

**УДОСКОНАЛЕННЯ ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАННІХ ФОРМ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК З МЕТОЮ ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ВТОРИННОЇ ЛІМФОДЕМИ**

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

<sup>2</sup>КП «Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер» (м. Дніпро)

shynkarenkokateryna@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії 1 на тему: «Розробка уніфікованих протоколів організації надання допомоги, діагностики та лікування захворювань органів черевної порожнини і позачеревинного простору, що потребують хірургічного лікування та визначення ефективності сучасних методів інтраопераційної візуалізації кровообігу в тканинах оперованого органу» (2018-2020 рр.) ДР № 0117U004786 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

**Вступ.** Рак молочної залози (РМЗ) посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності і смертності жіночого населення в Україні [1,2]. Провідним методом лікування РМЗ I-II стадії є хірургічний. За останнє десятиріччя відбулися кардинальні зміни тактики ведення та лікування пацієнок, важливими з яких є перехід до органозберігаючих оперативних втручань при початкових стадіях РМЗ і перегляд показань до виконання аксиллярної дисекції лімфатичних вузлів у повному обсязі [3]. Останнє може погіршувати перебіг післяопераційного періоду і часто супроводжується такими ускладненнями, як тривала лімфорей, виникнення парестезій, оніміння, обмеження рухливості і больові відчуття плечового суглоба, порушення відтоку лімфи від верхньої кінцівки і розвиток вторинної лімфедми (ВЛ).

Вторинна лімфедма є ускладненням хірургічного лікування РМЗ, яка виникає у близько 30% жінок, яким було виконано лімфаденектомію пахвової ділянки, і характеризується хронічним периферичним набряком кінцівки, викликаючи біль, тяжкість, обмеження обсягу рухів, сприяючи розвитку депресії та емоційного стресу у жінок [4,5,6].

Перевага органозберігаючих операцій полягає в прискоренні оптимальної соціально-трудової реабілітації хворих. Для цього дуже важливим є персоналізований підхід до пацієнта та вирішення питання щодо доцільності і обсягу лімфодисекції.

Починаючи з 90-х років ХХ-сторіччя, при хірургічному втручанні у хворих на РМЗ запропоновано дослідження сторожового лімфовузла для підтвердження наявності або відсутності метастазів у регіонарних лімфовузлах для планування обсягу регіонарної лімфодисекції [7]. Для покращення результатів пошуку сторожового лімфовузла ведучими клініками світу рекомендується використання флуоресцентної технології з контрастною речовиною – індоціаніну зеленого (ICG) та ICG-камери, що підвищує точність діагностики метастазів в регіонарних лімфовузлах до 97% і є на даний час оптимальним [8]. За позитивним результатом термінового (інтраопераційного) гістологічного дослідження сторожового лімфовузла приймають рішення про виконання повної регіонарної лімфоди-

секції, при лімфовузол-негативному варіанті лімфаденектомію не проводять, що дозволяє в подальшому запобігти розвитку ускладнень [9].

Отже, вдосконалення тактики хірургічної допомоги, за рахунок застосування ICG технології, дозволить зменшити обсяг лімфодисекції і післяопераційну захворюваність, призведе до покращення якості життя хворих. В Україні такі дослідження не проводились.

**Мета дослідження.** Удосконалення методів детекції та ідентифікації сторожового лімфовузла за допомогою ICG технології з метою інтраопераційного стадіювання захворювання та визначення доцільності лімфодисекції при ранніх формах раку молочної залози у жінок.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження включено 51 пацієнтку у віці від 27 до 79 років (середній вік 56,5±1,9 року) з ранніми формами інфільтративного раку молочної залози. Всі хворі знаходились на лікуванні у Дніпропетровському обласному онкологічному диспансері та МЦ Клініка «Гарвіс» (м. Дніпро) протягом 2016–2019 років. Усі пацієнтки були проінформовані щодо мети дослідження, потенціальних наслідків і ризиків медичних заходів, що плануються, та надали письмову згоду.

Критерії включення пацієнок до дослідження: ранні форми РМЗ (розмір пухлини – T in situ, T1, T2); морфологічна (гістологічна, імуногістохімічна) верифікація діагнозу РМЗ; відсутність клінічних, рентгенологічних та морфологічних ознак метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів (N0); відсутність передопераційного лікування (неоад'ювантної терапії) та попередніх оперативних втручань на молочної залозі.

