

Sugarterápia és halasztott emlőhelyreállító műtét implantátummal: az összeférhetőség vizsgálata

Fodor János¹, Gulyás Gusztáv², Polgár Csaba¹, Major Tibor¹, Szabó Éva³,
Köves István⁴, Pólus Károly², Németh György¹, Kásler Miklós²

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugarterápiás, ²Fej-Nyak, Állcsont és Rekonstrukciós Sebészet, Onkológiai Helyreállító Plasztikai Sebészet és Laser Sebészeti, ³Radiológiai Diagnosztika és ⁴Általános- és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

A tanulmány célja: A halasztott, implantátumot használó postmastectomiás műtét gyakori típusa az emlőrekonstrukciónak. Mastectomia után azonban a betegek jelentős részénél sugarterápia is szükséges a gyógyításhoz. A két módszer együttes alkalmazása a szövődmények halmozódásához vezethet. Tanulmányunkban a kezelések összeférhetőségét vizsgáltuk. Betegek és módszerek: 66 invazív emlőrákkal kezelt nőbeteg eredményeit értékeltük, akiknél átlagosan 51 hónappal a módosított radikális mastectomia után 1997 januárja és 1999 júniusa között végeztük a rekonstrukciós műtétet. A betegeket két csoportba soroltuk: mastectomia után sugarkezeltek (n=37), és nem sugarkezeltek (n=29). A lokoregionális besugárzás medián dózisa 50 Gy volt. Súlyos (Grade III) atrófiás dermatitis egyik sugarkezelte betegnél sem alakult ki. A rekonstrukció utáni krónikus szövődmények típusát (Baker III-IV. contractura, implantátum-falsérülés, bőrnecrosis) és idejét leírtuk. Valószínű gyakoriságát Kaplan és Meier módszerrel számítottuk. A posztrekonstrukciós daganatos eseményeket is értékeltük. Eredmények: Expander használatkor gyakori volt az enyhe fájdalom. Az expander feltöltése nem volt teljes négy (11%) sugarkezelte betegnél erős fájdalom miatt. 53 hónapos medián követésnél a capsularis contractura aránya a sugarkezelte csoportban 29,7% és a nem sugarkezelteben 24,1% volt (p=0,4121). Az összes komplikáció 5 éves valószínű incidenciája 50% és 40% volt, azonos sorrendben (relatív rizikó: 1,29, konfidencia-intervallum: 0,58-2,89, p=0,5173). Az implantátum anatómiai helyzete is hatással volt a contractura gyakoriságára: 46,2% subcutan és 22,6% submuscularis beültetésnél (p=0,0881). A követés alatt 4 betegnél lokális recidíva alakult ki, 3 a bőrben és egy a bőr alatt. Valamennyit excízióval kezeltük, az implantátum eltávolítása nélkül. Következtetés: Halasztott emlőrekonstrukció implantátumbeültetéssel postmastectomiás sugarkezelés után is javasolható a betegeknek, mert nem növeli szignifikánsan a krónikus szövődmények gyakoriságát, ha a radiogén atrófiás dermatitis nem súlyos. Expander használatkor a sugarkezelte betegek a szövetek nyújtását kevésbé tolerálják. Submuscularisan beültetett implantátum mérsékli a capsularis contractura kockázatát. *Magyar Onkológia*, 46:323-326, 2002

