования дозы не оказывал существенного влияния на частоту капсулярных контрактур (27,2 % – при гипофракционировании, 28,6 % – при классическом фракционировании дозы, $p=0,52$) и реконструктивных неудач (13,6 % – при гипофракционировании, 19 % – при классическом фракционировании дозы, $p=0,42$).

Обсуждение

Проведенный сравнительный ретроспективный анализ показал, что использование режимов умеренного гипофракционирования дозы, по сравнению с режимом классического фракционирования, при послеоперационном облучении больных, которым выполнялись РПО, не оказывает достоверного негативного влияния на частоту возникновения ранних и поздних осложнений. В частности, согласно полученным нами данным, проведение лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования после одномоментной реконструкции имплантатом не увеличивает частоту капсулярных контрактур (27,2 %) в сравнении с режимом классического фракционирования дозы (28,6 %). При облучении после установки экспандера частота капсулярных контрактур значительно снижается и также не зависит от режима фракционирования дозы – 0 и 4,9 %. Вместе с тем, необходимо отметить существенные различия в длительности наблюдения за больными, облученными в режиме классического (61 мес) и гипофракционирования (34 мес) дозы. Известно, что капсулярная контрактура – это позднее осложнение, которое развивается в течение многих лет после завершения лечения, и что вероятность возникновения капсулярной контрактуры увеличивается при увеличении сроков наблюдения [14]. Следует особо отметить, что медиана времени до возникновения капсулярной контрактуры после облучения в режиме классического фракционирования дозы составила 48,5 мес и оказалась больше

медианы времени наблюдения за пациентками, которым была проведена гипофракционированная лучевая терапия. Исходя из этих данных, можно предположить, что частота капсулярных контрактур, в том числе контрактур III и IV степени по Baker, в группе гипофракционированного облучения может увеличиться с течением времени. Реконструктивные неудачи рассматриваются в качестве наиболее частого осложнения после послеоперационной лучевой терапии «на экспандре» [5, 6]. В представленной группе больных частота реконструктивных неудач была достаточно высокой и существенно не зависела от режима подведения дозы, так, при использовании классического фракционирования она составила 25,5 %, гипофракционирования – 39 % ($p=0,12$).

В настоящее время опубликованы убедительные данные, которые подтверждают эффективность и безопасность использования различных режимов гипофракционирования дозы у пациенток после мастэктомии [15, 16]. Однако сведения о безопасности гипофракционированных режимов облучения после выполнения РПО крайне немногочисленны и не позволяют сделать однозначных выводов. С одной стороны, согласно консенсусу экспертов, ESTRO [8] режим умеренного гипофракционирования рекомендован к использованию, в том числе после выполнения мастэктомии с РПО. С другой стороны, анализ литературы показывает на отсутствие убедительных доказательств безопасности гипофракционированных режимов после РПО [9].

В целом, крупные клинические исследования указывают на значительную вариабельность в частоте возникновения реконструктивных неудач при сочетании РПО и послеоперационной лучевой терапии. В крупном метаанализе A. Zugasti et al., в который вошли данные 14 проспективных исследований, авторы сообщают о том, что частота возникновения реконструктивных неудач после облучения находилась в интервале от 1,9 до 20 % [5]. В метаанализе D.A. Ricci et al., включающем 20 исследований (2 347 женщин), реконструктивные неудачи определялись у 413 (17,6 %) из

2 347 прооперированных женщин [17]. Согласно полученным нами данным, обращает на себя внимание отчетливая тенденция к увеличению реконструктивных неудач (с 13,6 до 39 %) при использовании гипофракционированного облучения «на экспандере». Вероятно, окончательный ответ на вопрос о безопасности умеренного гипофракционирования при проведении лучевой терапии после РПО может быть получен при увеличении объема анализируемых клинических данных.

Развитие капсулярной контрактуры является наиболее распространенным и клинически значимым осложнением при выполнении послеоперационной лучевой терапии после одномоментной реконструкции имплантатом [6, 17]. В метаанализе А. Zugasti et al. частота развития капсулярной контрактуры у пациенток, прошедших лучевую терапию, находилась в интервале 1,9–46,1 %, в среднем – 24,3 % [5]. В метаанализе D.A. Ricci et al. капсулярные контрактуры III или IV степени по Бейкеру развивались достоверно чаще при облучении после реконструкций с одномоментной установкой имплантата (49,4 %), чем при одномоментной двухэтапной реконструкции с экспандером (24,5 %) [17]. Согласно ретроспективному анализу М. Vinsensia et al., в группе из 118 больных РМЖ проведение послеоперационной

лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования дозы после РПО с одномоментной установкой эндопротеза в течение первых двух лет наблюдения (медиана наблюдения 22 мес) клинически значимая капсулярная контрактура (по Вакер III–IV) наблюдалась в 22,9 % [14]. В целом, данные о частоте формирования капсулярной контрактуры (27,2 %) после облучения в режиме умеренного гипофракционирования, полученные в нашем исследовании, соответствуют литературным данным и свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния укрупнения дозы за фракцию на возникновение этого осложнения, что подтверждается и результатами выполненного ретроспективного сравнительного анализа.