Критерії виключення: попереднє лікування РМЗ (неоад'ювантна променева або поліхіміотерапія); мультицентричний ріст пухлини; набрякова форма РМЗ; наявність рубців на молочної залозі та аксиллярній ділянці за рахунок операцій, травм, запальних процесів; наявність супутніх захворювань в стадії декомпенсації.

На першому етапі усі пацієнтки пройшли повне обстеження, яке включало: фізикальне обстеження, мамографію, рентгенографію органів грудної порожнини, УЗД грудних залоз та регіонарних лімфовузлів, органів черевної порожнини, заочеревинного простору та органів малого тазу, тонкогловку біопсію чи трепан-біопсію пухлини з цитологічним, морфологічним та імуногістохімічним (ER, PgR, HER-2/neu, Ki-67) дослідженням, цитологічне дослідження виділень із соска та з виразкових пухлин.

Методику інтраопераційної візуалізації сторожового лімфовузла за допомогою ICG-технології застосували у 21 пацієнтки (середній вік 48,3±2,4 роки), які склали основну групу дослідження.

Контрольну групу склали 30 пацієнтів (середній вік 62,3±2,1 роки) з ранніми формами РМЗ, яким проводилось хірургічне лікування згідно з протоколом [10], що поряд з проведенням радикальної операції включав виконання повного об'єму регіонарної лімфодисекції.

Після отримання заключного гістологічного висновку про стан видалених лімфатичних вузлів, проводився онкоконсиліум для визначення тактики подальшого лікування хворих.

Для виявлення проявів ВЛ проводився моніторинг ступеня збільшення об'ємів верхньої кінцівки на стороні оперативного втручання, вимірюваних на стандартних рівнях (плече, ліктьова ямка, зап'ястя) до операції, а також через 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36 місяців після неї.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням пакету програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) ліцензійний номер AGAR909E415822FA. Дані представлені як середня арифметична і стандартна похибка (M±m), порівняння середніх величин проводили за критеріями Стюдента (t) і Манна-Уїтні (U), відносних величин – за критерієм відповідності Хі-квадрат (χ<sup>2</sup>) та точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між ознаками оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (r). Статистично значимим вважали рівень p<0,05 [11].

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами діагностичного етапу дослідження основа і контрольна групи були статистично порівняними за основними характеристиками злоякісного новоутворення (p>0,05) (**таблиця 1**). Близько половини пацієнтів в обох групах мали пухлину розміром менше 20 мм в діаметрі 20 мм в діаметрі (52,4% і 40,0%), з переважною локалізацією у верхньому зовнішньому квадранті (42,9% і 43,3%), праворуч (57,1% і 56,7%).

За даними патогістологічного дослідження більшість пухлин мали протоковий або комбінований (дольково-протоковий) тип – 85,7% і 93,3% відповідно по групах (p >0,05), з поміжною диференціацією – 90,5% і 90,5% (p >0,05).

Гістологічне дослідження сторожового лімфовузла під час його інтраопераційної візуалізації за допомогою ICG-технології показало метастатичне ураження в 9 з 21 випадків (42,9%) в основній групі. Таким пацієнтам одночасно з виконанням оперативного втручання на молочній залозі обов'язково проводили повну регіонарну лімфодисекцію. В інших 12 випадках лімфатичний колектор пацієнтки зберігали.

В контрольній групі всім хворим разом з проведенням радикальної операції виконували регіонарну лімфодисекцію у повному обсязі (**таблиця 2**). За результатами патогістологічного дослідження видалених

**Таблиця 1 – Загальна характеристика злоякісного новоутворення**

Показник	Основна група (n=21)	Контрольна група (n=30)	p-значення між групами
Розмір пухлини: n/%			
- менше 20 мм (T1)	11/ 52,4	12/ 40,0	χ
- 20-50 мм (T2)	10/ 47,6	18/ 60,0	
- середній, мм, M±m	20,8±1,3	22,6±1,3	t=0,97; p>0,05
Локалізація пухлини (квадрант): n/%			
- верхній зовнішній	9/ 42,9	13/ 43,3	χ
- нижній зовнішній	4/ 19,0	3/ 10,0	
- верхній внутрішній	1/ 4,8	2/ 6,7	
- нижній внутрішній	-	2/ 6,7	
- центральний	5/ 23,8	6/ 20,0	
- мультифокальний (на межі)	2/ 9,5	4/ 13,3	
Сторона ураження: n/%			
- права	12/ 57,1	17/ 56,7	χ
- ліва	9/ 42,9	13/ 43,3	
Ступінь диференціювання, n/%			
- I	2/ 9,5	-	χ
- II	19/ 90,5	27/ 90,0	
- III	-	3/ 10,0	
Гістологічний тип: n/%			
- протоковий	12/ 57,1	12/ 40,0	χ
- лобулярний (дольковий)	3/ 14,3	2/ 6,7	
- комбінований	6/ 28,6	16/ 53,3	