Purpose: Delayed breast reconstruction with implant is frequently used after mastectomy. However, given that many breast cancer patients receive adjuvant radiotherapy, the adaptation of this method raises questions concerning possible cumulative complications. In the present study the compatibility of post-mastectomy radiotherapy and delayed breast reconstruction with implant was examined. Patients and Methods: We evaluated a consecutive series of 66 invasive breast cancer patients who have received delayed breast reconstruction with implant after modified radical mastectomy between January 1997 and June 1999. The average time was 51 months from primary surgery to reconstruction. The median dose of loco-regional irradiation was 50 Gy. Grade III atrophic dermatitis was observed in none of the irradiated women. We identified two patient groups: 29 patients did not and 37 patients did receive post-mastectomy radiotherapy. The types and time of reconstruction related chronic complications (capsular contracture, defect of implant shell and skin necrosis) were recorded. Incidence of complications was estimated by the Kaplan-Meier method. Cancer related events were also studied. Results: When expander was used, minor discomfort of the patients was common during the filling course. At four (11%) irradiated patients the expansion with expander was incomplete, due to severe pain. At a median follow up time of 53 months the incidence of capsular contracture was 24.1% without and 29.7% with radiotherapy (p=0.4121). The five-year estimated rate of late complications was 40% and 50%, respectively (relative risk: 1.29, 95% confidence interval: 0.58-2.89, p=0.5173). The position of implant had an impact on the incidence of capsular contracture: 46.2% with subcutaneous and 22.6% with submuscular position (p=0.0881). Four patients (6%) developed local relapse (three in the skin and one subcutaneous). All were treated with tumor excision without implant removal. Conclusion: Delayed breast reconstruction with implant after post-mastectomy radiotherapy can be offered to patients who are interested in breast reconstruction and had no severe late radiation skin toxicity. Post-mastectomy radiotherapy does not significantly increase the risk of complications. The use of skin expander is less tolerated by irradiated patients. Submuscular position of implants moderates the risk of capsular contracture. *Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs, Major T, Szabó É, Köves I, Pólus K, Németh Gy, Kásler M. Radiotherapy and delayed breast reconstruction with implant: examination of compatibility. Hungarian Oncology 46:323-326, 2002*

Közlésre érkezett: 2002. október 2. Elfogadva: 2002. október 29.

Levelezési cím: Dr. Fodor János, Országos Onkológiai Intézet, Sugarterápiás Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9, fax: 224 8620, tel.: 224 8600, E-mail: fodor@oncol.hu

Bevezetés

A mastectomia aránya az emlőrák sebészi kezelésében még ma is kb. 40% (2). Az emlő nem kímélhető, ha a daganat multicentrikus, >5 cm, a mellbimbó alatt helyezkedik el, a bőrt beszűri, a sugárkezelés kontraindikált, vagy a beteg az amputációt választja. A kezelés legfontosabb célja a betegség gyógyítása. Régebben nem szenteltek nagy figyelmet a csonkolás által okozott deformitások-

1. táblázat.
A betegek jellemzői és műtéti típusok sugárkezelés szerint

	Nem sugárkezelt (n=29)	Sugárkezelt (n=37)
Átlagos kor (év)	48 (38–66)	46 (28–59)
TNM stádium		
I	41% (12)	24% (9)
II	59% (17)	76% (28)
Műtét típusa		
Implantátum	34,5% (10)	48,7% (18)
Expander (permanens)	13,8% (4)	2,7% (1)
Expander/implantátum	37,9% (11)	37,8% (14)
Implantátum + m. l. d. lebeny	13,8% (4)	10,8% (4)
Implantátum helyzete		
Submuscularis	86,2% (25)	75,7% (28)
Subcutan	13,8% (4)	24,3% (9)

RT, sugárterápia; m. l. d., musculus latissimus dorsi

2. táblázat. A capsularis contractura Baker-féle osztályozása

Contractura		
I. Grade	Nincs	Az emlő rugalmas tapintatú, mint az ellenoldali
II. Grade	Minimális	Az emlő kevésbé rugalmas, implantátum tapintható, de nem látható
III. Grade	Közepes	Az emlő kemény, az implantátum látható és tapintható
IV. Grade	Nagyfokú	Az emlő merev, érzékeny, fájdalmas és hideg, eltorzulása gyakori

