Klinichna khirurhiia. 2019 November-December;86(11-12):46-50.
DOI: 10.26779/2522-1396.2019.11-12.46

Профілактика ускладнень після радикальних операцій у хворих з раком молочної залози

Ю. О. Вінник[1], В. Г Власенко[3], А. В. Баранова[1,2]

[1]Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
[2]Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків,
[3]Медичний центр «Молекула», м. Харків

Prophylaxis of complications after radical operations in patients, suffering a mammary gland cancer

Yu. O. Vinnyk[1], V. G. Vlasenko[3], A. V. Baranova[1,2]

[1]Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
[2]Institute of Medical radiology named after S. P. Grygoryev, Kharkiv,
[3]Medical Centre «Molecula», Kharkiv

Реферат

Мета. Розробка заходів профілактики ускладнень після радикальних операцій у хворих з раком молочної залози та оцінка їх ефективності.

Матеріали і методи. Проаналізовано безпосередні результати хірургічного лікування 147 хворих з раком молочної залози, розподілених на групи залежно від методів періопераційного лікування: 1–шу (порівняльну) – 92 пацієнтки, яким проводили стандартне лікування, та 2–гу (основну) – 55 пацієнток, у яких застосовували комплекс профілактичних заходів, у тому числі організаційні, компресійну та медикаментозну терапію.

Результати. Застосування комплексу профілактичних заходів супроводжувалось зменшенням частоти розвитку післяопераційного набряку з 50% (порівняльна група) до 25% (p=0,003), формування сером з 29 до 11% (p=0,010), розвитку та вираженості постмастектомічного синдрому, лімфореї з 29 до 18% (p=0,131) та ранових ускладнень з 25 до 7,3% (p=0,007).

Висновки. Після радикальних операцій з дисекцією лімфатичних вузлів у хворих з раком молочної залози досить високою є частота ранніх післяопераційних ускладнень, пов'язаних, головним чином, з порушеннями лімфовенозного відтоку. Комплекс заходів, що передбачає мінімізацію термінів перебування у стаціонарі, раннє видалення дренажів, ранню активацію хворих, удосконалену компресійну та медикаментозну терапію, дає змогу зменшити частоту та вираженість післяопераційних ускладнень та пришвидшити відновлення хворих.

Ключові слова: рак молочної залози; оперативне лікування; післяопераційні ускладнення; профілактика.

Abstract

Objective. Elaboration of prophylactic measures for complications after radical operations in patients, suffering mammary gland cancer, and estimation of its efficacy.

Materials and methods. Immediate results of surgical treatment were analyzed in 147 patients, suffering mammary gland cancer, and distributed, depending on perioperative treatment methods, into: the1st (comparison group) – 92 women–patients, to whom a standard treatment was applied, the second one (main group) – 55 women–patients, in whom complex of prophylactic measures was applied, including organizational, as well as compressive and medicinal therapy.

Results. Application of complex of prophylactic measures was accompanied by reduction of the development rate of postoperative oedema from 50% (comparison group) to 25% (p=0.003), the seroma's formation – from 29 to 11% (p=0.010), development and severity of postmastectomy syndrome, lymphorrhea – from 29 to 18% (p=0,131) and the wounds complications – from 25 to 7.3% (p=0.007).

Conclusion. After radical operations with the lymph node dissection in patients, suffering mammary gland cancer, the early morbidity rate is rather high, and mainly connected with lymphovenous drainage outflow. The complex of measures, aiming at minimization of the patients' stationary stay, early extraction of draining tubes, early activation of the patients, the improved compressive and medicinal therapy permits to reduce the rate and severity of morbidity and to accelerate the patients' recovery and reconvalescence.

Keywords: mammary gland cancer; operative treatment; postoperative complications; prophylaxis.