**Таблиця 2 – Характеристика хірургічних втручань та післяопераційного періоду**

Показник	Основна група (n=21)	Контрольна група (n=30)	p-значення між групами
Тип операції: n/%			
- лампектомія	11/ 52,4	9/30,0	χ
- радикальна мастектомія (за Мадденом)	4/ 19,0	20/ 66,7	
- підшкірна мастектомія	6/ 28,6	1/ 3,3	
Регіонарна лімфодисекція виконувалась: n/%	9/ 42,9	30/ 100	p<0,001 (FET)
Середня тривалість операції, хв., M±m	69,0±3,8	68,9±2,1	t=0,03; p>0,05
Метастази лімфовузлів виявлено: n/%	9/ 42,9*	3/10,0	p<0,05 (FET)
Лімфорей: M±m			
- тривалість, дні	6,0±1,0	28,8±1,1	t=14,3; p<0,001
- обсяг, мл/добу	110,0±23,2	293,0±13,1	t=6,87; p<0,001
Загальна кількість проведених ліжко-днів, M±m	3,2±0,2	28,8±1,1	t=31,1; p<0,001

Примітка. \* – в т. ч. МТС сторожового вузла (cito).

зразків біоматеріалу метастатичне ураження лімфовузлів виявлено лише у 3 з 30 (10,0%) хворих (p <0,05 порівняно з основною групою). Тобто, в 27 випадках (90,0%) виконання аксиллярної дисекції лімфатичних вузлів у повному обсязі було недоцільним.

Зазначимо, що середня тривалість операцій в обох групах була статистично порівняною (p>0,05) (**табл. 2**). Проте, на відміну від пацієнток з основної групи післяопераційний період в контрольній групі характеризувався подовженим періодом лімфорей – 28,8±1,1 днів проти 6,0±1,0 днів (p<0,001), її більшими обсягами – 293,0±13,1 мл/добу проти 110,0±23,2 мл/добу (p<0,001), і загальною тривалістю перебування у стаціонарі – 28,8±1,1 днів проти 3,2±0,2 дні (p<0,001).

Післяопераційне динамічне спостереження за дослідженими хворими протягом 36 місяців дозволило виявити розвиток ВЛ верхньої кінцівки на стороні оперативного втручання у 2 з 9 хворих основної групи (22,2%) і у 9 з 30 хворих групи порівняння (30,0%), яким виконувалась регіонарна лімфодисекція ( $p=1,0$  за критерієм FET). Строки виявлення перших ознак ВЛ (збільшення окружності верхньої кінцівки в стандартних зонах вимірювання на 1-3 см від інтактної кінцівки) варіювали від 6 до 21 місяця, досягаючи різниці в межах 3-5,5 см через 27-36 місяців після оперативного втручання.

При цьому, в усіх 9 хворих основної групи виконання лімфодисекції було обґрунтовано наявністю метастатичного ураження сторожового лімфовузла. В інших 12 хворих основної групи зі збереженням лімфатичним колектором ВЛ не виявлено. В контрольній групі розвиток ВЛ зафіксовано у 1 з 3 хворих з встановленим метастатичним ураженням видалених лімфовузлів, інші 8 випадків ВЛ зареєстровано у 27 пацієнтів без МТС пахових лімфовузлів, яким виконано лімфоектомію – 29,6% проти 0% в основній групі ( $p=0,042$  за FET). Отже, розвиток ВЛ при ранніх формах РМЗ вірогідно асоціюється саме з виконанням регіонарної лімфодисекції (коефіцієнт кореляції  $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ) і не залежить від поширеності онкопроцесу. Серед інших факторів, що обумовлюють розвиток ВЛ після хірургічного лікування ранніх форм РМЗ, вірогідну кореляцію встановлено лише з показником індексу маси тіла ( $r=0,45$ ;  $p=0,004$ ), що узгоджується з даними літератури [6].