Kozmetikai eredmény: I–II. Grade, kitűnő/jó; III–IV. Grade, elfogadható/gyenge

3. táblázat: Krónikus szövődmények gyakorisága a két csoportban

Szövődmény	Nem sugárkezelt (n=29)	Sugárkezelt (n=37)
Capsularis contractura	24,1% (7)	29,7% (11)
Implantátum-falsérülés	6,9% (2)	2,7% (1)
Bőrnecrosis	3,4% (1)	8,1% (3)
Összesen	34,4% (10)	40,5% (15)

Összes szövődményre vonatkoztatva p=0,6146; capsularis contracturára vonatkoztatva, p=0,4121

4. táblázat. A krónikus szövődmények valószínű gyakorisága a két csoportban

	Nem sugárkezelt (n=29)	Sugárkezelt (n=37)	P
2 éves	22%	24%	–
5 éves	40%	50%	0,5173

nak és lelki traumának. Az utóbbi évtizedek pozitív változásai – radikális mastectomia helyett az emlő részleges eltávolítása, pectoralis izmokat kímélő sebészet, korszerű sugárterápiás technika, a plasztikai sebészet fejlődése, szilikonimplantátum alkalmazása – lehetővé tették, hogy a betegség eredményes kezelése mellett a kozmetikai eredmény is javuljon. Mastectomia után az adjuváns kezelés része a besugárzás, ha a lokális recidíva kockázata nagy (9, 26, 29). Az emlő helyreállítása elvégezhető a sugárkezelés előtt a mastectomiával egy ülésben (azonnali rekonstrukció), vagy az adjuváns kezelése után bármikor (halasztott rekonstrukció) (4, 7, 13, 14, 32). A besugárzás által okozott akut és krónikus bőr-kötőszöveti károsodások jól ismertek és osztályozottak (1, 6, 24). A post-mastectomiás sugárkezelést követő rekonstrukció során a szövetszövetekre használt implantátumot a sugárzás által megviselt szövetek közé ültetik. A rekonstrukciós szövődmények sugárkezelés nélkül is gyakoriak (11), és nyitott kérdés, hogy a sugárkezelés milyen mértékben vezet halmozódásukhoz (22). Tanulmányunkban a két kezelési módszer – besugárzás és rekonstrukció – összehasonlítását vizsgáltuk.

Betegek és módszerek

Az Országos Onkológiai Intézetben 1997 januárja és 1999 júniusa között összesen 66 betegnél végeztünk, átlagosan 51 hónappal (8–158 hónap) a módosított radikális mastectomia után, emlőrekonstrukciót implantátummal. 37 betegnél az adjuváns kezelés része volt a lokoregionális besugárzás (medián dózis 50 Gy, 2 Gy/nap, tartomány 44–52 Gy) és 29 beteg nem kapott sugárkezelést. A két csoport fontosabb jellemzőit az 1. táblázat ismerteti. A rekonstrukciós műtét előtti vizsgálatnál egyik betegnél sem észleltünk Grade III súlyosságú radiogén atrófiás dermatitist vagy súlyos kötőszövetes indurációt (6). A rekonstrukciós műtét típusait szintén az 1. táblázatban foglaltuk össze. A műtéti módszerek általános leírását illetően utalunk korábbi tanulmányunkra (14). A betegek követése során a rekonstrukcióval kapcsolatos nem akut (legalább 6 héttel a rekonstrukciós procedúra befejezése után) szövődmények (capsularis contractura, implantátum-falsérülés, bőrnecrosis), valamint a daganatos események típusát és idejét leírtuk. A capsularis contractura súlyosságát Baker módszerével (30) osztályoztuk (2. táblázat). A szövődmények valószínű gyakoriságát Kaplan-Meier módszerével becsültük meg (19). A különbségeket log-rank teszttel vizsgáltuk. Szignifikánsnak a p≤0,05 értéket tekintettük. Nem szignifikáns tendenciát akkor állapítottunk meg, ha a p érték >0,05 és <0,1 között volt. A relatív kockázatot (RR) és a 95%-os konfidencia-intervallumot (CI) a regressziós koeficiensből számítottuk (5).