Рак молочної залози (РМЗ) займає одне з провідних місць у структурі злоякісних новоутворень у жінок усіх вікових груп [1, 2]. Важливе значення в комплексному лікуванні хворих з РМЗ має оперативне втручання, яке передбачає видалення не тільки ураженої молочної залози, але й лімфатичних вузлів (ЛВ) у зонах потенційного метастазування [3]. Дисекція ЛВ (ДЛВ), яка забезпечує радикалізм оперативного втручання, призводить до ушкодження елементів лімфовенозного відтоку та є однією з провідних причин ускладнень раннього та пізнього післяопераційного періоду [4, 5]. Найчастіше післяопераційний період ускладнюється інтенсивною або тривалою лімфореєю, утворенням сером та постмастектомічним синдромом (ПМЕС) [6 – 8]. Крім цього, перебіг після-

операційного періоду може бути обтяжений загальнохірургічними ускладненнями, серед яких найчастішими є запальні процеси та порушення загоювання ран [6, 9]. Ці ускладнення призводять до збільшення тривалості та вартості лікування [10, 11]. Зважаючи на вищевикладене, актуальною проблемою хірургії РМЗ є удосконалення техніки оперативного втручання та періопераційного лікування хворих з урахуванням ризиків розвитку лімфовенозних та ранових ускладнень.

У цьому напрямку пропонуються різноманітні заходи, зокрема, удосконалені методи гемостазу [12, 13], оптимізація техніки ДЛВ, перев'язування лімфатичних судин та дренування рани [14, 15], однак доказова база ефективності цих методів не дозволяє зробити однозначних висновків. Тому проблема профілактики післяопераційних ускладнень не втратила актуальності.

Мета дослідження: розробка заходів профілактики ускладнень після радикальних операцій у хворих з РМЗ та оцінка їх ефективності.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано безпосередні результати хірургічного лікування 147 пацієнток з РМЗ, яким виконали радикальну операцію в Харківському обласному онкологічному диспансері у 2010–2017 рр. або в Медичному центрі «Молекула» (м. Харків) у 2017–2019 рр. Критеріями включення хворих у дослідження були: гістологічно підтверджений РМЗ, первинно операбельна пухлина з відсутністю віддалених метастазів (М0), наявність результатів клінічного, інструментального та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження, у проспективному дослідженні – згода пацієнтки на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Середній вік хворих на момент включення у дослідження становив (49,1 ± 11,6) року (від 26 до 82 років). Дизайн дослідження був розглянутий комісією з питань етики Харківської медичної академії післядипломної освіти на етапі планування дослідження та визнаний таким, що відповідає принципам Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (1964 – 2000), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законів України.

Усі пацієнтки отримали лікування згідно із сучасними клінічними рекомендаціями [3]. У 113 (76,9%) пацієнток була виконана радикальна мастектомія (РМЕ), у 34 (23,1%) – радикальна резекція молочної залози (РРМЗ). Усім хворим виконали ДЛВ 2 – 3 порядку та дренування зони лімфодисекції. У 61 (41,5%) пацієнтки виконано реконструктивну операцію – алопластику молочної залози силіконовим протезом: у 3 (2,0%) – первинну алопластику, у 52 (35,4%) – двохетапну алопластику (експандер–імплант), у 6 (4,1%) – двохетапне протезування молочної залози через рік та більше після РМЕ. Хіміотерапію (ХТ) отримали 139 (94,6%) пацієнток, у неоад'ювантному режимі (НАХТ) – 49 (33,3%); гормональну терапію – 17 (11,6 %) пацієнток (з них 12 – після курсу ХТ). Ад'ювантну променеву терапію отримали 83 (56,5%) пацієнтки.