### Література

1. Rak v Ukraini, 2016-2017. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby. Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy. Kyiv. 2018;19. Dostupno: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_19/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm) [in Ukrainian].
2. Rak v Ukraini, 2015-2016. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby. Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy. Kyiv. 2017;18. Dostupno: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_18/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm) [in Ukrainian].
3. Smolanka II, Solodiannykova OI, Skliar Slu, Kostyba OI. Zastosuvannia detektsii storozhovykh limfatychnykh vuzliv pry operatsiakh z pryvodu raku hrudnoi zalozy: suchasnyi pohliad na problemu. Klinichna onkolohiia. 2013;3(11):56-9. [in Ukrainian].
4. Hayes S, Di Sipio T, Rye S, López JA, Saunders C, Pyke C, et al. Prevalence and prognostic significance of secondary lymphedema following breast cancer. Lymphat Res Biol. 2011;9(3):135-41. DOI: 10.1089/lrb.2011.0007
5. Lopera C, Worsley PR, Bader DL, Fenlon D. Investigating the short-term effects of manual lymphatic drainage and compression garment therapies on lymphatic function using near-infrared imaging. Lymphat Res Biol. 2017;15(3):235e40.
6. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):561-4. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0947
7. Tracey DiSipio, Sheree Rye, Beth Newman, Sandi Hayes. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2013;14(6):500. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7
8. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida A, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg. 2010;251(4):595-600. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a
9. Shchepotin IB, Zotov OS, Postupalenko OV. Biopsiia storozhovo (syhnalnoho) limfatychnoho vuzla u khvorykh na rak hrudnoi zalozy (ohliad literatury). Klynycheskaia onkolohiia. 2013;2(10):63-7. [in Ukrainian].
10. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry raku molochnoi zalozy: nakaz MOZ Ukrainy vid 30.06.2015 r. № 396. Dostupno: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015\\_396\\_RMZ/2015\\_396\\_nakaz\\_RMZ.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_396_RMZ/2015_396_nakaz_RMZ.pdf) [in Ukrainian].
11. Ohlendorf D, Fisch V, Doerry C, Schamberger S, Oremek G, Ackermann H, Schulze J. Standard reference values of the upper body posture in healthy young female adults in Germany: an observational study. BMJ Open. 2018 Aug 5;8(8). DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022236

### УДОСКОНАЛЕННЯ ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАННІХ ФОРМ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК З МЕТОЮ ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ВТОРИННОЇ ЛІМФОДЕМИ

Савенков О. Ю., Романуха К. Г., Хоменко А. В.

**Резюме.** В статті розкрита проблема щодо раку молочної залози (РМЗ), котрий посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності і смертності жіночого населення в Україні. Для покращення результатів пошуку сторожового лімфовузла ведучими клініками світу рекомендується використання флуоресцентної технології з контрастною речовиною – індоціаніну зеленого (ICG) та ICG-камери, що підвищує точність діагностики метастазів в регіонарних лімфовузлах до 97% і є на даний час оптимальним. Показано, що за даними патогістологічного дослідження більшість пухлин мали протоковий або комбінований (дольково-протоковий) тип – 85,7% і 93,3% відповідно по групах ( $p > 0,05$ ), з помірною диференціацією – 90,5% і 90% ( $p > 0,05$ ). Встановлено, що розвиток вторинної лімфедми при ранніх формах РМЗ вірогідно асоціюється саме

з виконанням регіонарної лімфодисекції (коефіцієнт кореляції  $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ) і не залежить від поширеності онкопроцесу. Таким чином, враховуючи статистичну зіставленість груп дослідження за основними параметрами онкологічного процесу, можна стверджувати, що застосування методики інтраопераційної візуалізації сторожевого лімфовузла за допомогою ICG-технології призводить до зниження частоти розвитку вторинної лімфедми та інших ускладнень в післяопераційному періоді, скорочення термінів стаціонарного лікування, що сприяє прискоренню соціально-трудова реабілітації хворих і покращенню їх якості життя.

