

УДК 618.19-006.6-085.28

ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ БІЛИЙ<sup>2</sup>,  
МИКОЛА ВІЛЛЕНОВИЧ КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ<sup>1</sup>, НАТАЛІЯ АНДРІЙВНА МІТРЯЄВА<sup>1</sup>,  
ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ ПОНОМАРЬОВ<sup>1</sup>, АЛЛА МИКОЛАЇВНА НАСОНОВА<sup>1</sup>,  
ВІКТОРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА КОЛОМАЦЬКА<sup>1</sup>,  
ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА СПЛЮХІНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ВТОРИННО-НАБРЯКОВОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ЕТАПІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

**Мета роботи.** Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) зустрічається у 5–10 % пацієнок і являє собою місцево-поширений вузловий рак грудної залози, ускладнений лімфогенним метастазуванням, блоком відтоку лімфи і набряком грудної залози. Ця нозологічна форма є однією з найскладніших у клінічній практиці.

**Матеріали та методи.** 30 хворим на ВНРГЗ T4b віком 40–68 років (медіана — 61 рік) в період з 01.2015 до 10.2016 р. виконано протокольне обстеження згідно зі стандартами МОЗ України в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України».

**Результати.** Було створено спосіб оцінки розповсюдженості пухлинного процесу у хворих на ВНРГЗ, в якому визначення коефіцієнтів поширеності пухлини, зони набряку залози та індексу їх напруги в динаміці дозволяє об'єктивно оцінити розміри пухлини і набряку та забезпечити своєчасне коригування тактики лікування ВНРГЗ (заявка на корисну модель № u201609890 від 26.09.2016 р.).

**Висновки.** Вторинно-набряковий рак грудної залози є високоагресивною пухлиною з несприятливим перебігом, при якому НПХТ є одним з найважливіших компонентів лікування. Визначення ступеня агресивності пухлини та використання способу оцінки розповсюдженості пухлинного процесу у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози дозволяє об'єктивно оцінити розміри пухлини і набряку та забезпечити своєчасне коригування тактики його лікування.

**Ключові слова:** вторинно-набряковий рак грудної залози, неоад'ювантна поліхіміотерапія, індекс напруги регресії пухлини.

Відомо, що дуже часто пухлини грудної залози, які мають ідентичну стадію за класифікацією TNM і однаковий гістотип, на практиці істотно відрізняються за агресивністю перебігу та чутливістю до проведеної терапії. Це можна пояснити індивідуальними біологічними особливостями конкретної популяції злоякісних клітин.

Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) зустрічається у 5–10 % пацієнок і являє собою місцево-поширений вузловий рак грудної залози, ускладнений лімфогенним метастазуванням, блоком відтоку лімфи і набряком грудної залози [4]. Ця нозологічна форма є однією з найскладніших у клінічній практиці [7].

### МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

30 хворим на ВНРГЗ T4b віком 40–68 років (медіана — 61 рік) у період з 01.2015 до 10.2016 р. виконано протокольне обстеження згідно зі стандартами МОЗ України в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України».

При аналізі морфологічної структури пухлини протоковий рак діагностовано у 18 пацієнтів (60 %), часточковий — у 12 (40 %), що підтверджує дані літератури [5].

За критерієм G у 26 хворих діагностовано G3, у 4 — G2, тобто переважали пухлини G3, що свідчить про більш агресивний характер цієї групи пухлин.

Не встановлено зв'язку частоти наявності ВНРГЗ з віком. За даними комп'ютерної томографії, яка виконана всім пацієнтам, було виключено віддалені метастази, що було критерієм включення пацієнтів у дослідження. Додатково було встановлено збільшення

© О. М. Білий, М. В. Красносельський, Н. А. Мітряєва,  
І. М. Пономарьов, А. М. Насонова, В. В. Коломацька,  
О. В. Сплюхіна, 2017

регіонарних лімфовузлів у 17 хворих (56,7 %): аксиллярних у всіх 17 хворих (56,7 %), з них підлопаткових — у 6 (20 %), підключичних — у 3 (10 %).

