

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТРИЧІ НЕГАТИВНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Проф. Ю. О. ВІННИК¹, канд. мед. наук В. Г. ВЛАСЕНКО³, А. В. БАРАНОВА^{1,2}

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти,

² ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України», Харків,

³ Медичний центр «Молекула», Харків, Україна

Проаналізовано безпосередні результати хірургічного лікування жінок із тричі негативним раком молочної залози. Пацієнткам було виконано радикальні мастектомії за Мадденом та резекцію молочної залози. Установлено, що проведення частини хворих алопластичного протезування молочної залози, неoad'ювантної хіміотерапії сприяло збільшенню частоти раневих ускладнень, які також асоціюються з підвищенням індексу маси тіла та ураженням лімфовузлів.

Ключові слова: тричі негативний рак молочної залози, хірургічне лікування, післяопераційні ускладнення, фактори ризику.

В Україні, як і у більшості країн світу, у структурі захворюваності та смертності від онкологічної патології серед жінок перше місце займає рак молочної залози (РМЗ) [1, 2]. Молекулярно-генетичні дослідження дали змогу досягти значного прогресу у розумінні гетерогенності канцерогенезу РМЗ, що зумовлює різноманітний перебіг захворювання, чутливість до терапії та прогноз [3]. Тому останніми роками при формуванні лікувальної тактики враховуються не тільки клінічні особливості (розмір пухлини, наявність метастазів, ураження лімфовузлів), але і молекулярно-генетичний тип раку, що визначається за рівнем експресії рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR) та онкопротеїну HER-2/neu (human epidermal growth factor receptor 2) [4].

Одним із найбільш складних для лікування є тричі негативний РМЗ (ТНРМЗ), при якому ER, PR, HER-2/neu відсутні або визначаються в дуже низьких концентраціях [5]. Цей підтип виявляється у 10–20% випадків та характеризується значною проліферативною активністю та швидкістю росту, агресивним клінічним перебігом, раннім метастазуванням та негативним прогнозом, що вимагає більш активної онкохірургічної тактики і системного лікування [4, 6–8]. Найчастіше при ТНРМЗ виконують модифіковану радикальну мастектомію (РМЕ), але зараз з'являється все більше публікацій про ефективність та доцільність органозберігаючих операцій з ад'ювантною променевою терапією (АПТ) [9–11]. Це свідчить про відсутність єдиного погляду на вибір оптимального методу хірургічного лікування ТНРМЗ і необхідність подальшого вивчення цієї проблеми. Важливим є також хірургічний аспект цієї проблеми — досить частий розвиток раневих та лімфовенозних ускладнень після радикальних операцій, які потребують додаткових профілактичних заходів [12, 13].

Мета цього дослідження — вивчити безпосередні результати хірургічного лікування ТНРМЗ.

Виконано аналіз вихідного стану та результатів хірургічного лікування 66 жінок із ТНРМЗ, що перенесли радикальну операцію в Харківському обласному онкологічному диспансері або медичному центрі «Молекула» (м. Харків). Середній вік пацієнток — $50,7 \pm 12,4$ року (від 30 до 81 року), у тому числі хворих віком до 39 років було 15 (23%), 40–49 років — 16 (24%), 50–59 років — 18 (22%), більше 59 років — 17 (26%). Менструальна функція була збережена у 28 (42%) жінок, 10 (15%) хворих перебували у передменопаузі. Збільшену вагу (індекс маси тіла (ІМТ) — $25\text{--}39$ кг/м²) виявлено у 25 (38%) пацієнток, ожиріння (ІМТ від 30 кг/м²) — у 5 (6%).

РМЗ І стадії діагностовано у 10 (15%) випадках; ПА — у 18 (27%); ПВ — у 12 (18%); ППА — у 13 (20%); ППВ — у 11 (17%); ППС — у 2 (3%). Розподіл хворих за ступенем гістологічного диференціювання був таким: G1 — у 5 (7%) хворих, G2 — у 17 (26%), G3 — у 44 (67%). У 36 (55%) жінок була уражена ліва молочна залоза; у 29 (44%) випадках процес локалізувався у верхньозовнішньому квадранті молочної залози, у центральній частині — у 20 (30%). Рідше онкопатологія спостерігалась у верхньовнутрішньому квадранті — у 7 (11,0%) хворих, нижньовнутрішньому квадранті — у 10 (6,8%), нижньозовнішньому — у 4 (6,0%).