Eredmények

Expander használatokor a betegek gyakran panaszkodtak enyhe fájdalomról vagy kényelmetlen ér-

zésről. Négy (11%) sugárkezelt betegnél az expander feltöltése nem volt teljes erős fájdalom miatt. A rekonstrukciós műtét után az átlagos követési idő 54, a medián 53 hónap volt (tartomány, 39–68 hónap). A követési idő alatt észlelt szövődmények gyakoriságát a 3. táblázatban foglaltuk össze. A két csoport eredményei között lényeges eltérés nem volt. A szövődmények várható 2 és 5 éves incidenciáját a 4. táblázatban ismertetjük. Statisztikai vizsgálattal a különbség szintén nem volt lényeges (RR: 1,29, CI: 0,58–2,89, $p=0,5173$). A protézis submuscularis elhelyezésekor a capsularis contractura gyakorisága 22,6% (12/53) és subcutan elhelyezésekor 46,2% (6/13) volt ($p=0,0881$). A bőr-izomlebenyes csoportot külön is vizsgálva, ott contractura egy esetben (12,5%) fordult elő. A követés során az összesen 66 betegem a következő da-ganatos eseményeket észleltük: lokális recidíva 4 (6%), távoli áttét 3 (5%). Két beteg már meghalt és egy él csonttátekkel. Három recidíva a bőrben alakult ki, és egy a pectoralis izomzat előtt. Az utóbbi is tapintható volt. Valamennyit excisióval gyógyítottuk, az implantátum eltávolítása nélkül.

Megbeszélés

A módosított radikális mastectomia kíméli a pectoralis izmokat. A visszamaradt szövetek vérellátása jobb, ezért a betegek a rekonstrukciós műtétet és a sugárkezelést is jobban tolerálják. Késői rekonstrukciós szövődmény profilaktikus mastectomia után sem ritka. A Mayo Klinikán 266 emlőt rekonstruáltak profilaktikus mastectomia után. A késői, sebészi beavatkozást igénylő szövődmények (leggyakrabban capsularis contractura és implantátum ruptura) 5 éves valószínű gyakorisága 30,4% volt (11). Anyagunkban a krónikus szövődmények 5 éves valószínű gyakorisága a sugárkezelt betegeknek 50% és a nem sugárkezeltéknél 40% volt ($p=0,5173$). A capsularis contractura aránya átlagosan 54 hónapos követésnél 29,7%, illetve 24,1% volt, azonos sorrendben ($p=0,4121$). A Karolinska Intézetben (23) 1–34 évvel a mastectomia után összesen 43 emlőt rekonstruáltak szövetbarát protézissel. 11 esetben postmastectomiás sugárkezelést (46 Gy + 10 Gy) is kaptak a betegek. 32 hónapos medián követésnél a capsularis contractura gyakorisága a sugárkezelt csoportban 55% és a nem sugárkezeltben 22% volt (a különbség nem szignifikáns). A Rigshospitalban (20) a sugárkezelés szignifikánsan növelte a capsularis contractura miatt végzett capsulotomia arányát: 43% (15/35) vs. 17% (19/111). Forman és mtsai (10) átlagosan 4,6 évvel a postmastectomiás sugárkezelés után 10 betegnél végeztek rekonstrukciót. Capsularis contractura 2 betegnél (20%) alakult ki. Stabile és mtsai 9 sugárkezelt betegek közül 2-nél (22%) rontotta a capsularis contractura a kozmetikai eredményt (31).