Ці дані збіглися з даними УЗД у всіх 17 хворих лише за виключенням підключичних лімфовузлів в 2 хворих, що можна пояснити складністю УЗД-доступу в цій ділянці.

Трепан-біопсія первинної пухлини проведена всім хворим на ВНРГЗ. Верифікація діагнозу склала 100 %. Деякі труднощі при проведенні трепан-біопсії були пов'язані з набряком шкіри та жирової клітковини в зоні проведення біопсії, але кожного разу УЗД-контроль дозволяв уникнути помилок.

Строки від перших симптомів захворювання до звернення в поліклініку ІМР НАМН коливалися від 5 до 9 місяців. Середній строк звернення пацієнток з ранніми вузловими формами РГЗ в середньому, за даними нашої клініки, варіює від 1 до 3 місяців. Строки звернення і розвиток місцевого поширення пухлини в нашому дослідженні більше 5 місяців були цілком закономірні. Локалізація пухлин у грудній залозі представлена в таблиці 1. У 14 хворих пухлина локалізувалась у правій грудній залозі, у 16 хворих — в лівій.

Таблиця 1

#### Локалізація пухлини у хворих на ВНРГЗ

Квадрант грудної залози	Кількість хворих, n (%)
Верхньо-зовнішній	15 (50)
Верхньо-внутрішній	5 (16,7)
Нижньо-зовнішній	4 (13,3)
Нижньо-внутрішній	2 (6,7)
Пухлина поширена поза межі 1 квадранта	4 (13,3)

Як бачимо з таблиці 1, найчастіше пухлини локалізувалися у верхньо-зовнішньому квадранті (табл. 1). Це збігається з даними літератури щодо частоти локалізації вузлових форм РГЗ, з яких і розвивається ВНРГЗ [6].

З огляду на те, що у всіх пацієнток був встановлений вторинний локальний набряк у зоні пухлини, тобто T4b, розмір пухлини суттєво не впливав на T-параметр діагнозу. Але ми не виключаємо впливу розміру пухлини навіть у випадку ВНРГЗ і наводимо дані розмірів пухлин, які будуть використані в подальшому аналізі в таблиці 2.

Таблиця 2

#### Розмір первинної пухлини у хворих на ВНРГЗ

Розмір первинної пухлини	Кількість хворих, n	%
Менше 5 см	21	70
Більше 5 см	9	30

Як бачимо з таблиці 2, переважали пухлини розміром менше 5 см. Найчастіше це були пухлини розміром 4–5 см. Встановлення розміру зони набряку та її інтенсивності можливе лише за клінічними даними, що є суб'єктивним. Тому одним із завдань на наступний рік ми вважаємо розробку корисної для

клініцистів класифікації вторинного набряку для можливості її об'єктивної оцінки.

За збереженням менструальної функції хворі розподілились так: збереження менструальної функції — 5, перименопауза — 12, постменопауза — 13. Тобто превалювали пацієнти в пери- та постменопаузальному періоді.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вибір ефективного методу лікування потребує визначення поширеності пухлинного процесу, включаючи ступінь набряковості грудної залози (ГЗ) і реакції пухлинного процесу на лікування [2, 10]. Отже, оцінити ступінь і поширеність набряку ГЗ досить важко. Насамперед важлива оцінка наявності або відсутності набряку після проведеного лікування [3].

Традиційно онкологи використовують лише візуальний метод оцінки наявності набряку ГЗ за симптомом «лимонної кірки», який вважається суб'єктивним і залежить від кваліфікації конкретного фахівця.

Відомі способи оцінки поширеності пухлинного процесу в ГЗ із використанням таких радіологічних методів, як УЗД, КТ і МРТ [8, 9]. Однак з їх допомогою визначаються тільки лінійні параметри пухлини й набряку ГЗ, отже немає можливості отримати об'ємні характеристики, що знижує точність визначення поширеності пухлинного процесу [1, 11].

