

І.І. Смоланка, О.В. Мовчан, А.О. Ляшенко

Хірургія набрякового раку грудної залози

Національний інститут раку, Київ, Україна

Одержано 7.01.2023

Прийнято до друку 20.01.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.29856

Мета дослідження — оцінити ефективність застосування методів розширених оперативних втручань у хворих на набряковий рак грудної залози. **Матеріали та методи.** До дослідження включено 39 хворих на рак грудної залози T4bN0-3M0, які в період з 2020 до 2023 р. проходили комплексне лікування в Національному інституті раку України. Окрім нео- та ад'ювантної хіміотерапії, 19 пацієнткам виконано розширену радикальну мастектомію за методикою Гандельгайма та Бека. 20 хворим виконано традиційну (за Мадденем) модифіковану радикальну мастектомію. **Результати.** Радикальна розширена мастектомія дозволяє знизити частоту локорегіонарних рецидивів до 16% протягом 3 років порівняно з 34% у разі використання традиційної радикальної мастектомії. Загалом у 7 пацієнтів розвинувся рецидив і метастатичне захворювання, а у 4 хворих — лише метастатичне захворювання. Більшість рецидивів виникали на другому або третьому році після встановлення діагнозу. Ці показники є значно нижчими порівняно з результатами після традиційних хірургічних втручань. З іншого боку, техніки Гандельгайма чи Бека залишають великі рубці, і ми не зможемо отримати привабливих косметичних результатів, навіть після відстроченої реконструкції грудної залози. **Висновки.** На підставі наявних результатів спостереження після лікування набрякового раку грудної залози ризик рецидиву є найвищим у перші 2–3 роки, а потім постійно знижується. Виконання хірургічного втручання в обсязі радикальної розширеної модифікованої мастектомії за методикою Гандельгайма чи Бека при лікуванні пацієнток з набряковим раком грудної залози дозволяє зменшити кількість випадків локорегіонарних рецидивування до 16% протягом 3 років порівняно з 34% у разі проведення традиційних радикальних мастектомій ($p < 0,001$). До зникнення певних клініко-рентгенологічних ознак хірургічне лікування не здійснюється у зв'язку з високим відсотком місцевих рецидивів (збереження або збільшення набряку всієї або більшої частини залози, регіонарні метастази в парастернальні або надключичні лімфатичні вузли чи збільшення уражених підпахвинних лімфовузлів). Наявність будь-якої з ознак неоперабельності поєднувалася з 3-річним показником одужання, який дорівнює 0% (безрецидивна виживаність). Для закриття дефекту грудної стінки можна використовувати методику Гандельгайма або Бека. Вибір шкірного клаптя залежить від форми і довжини дефекту в зоні максимального натягу зрощених країв рани, які визначаються об'ємом видалених тканин і антропометричними характеристиками хворого. Більш широке впровадження в повсякденну практику методики Гандельгайма та Бека достовірно сприятиме зниженню рівня рецидивів раку грудної залози при набряковій формі захворювання.

Ключові слова: набряковий рак грудної залози; розширені оперативні втручання; комплексне лікування; рецидив.

ВСТУП

Незважаючи на те що для більшості випадків раку грудної залози (РГЗ) розроблено детальні рекомендації щодо забезпечення найбільш ефективного лікування, є групи пацієнтів з агресивними формами захворювання, наприклад, набряковим раком грудної залози (НРГЗ), які все ще потребують пошуку варіантів терапії для покращення результатів безрецидивного періоду та загальної виживаності [1].

Цим хворим після системного лікування необхідні додаткові діагностичні процедури (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, сканування кісток, повторне імуногістохімічне дослідження, визначення ступеня набряку) та, як правило, розширене хірургічне втручання [2]. У разі великого розміру пухлини або дифузної форми РГЗ часто доводиться застосовувати розширені методики оперативного втручання, щоб провести його радикально та мінімізувати ризик рецидиву [3].

Негайна (одномоментна) реконструкція не рекомендована у зв'язку з високим ризиком місцевого рецидиву та ймовірної втрати життєздатного клаптя шкіри. Більшість авторів рекомендують проводити реконструкцію через 1–2 роки після первинної операції, за відсутності рецидивування хвороби. З іншого боку, у пацієнтів з НРГЗ дуже важливо виконувати операцію з «чистими» краями, і це зазвичай вимагає видалення додаткових тканин шкіри. А для закриття великих дефектів шкіри можна використовувати негайну реконструкцію грудних залоз (LD, DIEP, TRAM-лоскути). Таким чином, реконструкція дає можливість робити операцію ширше і радикальніше. Крім цих варіантів реконструкції, можливим є використання методик Бека або Гандельгайма для закриття широких ран [4], вони підвищують радикальність операцій, є більш безпечними

в плані розвитку рецидиву раку, крім того, відсутній ризик втрати клаптя шкіри [5].