Хворі були розподілені на дві групи. У 1–шу групу (порівняльну) включили 92 пацієнтки, оперовані протягом 2010 – 2017 рр., у яких застосовано стандартні методи періопераційного лікування (передопераційні обстеження та підготовка в умовах стаціонару, тривале дренування рани, активація хворих на 2 – 3–ю добу після операції, компресійне бинтування кінцівки на стороні операції, знеболювання, гемостатична та судинна терапія тощо.). У 2–гу групу (основну) включили 55 пацієнток, оперованих у 2017 – 2019 рр., у яких застосовано принципи «fast track» хірургії та удосконалені методи періопераційного лікування: повне амбулаторне обстеження, оперативне втручання одразу після госпіталізації, раннє видалення дренажів із рани (3 – 4–та доба), рання виписка (за відсутності ускладнень на 2 – 4–ту добу після операції). Протягом перебування у стаціонарі хворі отримували комплексну профілактичну терапію: компресія безпосередньо в зоні оперативного втручання в аксилярній западині за допомогою прокладки у вигляді пакета, що містить кілька шарів гігроскопічної марлі, наповнених дрібними гранулами силікагелю, розміром, що відповідає об'єму аксилярної западини; компресія впродовж усієї верхньої кінцівки за допомогою компресійного рукава Anita з тканини Limph–O–Fit (клас компресії 1); профілактична медикаментозна терапія із застосуванням препаратів тронексамової кислоти, флеботії та лімфоміозоту за схемою; обробка всієї поверхні верхньої кінцівки на стороні лімфодисекції маззю «Ліотон»; комплекс дозованої лікувальної гімнастики починаючи з 1–ї доби після операції.

Компресійну терапію та лікувальну гімнастику пацієнтки продовжували після виписки протягом 1,5 місяця та довше.

У пацієнток обох груп проаналізовано клініко–патологічні показники, особливості лікування, частоту та структуру післяопераційних ускладнень. Отримані результати опрацьовані за допомогою пакета статистичних програм PSSP (відкрита програма, що не потребує ліцензії) із застосуванням методів описової статистики та критерію χ^2.

Результати

Перш за все проаналізовано вихідні клініко–патологічні показники, а також особливості та методи оперативного втручання (*табл. 1*).

За результатами порівняння вихідних показників та особливостей хірургічного лікування суттєвих відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Результати аналізу післяопераційних ускладнень представлені в *табл. 2*.

Структура післяопераційних ускладнень в обох групах була схожою. Переважали ускладнення, пов'язані з порушенням лімфовенозного відтоку: післяопераційний набряк, лімфорея та сероми. Але їх було значно менше в основній групі, зокрема, достовірно зменшилася часто-

Таблиця 1. **Вихідний статус та методи хірургічного лікування хворих**

Показник	Групи хворих				Статистичні показники	
	1-ша (порівняльна), n=92		2-га (основна), n=55		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Вік, роки						
30-39 (n=32)	18	20	14	25	4,808	0,186
40-49 (n=46)	31	34	15	27		
50-59 (n=42)	30	33	12	22		
старше 59 (n=27)	13	14	14	25		
ІМТ, кг/м^2						
до 25	56	61	32	58	1,956	0,376
25-29,9	28	30	21	38		
понад 30	8	9	2	4		
Стадія						
I	17	18	14	25	3,442	0,632
IIa	27	29	19	34		
IIв	16	17	7	13		
IIIa	14	15	7	13		
IIIв	15	16	5	9		
IIIc	3	3	3	6		
Ступінь диференціювання						
G1	10	11	11	20	2,508	0,285
G2	36	39	21	38		
G3	46	50	23	42		
ІГХ (тип)						
люмінальний А	33	36	20	36	2,954	0,399
люмінальний В	9	10	10	18		
Her2+	5	5	4	7		
ТНРМЗ	45	49	21	38		
Вид операції						
РМЕ (n=113)	67	73	46	84	2,262	0,133
РРМЗ (n=34)	25	27	9	16		
Реконструкція						
ні (n=86)	55	60	31	56	0,166	0,684
так (n=61)	37	40	24	44		

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; ІГХ - імуногістохімія; ТНРМЗ – тричі негативний рак молочної залози; p – достовірність різниці за критерієм χ^2.