Kraemer és mtsai (20) expanderrel nyújtották a szöveteket a végleges implantátum beültetése előtt. A nyújtás gyakran fájdalmas volt a sugárkezelt betegeknek, és az expander nem teljes feltöltése rontotta a kozmetikai eredményt. Sugárkezelés után nem javasolják az expander rutinszerű használatát. Olenius és mtsai (23) sugárkezelt betegek

csak enyhe kényelmetlenséget jeleztek az expander használatakor. Sugárkezelt betegek közül négynek (11%) okozott jelentős fájdalmat a szövetek nyújtása. A Yale Egyetem szériájában (10) a sikertelen szövöttágítás aránya 20% (2/10) volt. Kuske és mtsai anyagában (21) fibrotikus szöveti környezetben a nyújtás szignifikánsan ($p=0,009$) fájdalmasabb volt. A posztirradiációs fibrózis a szövetek rugalmasságát csökkenti. A besugárzás toxikus hatását mérsékelni lehet a dózis limitálásával (45–50 Gy), ékszűrőkkel, és ha szövet-ekvivalens bolust nem helyeznek a bőrre (16, 21, 33).

Betegeinknél az implantátum submuscularis elhelyezése mérsékelte a capsularis contractura kockázatát (nem szignifikáns tendencia, $p=0,0881$). Guenther, valamint Ryu és mtsai (12, 28) anyagában, ha az implantátumot subpectoralisan ültették be, egyik betegnél sem alakult ki contractura. A subpectoralisan beültetett implantátum másik előnye, hogy a szövetek mammográfiás vizualizálhatóságát kevésbé csökkenti (17). Evans és mtsai (8) az implantátumot bőr-izomlebeny alá helyezték. A sugárkezelés szignifikánsan fokozta a capsularis contractura kockázatát, és a bőr-izomlebenynek nem volt védő hatása.

Betegeinknél a lokális recidívák könnyen detektálhatók voltak, és sebészi kimetszésükkel nem volt szükség a protézis eltávolítására. Mások tapasztalata szerint is, a mastectomiát követő rekonstrukció után a lokális recidívák többsége a bőrben alakul ki (18, 34).

Azonnali emlőrekonstrukció után az implantátum, ha adjuváns sugárkezelés szükséges, a céltér fogatban van. Irodalmi adatok szerint az azonnali rekonstrukciót követő sugárkezelés jobban növeli a szövődmények arányát, mint a halasztott emlő-helyreállítás előtti postmastectomiás besugárzás. Az azonnali rekonstrukciós szövődmények aránya sugárkezelés nélkül 4–10%, míg sugárkezeléssel 45–67% között van (3, 8, 25, 27).

Gulyás (15) halasztott, bőr-izomlebenyt használó emlőrekonstrukcióval kapcsolatos tapasztalatait ismertette. A műtéti szövődmények aránya 10% (3/30) volt. A sugárkezelésről adatokat nem közölt.

Összefoglalva, postmastectomiás sugárkezelés után is javasolható a betegnek a halasztott, implantátumot használó rekonstrukció, ha nincs súlyos atrófiás dermatitise és kötőszövetes induktiója. A postmastectomiás sugárkezelés nem növeli lényegesen a szövődmények kockázatát. A szövetek rugalmasságának csökkenése az expander használatát korlátozhatja. A protézis subpectoralis elhelyezése a capsularis contractura kockázatát mérsékeli.

Irodalom

1. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1171-1185, 1995
2. Baildam AD. Oncoplastic surgery of the breast. *Br J Surg* 89:532-533, 2002
3. Barreau-Pouhaer L, Lê MG, Rietjens M, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer* 70:1145-1151, 1992