Після потенційно вилікуваного РГЗ за пацієнтами зазвичай спостерігають протягом багатьох років. Міжнародні дані показують, що приблизно у 10% жінок протягом 5 років розвивається рецидив РГЗ [6, 7].

НРГЗ характеризується декількома відмінними біологічними особливостями [8]: ці пухлини частіше низькодиференційовані; рецептор-негативні. У деяких роботах стверджується, що існує пряма кореляція між НРГЗ та гіперекспресією HER-2/neu [9].

Деякі дослідники відносять тотальний набряк (істинно-набрякова форма) грудної залози, крім IV стадії захворювання, до одного з важливих факторів несприятливого прогнозу НРГЗ [10].

Відомі спроби уникнути операції, але вони були вкрай не вдалими. Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 102 пацієнток з місцево-поширеним РГЗ, з яких у 80% відмічали T4b-d та/або ураження лімфовузлів. Передопераційна хіміотерапія (за різними схемами) була ефективною в 59% випадків, додаткова променева терапія підвищила ефективність до 83% (у тому числі повний ефект відмічали у 58% випадків). Але водночас 3- і 5-річна безрецидивна виживаність становила лише 19 і 9%; і 3- та 5-річна загальна виживаність — 27 та 10% відповідно. Повернення захворювання у 31% випадків проявлялося розвитком місцевого рецидиву та у 15% — одночасним розвитком місцевого рецидиву та видалених метастазів [11].

Первинна реконструкція грудної залози не перешкоджає проведенню перед- та післяопераційної променевої терапії, неоад'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії [12].

Метою дослідження є оцінка ефективності хірургічних підходів у пацієнтів з НРГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 39 хворих на НРГЗ T4bN0–3M0, які в період з 2020 до 2023 р. проходили комплексне лікування в Національному інституті раку України. Окрім нео- та ад'ювантної хіміотерапії, 19 пацієнткам виконано розширену радикальну мастектомію за методиками Бека або Гандельгайма. 20 хворим проведено традиційну (за Мадденом) модифіковану радикальну мастектомію.

Хіміотерапію в неоад'ювантному режимі (8 курсів) проводили за схемою: 1) 4АС+12Р; 2) ТР (трастузамаб+паклітаксел) для хворих з гіперекспресією Her-2/neu. Антиестрогенну терапію проводили тамоксифеном або інгібіторами ароматази, аналогами гіпоталамічного рилізінг-фактора за показаннями.

Проте ми звертали особливу увагу на динаміку клінічних та рентгенологічних проявів під час неоад'ювантної терапії у пацієнток з НРГЗ. До зникнення певних клініко-рентгенологічних ознак (набряк, поширене ураження регіонарних лімфатичних колекторів) хірургічне лікування не проводилося у зв'язку з високим відсотком локальних рецидивів.

Наявність будь-якої з абсолютних ознак неоперабельності поєднувалася з 3-річним показником одужання на рівні 0% (безрецидивна виживаність).

РЕЗУЛЬТАТИ

Вивчаючи дані групи з 20 пацієнтів, у яких з тих чи інших причин не досягнуто ефекту повного зникнення перерахованих вище симптомів, ми отримали дуже високий відсоток рецидивів (табл. 1).

Таблиця 1. Ознаки категоричної неоперабельності

Ознаки категоричної неоперабельності	Частота місцевих рецидивів + метастази протягом 3 років, n (%)
Збереження набряку, що виходить за межі грудної залози (або його збільшення)	5 (25,0)
Метастази на шкірі, що виходять за межі грудної залози	9 (45,0)
Метастази в парастеральні або надключичні лімфатичні вузли (або збільшення уражених пахвинних лімфатичних вузлів)	6 (30,0)
Усього	20 (100,0)

$p < 0,05$.

Радикальна мастектомія з дослідженням чистоти країв та пластикою за Гандельгаймом та Беком полягала у видаленні тканини грудної залози та прилеглої шкіри по периметру з підшкірною клітковиною на відстані 2–3 см назовні від макроскопічних країв залози, з обов'язковим дослідженням чистоти країв, підключично-аксиллярно-підлопатковій лімфаденектомії. Дефект, що утворився, було закрито за методиками Гандельгайма або Бека.

Застосування розширеного хірургічного втручання дозволило підвищити безрецидивну виживаність, насамперед за рахунок зниження відсотка рецидивів, порівняно з аналогічною групою пацієнток, яким було виконано радикальну мастектомію в стандартному обсязі (табл. 2).

Рецидиви класифікували як місцеві (у зоні післяопераційного рубця) чи локорегіонарні, якщо вони виникли в зоні післяопераційного рубця та в ділянці регіонарних лімфатичних колекторів.