Таблиця 2. **Частота та структура післяопераційних ускладнень**

Ускладнення	Групи хворих				Статистичні показники	
	1-ша (порівняльна), n=92		2-га (основна), n=55		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Загальна частота	57	62	19	35	10,357	0,001
Лімфорея	27	29	10	18	2,279	0,131
Післяопераційний набряк	46	50	14	25	8,585	0,003
Серома	27	29	6	11	6,722	0,010
ПМЕС ступінь					8,521	0,036
1	6	7	1	2		
2	9	10	-	-		
3	1	1	-	-		
Ранові ускладнення	23	25	4	7	7,215	0,007

Примітка. p – достовірність різниці за критерієм χ^2.

та післяопераційного набряку: 25% – в основній групі та 50% – в контрольній (p=0,003) та формування сером: відповідно 11 та 29% (p=0,010). Частота лімфореї також зменшилася, але недостовірно: відповідно 18 та 29% (p=0,131). Спостерігали достовірне зменшення частоти ПМЕС, який діагностували через місяць та більше після операції. Це

ускладнення також пов'язане з порушеннями лімфовенозного відтоку.

Достовірно зменшилась і частота ранових ускладнень (переважно запалення країв рани та їх діастаз частіше через тривалу лімфорею, рідше через крайовий некроз): 7,3% – в основній групі та 25% – в контрольній (p=0,007).

Обговорення

У більшості хворих з інвазивним РМЖ основним методом лікування є хірургічний. Незважаючи на інтенсивну розробку та впровадження щадних операцій, які передбачають резекцію ураженого сегмента молочної залози та біопсію «сторожових» ЛВ, хворим з високим ризиком регіонарного рецидиву та метастазування виконують РМЕ з розширеною ДЛВ [3]. Під час цих втручань ушкоджуються або блокуються лімфатичні колектори, що забезпечують лімфовідтік. Наслідком цього є післяопераційний набряк, інтенсивна та тривала лімфорея, формування сером та розвиток ПМЕС [4 – 7]. Ці ускладнення значно погіршують перебіг післяопераційного періоду і реабілітації хворих та призводять до їх тимчасової або постійної непрацездатності. Тому розробка заходів, спрямованих на профілактику цих ускладнень, є актуальним завданням сучасної онкології.

У цьому напрямку на кафедрі онкохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти був розроблений та впроваджений комплекс заходів, спрямованих на профілактику порушень лімфовенозного відтоку, який застосовано у 55 жінок, яким виконали радикальну операцію з приводу РМЗ. Ефективність запропонованого комплексу профілактичних заходів була оцінена за частотою післяопераційних ускладнень у порівнянні з групою жінок, що перенесли аналогічні втручання (92 пацієнтки).

Аналіз вихідних даних хворих, що увійшли у дослідження, не показав суттєвих відмінностей за основними характеристиками (вік, ІМТ, стадія захворювання, ступінь диференціювання, ІГХ тип, метод операції), що дало змогу виключити інші фактори впливу на розвиток ускладнень.

Загальна частота ускладнень досить велика, особливо у разі застосування стандартних методів періопераційного лікування (62%). Але варто зауважити, що післяопераційний набряк (збільшення обсягу іпсилатеральної кінцівки в найближчому періоді після операції) частіше розглядається як звичайний перебіг післяопераційного періоду та не враховується при аналізі ускладнень. Частота інших ускладнень не відрізнялась від даних, отриманих іншими дослідниками. Зокрема, M. O. Abass і співавторами повідомили, що після РМЕ з ДЛВ ускладнення виникли у 42% пацієнток, у тому числі ранові – у 9%, лімфедема – у 9,4%, серома – у 15,6% [6]. У дослідженні R. J. Madsen і співавторів частота ускладнень після РМЕ з ДЛВ становила 31%, а найбільш поширеними були ранові інфекції [7]. S. A. Marinescu і співавтори виявили ускладнення у 43,8% жінок після мастектомії з реконструкцію молочної залози [8]. Згідно із нещодавним оглядом клінічних досліджень ранові інфекції після мастектомії спостерігаються з частотою від 3 до 15% [9].