**Ключові слова:** рак молочної залози, хірургічна тактика, сторожевий лімфатичний вузол, ICG-технологія.

### УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ЦЕЛЮ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФОДЕМЫ

**Савенков О. Ю., Романуха Е. Г., Хоменко А. В.**

**Резюме.** В статье раскрыта проблема рака молочной железы (РМЖ), который занимает одно из первых мест в структуре онкологических заболеваний и смертности у женщин в Украине. Для улучшения результатов поиска сторожевого лимфоузла ведущие клиницисты мира рекомендуют использовать флуоресцентные технологии с контрастным веществом – индоцианина зеленого (ICG) и ICG – камеры, которые повышают точность диагностики метастазов в регионарном лимфоузле до 97% и на сегодня является оптимальным. Показано, что данные патогистологических исследований большинства опухолей имели протоковый или комбинированный (дольчато-протоковый) тип – 85,7% 93,3% у соответствующих групп ( $p > 0,05$ ), со средней дифференциацией – 90,5% и 90% ( $p > 0,05$ ). Установлено, что развитие вторичной лимфедмы при ранних формах РМЖ достоверно ассоциируется именно на фоне проведения регионарной лимфодисекции (коэффициент корреляции  $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ) и не зависит от распространенности онкологического процесса. Таким образом, учитывая статистическую заинтересованность групп исследования, а именно, основные параметры онкологического процесса, можно утверждать, что использование методики интраоперационной визуализации сторожевого лимфоузла с помощью ICG технологии приводит к уменьшению частоты развития вторичной лимфедмы и других осложнений в послеоперационный период, сокращения срока стационарного лечения, что способствует ускорению социально-трудова реабилитации больных и улучшению их качества жизни.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, хирургическая тактика, сторожевой лимфатический узел, ICG-технология.

### IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT TACTICS OF EARLY FORMS OF BREAST CANCER IN WOMEN IN ORDER TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL LYMPHOMA

**Savenkov O. Yu., Romanukha K. H., Khomenko A. V.**

**Abstract.** The article addresses the problem of breast cancer (BC), which ranks first in the structure of cancer incidence and mortality of the female population in Ukraine. It is known that the leading method of treatment of stage I-II breast cancer is surgical. To improve the search results for sentinel lymph nodes, the world's leading clinics recommend the use of contrast-enhanced fluorescent technology – green indocyanin (ICG) and ICG camera, which improves the accuracy of regional lymph nodes diagnosis by up to 97% and is currently optimal. On the positive result of urgent (intraoperative) histological examination of the sentinel lymph node, a decision is made to perform complete regional lymph node dissection, with lymph node-negative variant lymphadenectomy is not performed, which allows to prevent the development of complications in the future.

Therefore, the aim of the study is to improve the methods of detection and identification of sentinel lymph node using ICG technology to stage the disease intraoperatively and determine the feasibility of lymph node dissection in early forms of breast cancer in women. In the first stage, all patients underwent a complete examination, which included: physical examination, mammography, radiography of the chest, ultrasound of the breast and regional lymph nodes, abdominal organs, retroperitoneal space and pelvis, small-needle biopsy or trepan-biopsy of a tumor with cytology, morphological and immunohistochemical (ER, PgR, HER-2/neu, Ki-67) studies, cytological examination of excretions from the nipple and ulcerative tumors. It is shown that according to the pathohistological study most tumors had ductal or combined (lobular-ductal) type – 85.7% and 93.3% respectively ( $p > 0.05$ ), with moderate differentiation – 90.5% and 90% ( $p > 0.05$ ).

The histological inspection of the sentinel lymph node during its intraoperative imaging using ICG technology showed a metastatic decrease in 9 out of 21 cases (42.9%) in the main group. These patients were required to undergo full regional lymph node dissection along with breast surgery. In the other 12 cases, the patient's lymphatic collector was stored.

It is established that the development of secondary lymphedema in early forms of breast cancer is probably associated with the performance of regional lymph node dissection (correlation coefficient  $r = 0.29$ ;  $p < 0.05$ ) and does not depend on the incidence of oncological process. Among other factors that determine the development of SL after surgical treatment of early forms of breast cancer, a significant correlation is found only with the body mass index ( $r = 0.45$ ;  $p = 0.004$ ), which is consistent with the literature.

Thus, given the statistical comparison of the study groups on the basic parameters of the oncological process, it can be stated that the use of intraoperative imaging of the sentinel lymph node method using ICG technology leads to a decrease in the frequency of development of secondary lymphedema and other complications in the postoperative period, shortening acceleration of social and labor rehabilitation of patients and improvement of their quality of life.

**Key words:** breast cancer, surgical tactics, sentinel lymph node, ICG technology.

*Рецензент – проф. Дудченко М. О.*

*Стаття надійшла 25.02.2020 року*