Таблиця 2. Частота рецидивів залежно від варіанта операції

Варіант операції	Кількість операцій, n	Рецидиви ± метастази, %	Безрецидивний період, міс	Загальна виживаність, міс
Традиційна радикальна мастектомія (за Мадденом)	20	34±7,6	19,3±3,3	42,0±4,0
Радикальна мастектомія з дослідженням чистоти країв та пластикою за Гандельгаймом або Беком	19	16,0±3,9	30,9±3,3	64,3±5,2

$p < 0,001 < 0,008 < 0,014 < 0,001$.

ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення варіанта пластичного закриття дефекту грудної стінки необхідно враховувати довжину дефекту в зоні максимального натягу шкірних країв рани та підшкірної клітковини, а також стан хворого, антропометричні характеристики. Тому ми обрали один з варіантів (техніку Гандельгайма або ж Бека).

У групі радикального розширеного хірургічного втручання за методикою Гандельгайма або Бека рецидив було зареєстровано у 3 (16%) пацієнтів (повний набір даних був доступний для 19 хворих) з інтервалом без рецидиву захворювання 10–35 міс. Загалом у 7 пацієнтів розвинувся рецидив і метастатичне захворювання, а у 4 хворих — лише метастатичне захворювання. Більшість рецидивів виникали на другому або третьому році після встановлення діагнозу. Ці показники є значно нижчими в порівнянні з результатами традиційних хірургічних втручань. З іншого боку, техніки Гандельгайма та Бека залишають великі рубці, і ми не зможемо отримати привабливих косметичних результатів, навіть після відстроєної реконструкції грудної залози.

Це відкриття дає нам поштовх до подальших досліджень, щоб класифікувати пацієнтів і знайти тих, хто може бути потенційним кандидатом на негайну (одномоментну) реконструктивну операцію. У такому разі ми матимемо не тільки кращі косметичні результати, але й меншу кількість рецидивів. Отримані дані свідчать про те, що негайну (одномоментну) реконструкцію грудної залози не слід розглядати як абсолютне протипоказання для пацієнтів з НРГЗ. Хворі з хорошою відповіддю на системне лікування та чистими краями резекції, пацієнти з переходом у набрякову форму (ураження менше 30% тканини залози) або інші категорії повинні бути розглянуті для негайної реконструктивної хірургії, і це є темою наших подальших досліджень.

Реконструктивна хірургія дає нам не тільки косметичні результати, але й позитивний психологічний вплив на пацієнтів, що також обумовлює кращі віддалені результати. Крім того, негайна реконструкція грудної залози також має фінансові переваги для медичних систем. Підсумовуючи всі переваги, ми повинні надати більше результатів досліджень щодо негайної реконструкції грудної залози для певних груп пацієнтів з НРГЗ.

ВИСНОВКИ

На підставі наявних результатів спостереження можна сказати, що після лікування пацієнток з НРГЗ ризик рецидиву є найвищим у перші 2–3 роки, а потім постійно знижується.

Виконання хірургічного втручання в обсязі радикальної розширеної модифікованої мастектомії за методикою Гандельгайма чи Бека при НРГЗ дозволяє знизити ризик локорегіонарного рецидивування до 16% протягом 3 років порівняно з 34% у разі використання традиційних радикальних мастектомій ($p < 0,001$).

До зникнення певних клініко-рентгенологічних ознак хірургічне лікування не проводиться через високий відсоток місцевих рецидивів (збереження або збільшення набряку всієї або більшої частини залози, регіонарні метастази в парастеральні або надключичні лімфатичні вузли чи збільшення уражених підпахвинних лімфовузлів). Наявність будь-якої з ознак неоперабельності асоціювалася з 3-річним показником одужання, рівним 0% (безрецидивна виживаність).

Для закриття дефекту грудної стінки можна використовувати методику Гандельгайма або Бека. Вибір шкірного клаптя

залежить від форми і довжини дефекту в зоні максимального натягу зрощених країв рани, які визначаються об'ємом видалених тканин і антропометричними характеристиками хворого.