Порівняльний аналіз застосування запропонованого комплексу профілактичних заходів виявив достовірне зменшення загальної частоти ускладнень з 62% (порівняльна група) до 35% (основна група), частоти післяопераційного набряку з 50 до 25%, лімфореї з 29 до 18%, сером з 29 до 11%, ПМЕС з 17 до 2% та ранових ускладнень з 25 до 7,3%, що свідчить про його позитивний вплив на перебіг післяопераційного періоду.

Такі результати пов'язано з комплексним характером впливу запропонованого методу, який передбачав застосування компресійних прокладок в аксилярній зоні одразу після операції, застосування компресійного рукава на іпсилатеральній верхній кінцівки, системне та місцеве застосування препаратів лімфо– та венотропної дії, а також максимально ранню активацію хворих.

Загалом слід зазначити, що перелік методів, запропонованих для попередження післяопераційних ускладнень, досить широкий. Зокрема, це вдосконалення безпосередньо методик хірургічного втручання. C. Chiappa і співавтори повідомили, що застосування нового електрохірургічного пристрою (PEAK PlasmaBlade) сприяло зменшенню частоти сером з 37,5 до 10% [12]. C. Gambardella і співавтори під час лімфодисекції застосовували різноманітні пристрої та виявили зменшення обсягу інтраопераційної крововтрати та частоти сером при застосуванні ультразвукового пристрою [13]. H. Isozaki і співавтори, навпаки, не виявили зменшення частоти сером при застосуванні ультразвукового пристрою для ДЛВ, але вважають необхідним перев'язування лімфатичних судин [14].

Важливими факторами впливу на розвиток післяопераційних ускладнень вважають також профілактичне застосування антибіотиків [9] та дренування післяопераційної рани [15]. У всіх пацієнток основної групи в нашому дослідженні застосовувалось дренування рани, але дренаж видаляли на 3 – 4–ту добу. Компресійні прокладки, які застосовували одразу після операції, сприяли швидкому усуненню лімфореї, що було підставою для раннього видалення дренажа. Слід зазначити, що дані досліджень ефективності дренування післяопераційної рани дуже суперечливі. За результатами систематичного огляду рандомізованих досліджень D. R. Thomson і співавтори не знайшли переконливих доказів впливу дренування на вірогідність формування сером [15].

Крім цього, запропонована нами методика комплексного періопераційного лікування хворих відрізняється від стандартних підходів мінімальною тривалістю перебування у стаціонарі – (3,3 ± 0,1) ліжко–дня в основній групі та (12,0 ± 0,4) ліжко–дня в порівняльній, що, на нашу думку, також сприяє швидкій активізації хворих після операції та їх ранній реабілітації.

Висновки

1. Радикальні операції з дисекцією ЛВ у хворих з РМЗ характеризуються досить високою частотою ранніх післяопераційних ускладнень, пов'язаних, головним чином, з порушеннями лімфовенозного відтоку.

2. Комплекс заходів, що поєднує мінімізацію строків перебування у стаціонарі, раннє видалення дренажів, ранню активацію хворих, удосконалену компресійну та медикаментозну терапію, сприяє зменшенню частоти та вираженості післяопераційних ускладнень та швидкому відновленню хворих.

Підтвердження

Фінансування. За рахунок державного бюджету.

Інформація про внесок кожного учасника. Вінник Ю. О. – концепція та дизайн дослідження; Власенко В. Г. – збір клінічного матеріалу; Баранова А. В. – опрацювання клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів щодо даного рукопису.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали та схвалили кінцевий варіант статті. Всі автори дали згоду на публікацію даного рукопису.