4. Besznyák I, Svastics E. Az emlő daganatai. In: Sebészi Onkológia, szerk. Besznyák I, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 1977, pp 388-399
5. Cox DR. Regression models and life table. *J R Stat Soc B* 34:197-220, 1972
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341-1346, 1995
7. Czeti I, Donáth A. Az emlőrekonstrukció lehetőségei mastectomia után. *LAM* 3:236-239, 1993
8. Evans GR, Schusterman MA, Kroll SS. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plastic Reconstr Surg* 96:1111-1115, 1995
9. Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: az 1990-es évek eredményeinek elemzése. *Orv Hetil* 141:1551-1555, 2000
10. Forman DL, Chiu J, Restifo RJ, et al. Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: a potentially favourable results. *Ann Plast Surg* 40:360-363, 1998
11. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon MW, et al. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med* 336:677-682, 1997
12. Guenther JM, Tokita KM, Giuliano AE. Breast-conserving surgery and radiation after augmentation mammoplasty. *Cancer* 73:2613-2618, 1994
13. Gulyás G. A plasztikai sebészet újabb lehetőségei a daganat miatt eltávolított emlő pótlására. *LAM* 2:104-111, 1992
14. Gulyás G. Emlőhelyreállító műtétek - onkológiai helyreállító plasztikai sebészet. In: Az emlőrák aktuális kérdései, szerk. Tóth J és Péter I, Springer Tudományos Kiadó Kft, Budapest, 2002, pp 187-199
15. Gulyás G. Az emlődaganatok műtéteinek plasztikai sebészeti vonatkozásai. Emlő-helyreállító műtétek saját szövetek felhasználásával. *Orv Hetil* 136:123-127, 1995
16. Halpern J, McNeese MD, Kroll SS, and Ellenbroek N. Irradiation of prosthetically augmented breasts. A retrospective study on toxicity and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:189-191, 1990
17. Handel N, Silverstein MJ, Gamagami P, et al. Factors affecting mammographic visualization of the breast after augmentation mammoplasty. *JAMA* 268:1913-1917, 1992
18. Johnson CH, van Heerden JA, Donohue JH, et al. Oncological aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy. *Arch Surg* 124:819-824, 1989
19. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
20. Kraemer O, Andersen M, Siim E. Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated versus not irradiated women after mastectomy. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 30:201-206, 1996
21. Kuske RR, Schuster R, Klein E, et al. Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:339-346, 1991
22. Moulds JEC, Berg CD. Radiation therapy and breast reconstruction. *Radiat Oncol Invest* 6:81-89, 1998
23. Olenius M, Jurell G. Breast reconstruction using tissue expansion. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 26:83-90, 1992
24. Polgár Cs, Forrai G, Szabó É, és mtsai. Posztoperatív sugárkezelés okozta mellékhatások radiológiai követése emlőmegettartó műtét után: az emlő MR vizsgálatának értéke. *Orv Hetil* 140:2619-2625, 1999
25. Ramon Y, Ullman Y, Moscona R, et al. Aesthetic results and patient satisfaction with immediate breast reconstruction using tissue reconstruction: A follow-up study. *Plast Reconstr Surg* 99:686-691, 1997
26. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1539-1569, 2001
27. Rosato RM, Dowden RV. Radiation therapy as a cause of capsular contracture. *Ann Plast Surg*, 32:342-345, 1994
28. Ryu J, Yahalom J, Shank B, et al. Radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in early or recurrent breast cancer. *Cancer* 66:844-847, 1990
29. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP. Strahlentherapie nach Mastektomie - Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. *Strahlenther Onkol* 177:1-9, 2001
30. Spear SL, Baker JL. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plastic Reconstr Surg* 96:1119-1124, 1995
31. Stabile RJ, Santoro E, Dispalto F, et al. Reconstructive breast surgery following mastectomy and adjunctive radiation therapy. *Cancer* 45:2738-2743, 1980
32. Svastics E, Czeti I. Emlőrekonstrukció mastectomia után. *Magy Seb* 44:259-262, 1991
33. Victor SJ, Brown DM, Horwitz EM, et al. Treatment outcome with radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 82:1303-1309, 1998
34. Vinton AL, Traverso WL, Zehring DR. Immediate breast reconstruction following mastectomy is as safe as mastectomy alone. *Arch Surg* 125:1303-1308, 1990