Більш широке впровадження в повсякденну практику використання методик Гандельгайма та Бека достовірно сприятиме зниженню рівня рецидивів РГЗ при набряковій формі захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Francies, F., Hull, R., Khanyile, R., & Dlamini, Z. (2020). Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. *American Journal of Cancer Research*, 10(5), 1568–1591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509398>.
2. Smolanka, I., Bagmut, I., Movchan, O., Sheremet, M., Lyashenko, A., Smolanka, I. (Jr), ... Hnatyuk, R. (2022). Radically extended modified mastectomy of t4b-dn0-3m0 primary inflammatory breast cancer as a tool to minimize the risk of recurrence. *Romanian Journal of Medical Practice*, 17(3), 120–124. doi: 10.37897/RJMP.2022.3.2.
3. Karadsheh, M., Katsnelson, J., Ruth, K., Weiss, E., Krupp, J., Sigurdson, E., ... Patel, S. (2021). Breast Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: An Analysis of Predictors, Trends, and Survival from the National Cancer Database. *Plastic and Reconstructive Surgery-Global Open*, 9(4), e3528. doi: 10.1097/GOX.0000000000003528.
4. Patel, S., Ng, M., Nardello, S., Ruth, K., & Bleicher, R. (2018). Immediate breast reconstruction for women having inflammatory breast cancer in the United States. *Cancer Medicine*, 7(7), 2887–2902. doi: 10.1002/cam4.1546.
5. Smolanka, I., Bagmut, I., Sheremet, M., Movchan, O., & Lyashenko, A. (2021). Delayed breast reconstruction with tram-flap and various modifications after radical mastectomy. *Journal of Medicine and Life*, 14(6), 847–852. doi: 10.25122/jml-2021-0354.
6. American Cancer Society. (2021). *Cancer Facts and Figures 2020*. Retrieved from <http://www.cancer.org>.
7. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. А. Ф. Шипко (Ред.), *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 23, 129.
8. Rogic, A., Pant, I., Grumoloto, L., Fernandez-Rodriguez, R., Edwards, A., Das, S., ... Aaronson, S. A. (2021). High endogenous CCL2 expression promotes the aggressive phenotype of human inflammatory breast cancer. *Nature Communications*, 12, 6889–6898. doi.org/10.1038/s41467-021-27108-8.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). (2020). *Breast cancer*. Retrieved from https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
10. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
11. Lin, H., Huili, Q., Qian, W., & Yuhua, S. (2020). Lymphedema in survivors of breast cancer. *Oncology Letters*, 19(3), 2085–2096. doi: 10.3892/ol.2020.11307.
12. Park, K., Allam, O., Chandler, L., Ali Mozzafari, M., Ly, C., Lu, X., & John, A. (2020). Surgical management of lymphedema: a review of current literature. *Gland Surgery*, 9(2), 503–511. doi: 10.21037/gS.2020.03.14.

Surgery of inflammatory breast cancer

I.I. Smolanka, O.V. Movchan, A.O. Lyashenko
National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. The study *aims* to evaluate the effectiveness of using the methods of extended surgical interventions in patients with primary inflammatory breast cancer. **Materials and methods.** The study included 39 patients with inflammatory breast cancer T4bN0–3M0 who during 2020 to 2023 received comprehensive treatment at National Cancer Institute of Ukraine. Besides neo-

and adjuvant chemotherapy, an extended radical mastectomy using a technique by Handelheim and Beck was performed in 19 patients. In 20 patients a traditional (Madden) modified radical mastectomy was done. **Results.** Radical extended mastectomy allows to reduce the incidence of locoregional metastasis to 16% within 3 years compared to 34% when using traditional radical mastectomies. A total of 7 patients developed recurrence and metastatic disease, and 4 patients developed only metastatic disease. Most relapses occurred in the second or third year after diagnosis. These indicators are significantly lower compared to the indicators after traditional surgical interventions. On the other hand, the Handelheim or Beck techniques leave large scars, and we will not be able to obtain attractive cosmetic results, even after delayed breast reconstruction.

Conclusion. Based on the available results of follow-up after IBC treatment, the risk of recurrence is highest in the first 2–3 years, and then it constantly decreases. Performing a surgical intervention in the scope of a radical extended modified mastectomy using the Handelheim or Beck technique in inflammatory breast cancer treatment allows to reduce the cases of locoregional recurrence to 16% within 3 years compared to 34% when using traditional radical mastectomies ($p < 0.001$). Until the disappearance of certain clinical and radiological signs, surgical treatment is not carried out, due to the high percentage of local recurrences (preservation or increase in swelling of the entire or most part of the gland, regional metastases in the parasternal or supraclavicular lymph nodes, or an increase in the affected axillary lymph nodes). The presence of any signs of inoperability was associated with a 3-year recovery rate equal to 0% (relapse-free survival). Handelheim or Beck technique can be used to close the chest wall defect. The choice of a skin flap depends on the shape and length of the defect in the zone of maximum tension of the fused edges of the wound, which are determined by the volume of removed tissue and the anthropometric characteristics of the patient. Wider implementation of the Handelheim and Beck method in everyday practice will reliably lead to a decrease of inflammatory breast cancer recurrence.

Key words: inflammatory breast cancer; advanced surgery; comprehensive treatment; recurrence.

Адреса для листування:

Мовчан Олексій
03022, Київ, вул. Ломоносова 33/43
Національний інститут раку
E-mail: alexeymed@gmail.com

Correspondence:
Oleksii Movchan
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022
National Cancer Institute
E-mail: alexeymed@gmail.com