References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all–cause mortality, and cause–specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct 8;388(10053):1459–544. doi: 10.1016/S0140–6736(16)31012–1.
2. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mikhaylovich YUY, Gorokh el, Ryzhov AYu, Sumkina OV Kutsenko LB. Rak v Ukraine, 2016 – 2017. Zabolevayemost, smertnost, pokazateli deyatelnosti onkologicheskoy sluzhby. In: Kolesnik OO editor. Byulleten natsionalnogo kantser–reyestra Ukrainy. 2018 (19). Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm. [In Ukrainian].
3. Senkus E. Kyriakides S, Ohno S, Penault–Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v8–30, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv298.
4. Dayan JH, Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Lymphedema: Pathogenesis and Novel Therapies. Annu Rev Med. 2018; 69:263–76. doi: 10.1146/annurev–med–060116–022900.
5. Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Cheville AL, Boughey JC. Breast cancer–related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone: results from a large cohort study. Ann Surg Oncol. 2017; 24(10):2972–80. doi: 10.1245/s10434–017–5960–x.
6. Abass MO, Gismalla MDA, Alsheikh AA, Elhassan MMA. Axillary lymph node dissection for breast cancer: efficacy and complication in developing countries. J Glob Oncol. 2018; 4:1–8. doi: 10.1200/JGO.18.00080.
7. Madsen RJ, Esmonde NO, Ramsey KL, Hansen JE. Axillary lymph node dissection is a risk factor for major complications after immediate breast reconstruction. Ann Plast Surg. 2016;77(5):513–6. doi: 10.1097/SAP.0000000000000653.
8. Marinescu SA, Bejinariu CG, Şapte E, Marinaş MC, Giuglea C. Complications related to breast reconstruction after mastectomy using multiple surgical techniques – a national and international comparative analysis. Rom J Morphol Embryol. 2019;60(1):87–93. PMID: 31263831.
9. Gallagher M, Jones DJ, Bell–Syer SV. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2019;9:CD005360. doi: 10.1002/14651858.CD005360.pub5.
10. Sayegh HE, Asdourian MS, Swaroop MN, Brunelle CL, Skolny MN, Salama L, Taghian AG. Diagnostic methods, risk factors, prevention, and management of breast cancer–related lymphedema: past, present, and future directions. Curr Breast Cancer Rep. 2017;9(2):111–21. doi: 10.1007/s12609–017–0237–8.
11/ Josephine DSP. Evaluation of Lymphedema Prevention Protocol on Quality of Life among Breast Cancer Patients with Mastectomy. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(10):3077–84. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.10.3077.
12. Chiappa C, Fachinetti A, Boeri C, Arlant V, Rausei S, Dionigi G, Rovera F. Wound healing and postsurgical complications in breast cancer surgery: a comparison between PEAK PlasmaBlade and conventional electrosurgery – a preliminary report of a case series. Ann Surg Treat Res. 2018;95(3):129–134. doi: 10.4174/astr.2018.95.3.129.
13. Gambardella C, Clarizia G, Patrone R, Offi C, Mauriello C, Romano R et al. Advanced hemostasis in axillary lymph node dissection for locally advanced breast cancer: new technology devices compared in the prevention of seroma formation. BMC Surg. 2019;18(Suppl 1):125. doi: 10.1186/s12893–018–0454–8.
14. Isozaki H, Yamamoto Y, Murakami S, Matsumoto S, Takama T. Impact of the surgical modality for axillary lymph node dissection on postoperative drainage and seroma formation after total mastectomy. Patient Saf Surg. 2019;13:20. doi: 10.1186/s13037–019–0199–z.
15. Thomson DR, Sadideen H, Furniss D. Wound drainage after axillary dissection for carcinoma of the breast. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(10):CD006823. doi: 10.1002/14651858.CD006823.pub2.

Надійшла 03.10.2019