Локальний вторинний набряк шкіри та тканин в ділянці пухлини в усіх хворих на ВНРГЗ ми встановлювали клінічно та за даними мамографії, КТ або МРТ. Клінічні дані та дані мамографії збіглися у 28 випадках. У 2 пацієнток набряк, який було встановлено клінічно у вигляді шкіри, як «лимонної кірки», на мамографії проявив себе лише незначним потовщенням шкіри, тому не був оцінений як набряк рентгенологічно.

За даними МРТ, у всіх 30 хворих було встановлено лінійні розміри пухлини та зони набряку в залозі до та на фоні неoad'ювантного лікування.

Було створено спосіб оцінки розповсюженості пухлинного процесу у хворих на ВНРГЗ, в якому визначення коефіцієнтів поширеності пухлини, зони набряку залози та індексу їх напруги в динаміці дозволяє об'єктивно оцінити розміри пухлини і набряку та забезпечити своєчасне коригування тактики лікування ВНРГЗ (заявка на корисну модель №u201609890 від 26.09.2016 р.).

Спосіб здійснювали таким чином. Хворій виконували стандартне первинне обстеження. Згідно зі способом, що заявляється, до проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) здійснювали МРТ для встановлення розмірів пухлини та зони набряку в трьох площинах (висота, довжина і ширина) як найбільш вірогідний метод візуалізації пухлини і зони набряку в ГЗ. Виконують МРТ до і після НПХТ для встановлення розмірів пухлини та зони набряку в трьох площинах, визначають об'єм пухлини (Op) та об'єм зони набряку (Ozn), до проведення НПХТ обчислюють коефіцієнти розповсюженості пухлини (Kp1) і зони набряку (Kzn1) і після НПХТ (Kp2 і Kzn2), за їх

значенням обчислюють індекси напруги коефіцієнтів (ІНКп та ІНКн) за співвідношенням  $Kp2 / Kp1$  і  $Kzn1 / Kzn2$  та при їх значенні менше 1,0 судять про зменшення розмірів пухлини і набряку, а при значенні хоча б одного з них більше 1,0 — про збільшення розмірів пухлини і набряку, незважаючи на проведення лікування. Коефіцієнт розповсюдженості пухлини ( $Kp1$ ) визначають за співвідношенням  $Op / Og3$ , а коефіцієнт розповсюдженості зони набряку  $Kzn$  —  $Ozn / Og3$ , де  $Op$  — об'єм пухлини,  $Og3$  — об'єм ГЗ,  $Ozn$  — об'єм зони набряку.

Далі визначають об'єм пухлини ГЗ ( $Op$ ) та об'єм зони набряку ( $Ozn$ ) за формулою 1:

$$V = \frac{4}{3} \times \pi \times \frac{a}{2} \times \frac{b}{2} \times \frac{c}{2} = 0,52 \times a \times b \times c,$$

де  $V$  — об'єм пухлини грудної залози пацієнтки;  $a$  — висота пухлини або набряку;  $b$  — довжина пухлини або набряку;  $c$  — ширина пухлини або набряку;  $\pi = 3,14$ .

Об'єм ГЗ ( $Og3$ ) визначено за загальноприйнятою таблицею.

Після отримання цих даних обчислювали коефіцієнт розповсюдженості пухлини  $Kp1$  за співвідношенням  $Op / Og3$  та коефіцієнт розповсюдженості зони набряку  $Kzn1$  —  $Ozn / Og3$ , де  $Op$  — об'єм пухлини,  $Og3$  — об'єм грудної залози,  $Ozn$  — об'єм зони набряку.

Через тиждень після 4-х циклів НПХТ виконано МРТ. Проведено обчислення коефіцієнтів розповсюдженості пухлини  $Kp2$  та зони набряку  $Kzn2$  аналогічно вищевказаній послідовності.

Для обчислення індексів напруги пухлини (ІНКп) та індексів напруги набряку (ІНКн) використовували співвідношення коефіцієнтів  $Kp2 / Kp1$  і  $Kzn2 / Kzn1$  відповідно.

При значенні обох індексів ІНКп та ІНКн менше 1,0 судили про зменшення розмірів пухлини і набряку, а при значенні хоча б одного з них більше 1,0 — про

збільшення розмірів пухлини й набряку, незважаючи на проведення лікування.