Заключение

Результаты сравнительного ретроспективного анализа частоты возникновения осложнений при проведении мастэктомии, РПО и послеоперационной лучевой терапии указывают на отсутствие достоверных различий в частоте возникновения реконструктивных неудач и клинически значимой капсулярной контрактуры (III–IV стадии) при использовании режимов классического или умеренного гипофракционирования дозы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gutowski K.S., Chwa E.S., Weissman J.P., Garg S.P., Simmons C.J., Brandt K.E., Gosain A.K. Practice Profile of Practicing Plastic Surgeons: A 20-year Review of Plastic Surgery Statistics. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023; 11(12). doi: 10.1097/GOX.00000000000005486.
2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P., Taylor C., Correa C., Cutter D., Duane F., Ewertz M., Gray R., Mannu G., Peto R., Whelan T., Wang Y., Wang Z., Darby S. 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): 2127–35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Erratum in: *Lancet*. 2014; 384(9957): 1848.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14324 women in 16 trials. *Lancet*. 2023; 402(10416): 1991–2003. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01082-6.
4. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Зернов К.Ю. Влияние адъювантной лучевой терапии на косметические результаты после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера и постоянного импланта. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2024; 20(2): 24–31. [Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., Tabagua T.T., Zernov K.Yu. The impact of adjuvant radiotherapy for cosmetic results after immediate breast reconstruction based on the tissue expander and permanent implant. *Tumors of Female Reproductive System*. 2024; 20(2): 24–31. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2024-16-2-24-31.
5. Zugasti A., Hontanilla B. The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Immediate Implant-based Breast Reconstruction Surgical and Satisfaction Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021; 9(11). doi: 10.1097/GOX.00000000000003910.
6. Du F., Liu R., Zhang H., Xiao Y., Long X. Post-mastectomy adjuvant radiotherapy for direct-to-implant and two-stage implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 75(9): 3030–40. doi: 10.1016/j.bjps.2022.06.063.
7. Kaidar-Person O., Vrou Offersen B., Hol S., Arenas M., Aristei C., Bourgier C., Cardoso M.J., Chua B., Coles C.E., Engberg Damsgaard T., Gabrys D., Jagsi R., Jimenez R., Kirby A.M., Kirkove C., Kirova Y., Kouloulas V., Marinko T., Meattini I., Mjaaland I., Nader Marta G., Witt Nystrom P., Senkus E., Skytta T., Tvedskov T.F., Verhoeven K., Poortmans P. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based

immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019; 137: 159–66. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.010.

8. Meattini I., Becherini C., Boersma L., Kaidar-Person O., Marta G.N., Montero A., Offersen B.V., Aznar M.C., Belka C., Brunt A.M., Dicuonzo S., Franco P., Krause M., MacKenzie M., Marinko T., Marrazzo L., Ratosi I., Scholten A., Senkus E., Stobart H., Poortmans P., Coles C.E. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022; 23(1): 21–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00539-8.

9. Tramm T., Kaidar-Person O. Optimising post-operative radiation therapy after oncoplastic and reconstructive procedures. *Breast*. 2023; 69: 366–74. doi: 10.1016/j.breast.2023.03.013.

10. Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A., Sydenham M.A., Bloomfield D.J., Chan C., Cleator S., Coles C.E., Donovan E., Fleming H., Glynn D., Goodman A., Griffin S., Hopwood P., Kirby A.M., Kirwan C.C., Nabi Z., Patel J., Sawyer E., Somaiah N., Syndikus I., Venables K., Yarnold J.R., Bliss J.M.; FAST-Forward Trial Management Group. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess*. 2023; 27(25): 1–176. doi: 10.3310/WWWF1044.