Пацієнтки лікувалися згідно із сучасними клінічними рекомендаціями [4]. Хіміотерапію (ХТ) за стандартними схемами отримали всі хворі, у тому числі у неoad'ювантному режимі (НАХТ) — 28 (42%) жінок. РМЕ за Мадденом виконано у 47 (71%) пацієнток, радикальну резекцію молочної залози (РРМЗ) — у 19 (29%). У всіх хворих здійснено лімфодисекцію пахвових лімфовузлів. Реконструктивну операцію проведено у 9 (14%) пацієнток (у 8 випадках після РМЕ), зокрема в 1 (1,5%) — первинну алотрансплантацію із застосуванням силіконового імплантата, у 8 (12%) випадках імплантацію силіконового протезу здійснювали

після дермотензії за допомогою експандера. АПТ отримали 46 (70%) жінок.

Було проаналізовано частоту і структуру ранніх післяопераційних ускладнень залежно від вихідних клініко-патологічних даних з акцентом на ускладненнях, найбільш характерних для операцій з приводу РМЗ: сероми (скупчення рідини у зоні оперативного втручання після видалення дренажів), лімфореї (серозні виділення з дренажу понад 100 мл у першу добу після операції, у подальшому понад 50 мл протягом понад 3 доби), післяопераційного набряку (різниця окружності плеча над ліктьовим суглобом між верхніми кінцівками до 2 см – I ст., 2–6 см – II ст., більше 6 см – III ст., що виявлялись у перші 30 днів після операції), раневі ускладнення (запалення, некроз та/або діастаз країв рани, лігатурні нориці). Отримані результати оброблено за допомогою пакета статистичних програм PSSP (відкрита програма, що не потребує ліцензії) із застосуванням методів описової статистики, критерію χ^2 , кореляційного аналізу за критерієм Спірмена.

Протягом післяопераційного періоду у хворих спостерігалися певні ускладнення (табл. 1).

Суттєвих відмінностей частоти виникнення ускладнень залежно від методу оперативного втручання не виявлено ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), але спостерігається тенденція до збільшення загальної кількості хворих з ускладненнями після РРМЗ (68% проти 51% випадків), післяопераційним набряком (63% проти 45%), серомами (32% проти 19%) та зменшення частоти лімфореї (26% проти 34%).

Аналіз розвитку ускладнень залежно від виконання реконструктивної операції виявив досить цікаві закономірності (табл. 2).

Загальна кількість хворих з ускладненнями після реконструктивних операцій була меншою (33% проти 60%), спостерігається тенденція до зменшення частоти лімфореї (11% проти 35%) та післяопераційного набряку (33% проти 53%). Відсутні сероми та раневі ускладнення.

Аналогічний аналіз зроблено залежно від введення ХТ у неoad'ювантному режимі (табл. 3). За результатами НАХТ не мала суттєвого впливу на загальну частоту ускладнень, розвиток сероми, лімфореї, післяопераційного набряку, але встановлено достовірне збільшення частоти раневих ускладнень (30% проти 10%, $p = 0,045$).

Кореляційний аналіз залежності розвитку окремих ускладнень від вихідних даних також дав змогу виявити окремі закономірності (табл. 4).

Розвиток сероми достовірно асоціювався зі збільшенням ІМТ, лімфорея – з ураженням регіонарних лімфовузлів (N), післяопераційний набряк – з ІМТ та ступенем N (табл. 4).

Таким чином, через агресивний клінічний перебіг ТНРМЗ зі збільшенням ризику докорегіональних та віддалених метастазів найбільш розповсюдженою тактикою хірургічного лікування є модифіковані варіанти РМЕ з широкою

Таблиця 1

Безпосередні результати хірургічного лікування тричі негативного раку молочної залози залежно від методу операції (n; %)

Ускладнення	Метод операції		χ^2	p^1
	РМЕ, n = 47	РРМЗ, n = 19		
Наявність	24 (51%)	13 (68%)	1,655	0,198
Серома	9 (19%)	6 (32%)	1,190	0,275
Лімфорея	16 (34%)	5 (26%)	0,372	0,542
Післяопераційний набряк	21 (45%)	12 (63%)	1,848	0,174
Раневі	9 (19%)	3 (16%)	0,103	0,749

Примітка. p – достовірність різниці за критерієм χ^2 . Те саме в табл. 2, 3.