Співвідношення пухлина/грудна залоза не корелювало з маркерним статусом, але дуже цікавим виявився індекс напруги коефіцієнтів на фоні специфічного лікування. В групі з низькою агресивністю пухлини (21 хвора) індекс напруги коефіцієнтів пухлини і набряку після 4-х циклів НПХТ був нижче 1,0 у 14 хворих (66,6 %), що дозволило об'єктивно судити про регресію пухлини та почати хірургічне лікування. У 7 хворих цієї групи (33,4 %) індекс напруги коефіцієнтів пухлини і набряку після 4-х циклів НПХТ був більше 1,0. Цим хворим НПХТ була змінена на схему, яку проводимо хворим з високою агресивністю пухлини. Повторний перерахунок індексу напруги коефіцієнтів пухлини і набряку після 4-х додаткових циклів НПХТ показав зменшення його менше 1,0 у всіх хворих цієї групи.

У групі з високою агресивністю пухлини (9 хворих) у 6 (66,7 %) індекс напруги коефіцієнтів пухлини і набряку після 4-х циклів НПХТ був вище 1,0 і лише у 3-х хворих він був менше 1,0, що свідчить про високу резистентність цієї групи пухлин до спеціального лікування. Це ще раз свідчить про те, що схема лікування (всім хворим по 12 введень) у групі з високою агресивністю пухлини обрана раціонально і дозволяє лише наприкінці всього курсу НПХТ досягти певної регресії та почати хірургічний етап лікування.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, вторинно-набряковий рак грудної залози є високоагресивною пухлиною з несприятливим перебігом, при якому НПХТ є одним із найважливіших компонентів лікування. Визначення ступеня агресивності пухлини та використання способу оцінки розповсюдженості пухлинного процесу у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози дозволяє об'єктивно оцінити розміри пухлини і набряку та забезпечити своєчасне коригування тактики його лікування.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. *Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer* / P. Bertheau, F. Lerebours, N. Mounier et al. // *Oncol. Rep.* — 2005. — Vol. 14, N 2. — P. 513–520.
2. *Голубев О. А.* Морфометрические и иммуногистохимические маркеры прогрессии рака молочной железы / О. А. Голубев, С. Ю. Абросимов, О. А. Шистерова // *Архив патологии.* — 2001. — № 4. — С. 57–60.
3. *Different patterns of inflammation and prognosis in invasive carcinoma of the breast* / A. H. Lee, C. E. Gillett, K. Ryder et al. // *Histopathology.* — 2006. — Vol. 48. — P. 692–701.
4. *Рак в Україні, 2014–2015.* Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / склад.: З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. // *Бюл. нац. канцер-реєстру України.* — Київ, 2016. — № 17. — 142 с.
5. *Топурия И. В.* Гистологический и ультраструктурный анализ инфильтративных опухолей молочной железы человека / И. В. Топурия, Н. Т. Райхлин // *Архив патологии.* — 1983. — Т. 45, № 6. — С. 39–46.
6. *Tumor characteristics of breast cancer in predicting axillary lymph node metastasis* / H. S. Tseng, L. S. Chen, S. J. Kuo et al. // *Med. Sci. Monit.* — 2014. — Vol. 20. — P. 1155–1161.
7. *Портной С. М.* Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / Портной Сергей Михайлович ; НИИ клинической онкологии. — М., 1997. — 40 с.
8. *Evaluation of the response to treatment of solid tumours — a consensus statement of the International Cancer Imaging Society* / J. E. Husband, L. H. Schwartz, J. Spencer et al. // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90, N 12. — P. 2256–2260.
9. *Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy* / A. F. Schott, M. A. Roubidoux, M. A. Helvie et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2005. — Vol. 92, N 3. — P. 231–238.
10. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)* / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 45, N 2. — P. 228–247.
11. *Miller I. D.* A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy / I. D. Miller, S. Payne, K. N. Ogston // *Int. J. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 791–796.

Стаття надійшла до редакції 17.03.2017.