11. Chung S.Y., Chang J.S., Shin K.H., Kim J.H., Park W., Kim H., Kim K., Lee I.J., Yoon W.S., Cha J., Lee K.C., Kim J.H., Choi J.H., Ahn S.J., Ha B., Lee S.Y., Lee D.S., Lee J., Shin S.O., Lee S.W., Choi J., Kim M.Y., Kim Y.J., Im J.H., Suh C.O., Kim Y.B. Impact of radiation dose on complications among women with breast cancer who underwent breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: A multi-institutional validation study. *Breast*. 2021; 56: 7–13. doi: 10.1016/j.breast.2021.01.003.

12. Тимошкина Е.В., Ткачев С.И., Глебовская В.В., Трофимова О.П., Черных М.В., Иванов С.М. Влияние гипофракционного режима адъювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 18–24. [Timoshkina E.V., Tkachev S.I., Glebovskaya V.V., Trofimova O.P., Chernykh M.V., Ivanov S.M. Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction. *Medical Alphabet*. 2023; (10): 18–24. (in Russian)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-10-18-24.

13. Kim D.Y., Park E., Heo C.Y., Jin U.S., Kim E.K., Han W., Shin K.H., Kim I.A. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *Breast*. 2021; 55: 37–44. doi: 10.1016/j.breast.2020.11.020.

14. Vinsensia M., Schaub R., Meixner E., Hoegen P., Arians N., Forster T., Hoeltgen L., Köhler C., Uzun-Lang K., Batista V., König L., Zivanovic O., Hennigs A., Golatta M., Heil J., Debus J., Hörner-Rieber J. Incidence and Risk Assessment of Capsular Contracture in Breast Cancer Patients following Post-Mastectomy Radiotherapy and Implant-Based Reconstruction. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(2): 265. doi: 10.3390/cancers16020265.

15. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., Wang W.H., Hu C., Liu Y.P., Jin J., Liu X.F., Yu Z.H., Ren H., Li N., Lu N.N., Tang Y., Tang Y., Qi S.N., Sun G.Y., Peng R., Li S., Chen B., Yang Y., Li Y.X. 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): 352–60. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1.

16. Marta G.N., Coles C., Kaidar-Person O., Meattini I., Hijal T., Zissiadis Y., Pignol J.P., Ramiah D., Ho A.Y., Cheng S.H., Sancho G., Offeren B.V., Poortmans P. The use of moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer in clinical practice: A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 156. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103090.

17. 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: 108–16. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.072.

Поступила/Received 06.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 01.10.2024

Принята к публикации/Accepted 08.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Брянцева Жанна Викторовна, кандидат медицинских наук, радиотерапевт, старший научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9189-6417.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Ульрих Дарья Глебовна, врач-онколог клинико-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; аспирант кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1346-933X.

Криворотько Петр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-4898-9159.

Акулова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0018-7197.

Яганова Татьяна Сергеевна, аспирант отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3711-8881.

Табагуа Тенгиз Тенгизович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1471-9473.

Зернов Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2138-3982.

Беляев Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5580-4821.

ВКЛАД АВТОРОВ

Брянцева Жанна Викторовна: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

Новиков Сергей Николаевич: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование статьи.

Ульрих Дарья Глебовна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Криворотько Петр Владимирович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи.

Акулова Ирина Александровна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Яганова Татьяна Сергеевна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Табагуа Тенгиз Тенгизович: обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Зернов Константин Юрьевич: обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Беляев Алексей Михайлович: редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41), протокол № 10 от 11.10.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Zhanna V. Bryantseva, MD, PhD, Radiotherapist, Senior Researcher, Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9189-6417.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of Radiotherapy Department, Head of the Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Daria G. Ulrikh, MD, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; postgraduate student, Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1346-933X.

Petr V. Krivorotko, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of the Breast Tumors Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4898-9159.

Irina A. Akulova, MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0018-7197.

Tatyana S. Yaganova, Postgraduate, Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3711-8881.

Tengiz T. Tabagua, MD, PhD, Researcher, Breast Tumors Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1471-9473.

Konstantin Yu. Zernov, MD, PhD, Researcher, Breast Tumors Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2138-3982.

Alexey M. Belyaev, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5580-4821.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhanna V. Bryantseva: development of the study design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript.

Sergey N. Novikov: development of the study design, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, editing the manuscript.

Daria G. Ulrikh: development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data.

Petr V. Krivorotko: development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, editing the manuscript.

Irina A. Akulova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data.

Tatyana S. Yaganova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data.

Tengiz T. Tabagua: review of publications on the topic of the article, statistical processing of data.

Konstantin Yu. Zernov: review of publications on the topic of the article, statistical processing of data.

Alexey M. Belyaev: editing the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia), protocol No. 10 dated October 11, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.