Таблиця 2

Безпосередні результати хірургічного лікування тричі негативного раку молочної залози залежно від здійснення її реконструкції (n; %)

Ускладнення	Реконструкція молочної залози		χ^2	p^1
	так, n = 9	ні, n = 57		
Наявність	3 (33%)	34 (60%)	2,185	0,139
Серома	—	15 (26%)	3,065	0,080
Лімфорея	1(11%)	20 (35%)	2,060	0,151
Післяопераційний набряк	3 (33%)	30 (53%)	1,158	0,282
Раневі	—	12 (21%)	2,316	0,128

Таблиця 3

Безпосередні результати хірургічного лікування тричі негативного раку молочної залози залежно від проведення неoad'ювантної хіміотерапії (n; %)

Ускладнення	НАХТ		χ^2	p^1
	так (n=27)	ні (n=39)		
Наявність	16 (59%)	21 (54%)	0,190	0,663
Серома	7 (26%)	8 (21%)	0,266	0,606
Лімфорея	10 (37%)	11 (28%)	0,574	0,449
Післяопераційний набряк	14 (52%)	19 (49%)	0,063	0,802
Раневі	8 (30%)	4 (10%)	4,025	0,045

Результати кореляційного аналізу ускладнень із вихідними клініко-патологічними даними

Ускладнення	Вікова група	ІМТ	Стадія	T	N	G
Серома	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r = 0,366$ $p = 0,003$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r = 0,132$ $p = 0,292$	$r = 0,231$ $p = 0,062$
Лімфорей	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r = 0,215$ $p = 0,083$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r = 0,199$ $p = 0,110$	$r = 0,294$ $p = 0,017$	$r < 0,1$ $p > 0,05$
Післяопераційний набряк	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r = 0,369$ $p = 0,002$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r = 0,237$ $p = 0,055$	$r = 0,265$ $p = 0,032$	$r = 0,128$ $p = 0,307$
Раневі	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r < 0,1$ $p > 0,05$	$r < 0,1$ $p > 0,05$

Примітка. r – коефіцієнт кореляції Спірмена.

дисекцією лімфовузлів у зонах потенційного метастазування [6, 8]. У нашому дослідженні РМЕ за Мадденом здійснено у 71% випадків. В останні роки на ранніх стадіях захворювання як альтернативу розглядають РРМЗ після курсу АПТ [10, 11]. Такий вид втручання застосовано у 29% пацієнток, що увійшли у дослідження.

Найбільш частими ускладненнями незалежно від варіанта оперативного втручання були серома, післяопераційний набряк та лімфорей. Ці ускладнення здебільшого пов'язані з лімфодисекцією, яку було виконано у всіх жінок із ТНРМЗ. Про досить частий розвиток цих ускладнень повідомляють й інші автори [12, 14].

Суттєвої різниці у розвитку післяопераційних ускладнень залежно від обсягу операції не виявлено, але звертає на себе увагу тенденція до збільшення загальної кількості хворих з ускладненнями, частоти сером та набряку після РРМЗ порівняно з РМЕ, що можна пояснити залишком тканини молочної залози, у той час як обсяг лімфодисекції не відрізнявся. За результатами аналізу ускладнень залежно від здійснення реконструкції молочної залози встановлено зменшення частоти лімфорей та післяопераційного набряку при відсут-

ності сером і раневих ускладнень, але слід зазначити, що кількість спостережень досить мала, щоб робити надійні висновки. Крім цього, розглянуто асоціацію розвитку раневих ускладнень з НАХТ.

Аналіз ускладнень залежно від вихідних клініко-патологічних показників виявив найбільші асоціації їх розвитку зі збільшення ІМТ та ураженням регіонарних лімфовузлів (сероми, післяопераційний набряк та лімфорей).

Отримані результати аналізу дали змогу зробити такі висновки.

Найбільш розповсюдженим варіантом хірургічного лікування ТНРМЗ є модифікована РМЕ з широкою дисекцією лімфовузлів у зонах потенційного метастазування, яка виконувалась і при РРМЗ. Найчастіше після операцій з приводу ТНРМЗ, незалежно від їх обсягу, спостерігаються лімфовенозні ускладнення, на розвиток яких впливають збільшення ІМТ та ураження лімфовузлів. Протезування молочної залози із застосуванням експандера сприяє зменшенню лімфовенозних ускладнень. НАХТ асоціюється зі збільшенням раневих ускладнень. Ці фактори необхідно враховувати при плануванні тактики оперативного лікування хворих на ТНРМЗ.