А. Н. БЕЛЫЙ<sup>2</sup>, Н. В. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ<sup>1</sup>, Н. А. МИТРЕЯВА<sup>1</sup>, И. Н. ПОНОМАРЕВ<sup>1</sup>, А. Н. НАСОНОВА<sup>1</sup>,  
В. В. КОЛОМАЦКАЯ<sup>1</sup>, О. В. СПЛЮХИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ВТОРИЧНО-ОТЕЧНОГО  
РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

**Цель работы.** Вторично-отечный рак грудной железы (ВОРГЖ) встречается у 5–10 % пациенток и является местно-распространенным узловым раком грудной железы, осложненным лимфогенным метастазированием, блоком оттока лимфы и отеком грудной железы. Эта нозологическая форма — одна из сложнейших в клинической практике.

**Материалы и методы.** 30 больным ВОРГЖ T4b в возрасте 40–68 лет (медиана — 61 год) в период с 01.2015 по 10.2016 г. проведено протокольное обследование согласно стандартам МЗ Украины в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины».

**Результаты.** Был разработан способ оценки распространенности опухолевого процесса у больных ВОРГЖ, в котором определение коэффициентов распространенности опухоли, зоны отека железы и индекса их напряжения в динамике позволяет объективно оценить размеры опухоли и отека и обеспечить своевременное корректирование тактики лечения ВОРГЖ (заявка на полезную модель № u201609890 от 26.09.2016 г.).

**Выводы.** Вторично-отечный рак грудной железы — это высокоагрессивная опухоль с неблагоприятным течением заболевания, при котором неoadьювантная полихимиотерапия является одним из важнейших компонентов лечения. Определение степени агрессивности опухоли и использование способа оценки распространенности опухолевого процесса у больных ВОРГЖ позволяет объективно оценить размеры опухоли и отека и обеспечить своевременное корректирование тактики лечения.

**Ключевые слова:** вторично-отечный рак грудной железы, неoadьювантная полихимиотерапия, индекс напряжения регрессии опухоли.

A. N. BELIY<sup>2</sup>, N. V. KRASNOSELSKIY<sup>1</sup>, N. A. MITRYAEVA<sup>1</sup>, I. N. PONOMAREV<sup>1</sup>, A. N. NASONOVA<sup>1</sup>,  
V. V. KOLOMATSKAYA<sup>1</sup>, O. VL. SPLUHINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv*

<sup>2</sup> *Kharkov National Medical University*

#### **CLINICO-MORPHOLOGICAL PARALLELS OF SECONDARY-EDEMATOUS BREAST CANCER DURING NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY**

**Preface.** Secondary-edematous breast cancer (SEBC) occurs in 5–10 % of patients. It is a locally advanced breast cancer complicated by nodal metastasis, block of lymph flow and swelling of the breast. This nosological form is one of the most difficult in clinical practice.

**Materials and methods.** 30 patients with SEBC, T4b stage, aged from 40 to 68 years (median is 61) in the period from 01.2015 until 10.2016 were treated according to the standards of the Ministry of health of Ukraine, State institution «Institute for medical radiology by S. P. Grigoriev of NAMS of Ukraine».

**Discussion.** An objective method of evaluating of tumor regression in patients with SEBC was established. Estimation of areas of swelling of the breast and tumor regression index in dynamics allows to assess tumor size and edema changes and to provide timely correction of treatment tactics in these patients (application for useful model №u201609890 from 26.09.2016).

**Conclusions.** Secondary-edematous breast cancer is a high aggressive tumor with unfavorable course, in which neoadjuvant chemotherapy is one of the most important components of treatment. Determination of the degree of aggressiveness of the tumor and use of the method of tumor index of regression in patients with secondary-edematous breast cancer allows to ensure to correct adjustment of tactics of treatment.

**Keywords:** secondary-edematous breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, tension index of the tumor regression.

#### **Контактна інформація:**

Білий Олександр Миколайович  
доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету  
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна  
тел.: +38 (067) 280-73-89  
e-mail: abely@ukr.net