Список літератури

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2018. – № 19. – URL: <http://www.ncru.inf.ua/publications>
2. Ghoncheh M. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World / M. Ghoncheh, Z. Pournamdar, H. Salehiniya // Asian Pac. J. Cancer. Prev. – 2016. – № 7 (S3). – P. 43–46. – URL: http://journal.waocp.org/article_33891_c5b660f5c0b728516cb7aefb521dfae0.pdf. – doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>
3. Рагим-заде С. Э. Рак молочной железы: эпидемиология, факторы риска, патогенез, диагностика, прогноз / С. Э. Рагим-заде // Міжнародний медичний журн. – 2017. – № 2. – С. 60–64.
4. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno [et al.] // Annals of Oncology. – 2015. – № 26 (Suppl. 5). – v8–v30. – doi: [10.1093/annonc/mdv298](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298)
5. Gene expression profiling for diagnosis of triple-negative breast cancer: a multicenter, retrospective cohort study / Q. Wang, M. Xu, Y. Sun [et al.] // Front Oncol. – 2019. – № 7 (9). – P. 354. – doi: [10.3389/fonc.2019.00354](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00354)
6. Triple negative breast cancer: 10-year survival update of the applied treatment strategy in Kuwait / S. Fayaz, G. A. Demian, M. El-Sherify [et al.] // Gulf. J. Oncolog. – 2019. – № 1 (29). – P. 53–59. – PMID: 30957764. – doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx364.010>
7. Sharma P. Biology and management of patients with triple-negative breast cancer / P. Sharma // Oncologist. – 2016. – № 21 (9). – P. 1050–1062. – doi: [10.1634/theoncologist.2016-0067](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067)
8. Kumar P. An overview of triple-negative breast cancer / P. Kumar, R. Aggarwal // Arch. Gynecol. Obstet. – 2016. – № 293 (2). – P. 247–269. – doi: [10.1007/s00404-015-3859-y](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3859-y)

9. The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database / Q. X. Chen, X. X. Wang, P. Y. Lin [et al.] // *Oncotarget*.— 2017.— № 17; 8 (3).— P. 4773–4780.— doi: 10.18632/oncotarget.13976
10. Trends of mastectomy and breast-conserving surgery and related factors in female breast cancer patients treated at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia, 2009–2017: A retrospective cohort study / Z. K. Al-Gaithy, B. E. Yaghoor, M. I. Koumu [et al.] // *Ann Med. Surg. (Lond.)*.— 2019.— № 2 (41).— P. 47–52.— doi: 10.1016/j.amsu.2019.03.012
11. Surgical management of breast cancer in China: A 15-year single-center retrospective study of 18,502 patients / N. S. Huang, M. Y. Liu, J. J. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*.— 2016.— № 95 (45).— e4201.— doi: 10.1097/MD.0000000000004201
12. Axillary lymph node dissection for breast cancer: efficacy and complication in developing countries / M. O. Abass, M. D. A. Gismalla, A. A. Alsheikh [et al.] // *J. Glob. Oncol.*— 2018.— № 4.— P. 1–8.— doi: 10.1200/JGO.18.00080
13. Complications related to breast reconstruction after mastectomy using multiple surgical techniques — a national and international comparative analysis / S. A. Marinescu, C. G. Bejinariu, E. Şapte [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.*— 2019.— № 60 (1).— P. 87–93.
14. Wound healing and postsurgical complications in breast cancer surgery: a comparison between PEAK PlasmaBlade and conventional electro-surgery — a preliminary report of a case series / C. Chiappa, A. Fachinetti, C. Boeri // *Ann. Surg. Treat Res.*— 2018.— № 95 (3).— P. 129–134.— doi: 10.4174/astr.2018.95.3.129

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю. А. ВИННИК, В. Г. ВЛАСЕНКО, А. В. БАРАНОВА

Проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения женщин с трижды негативным раком молочной железы. Пациенткам выполнены радикальные мастэктомия по Маддену и резекция молочной железы. Установлено, что проведение части больных аллопластического протезирования молочной железы, неoadъювантной химиотерапии способствует увеличению частоты раневых осложнений, которые также ассоциируются с повышением индекса массы тела и поражением лимфоузлов.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения, факторы риска.

DIRECT RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF THREE-NEGATIVE BREAST CANCER

Yu. O. VINNYK, V. G. VLASENKO, A. V. BARANOVA

Direct results of surgical treatment of women with three-negative breast cancer have been analyzed. The patients underwent a radical mastectomy for Madden and breast resections. It has been found that performing to some patients of alloplastic breast prosthetics, neoadjuvant chemotherapy contributed to an increase in an incidence of wound complications, which was also associated with a rise in body mass index and lesion of lymph nodes.

Key words: three-negative breast cancer, surgical treatment, postoperative complications, risk factors.

Надійшла 08.08.2019