

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Klinichna khirurgiia. 2019 September;86(9):59-64.
DOI: 10.26779/2522-1396.2019.09.59

Прицільні візуально контрольовані мініінвазивні втручання в онкохірургії грудної залози (огляд наукової літератури й аналіз власного досвіду)

I. I. Смоланка¹, O. A. Аксьонов¹, O. G. Аксьонова², G. A. Білоненко²

¹Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ,

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин, м. Київ

The precision visually controlled miniinvasive interventions in oncosurgery of the mammary gland (review of scientific literature and analysis of own experience)

I. I. Smolanka¹, O. A. Aksonov¹, O. G. Aksonova², G. A. Bilonenko²

¹National Cancer Institute, Kyiv,

²Ukrainian Scientific-Practical Centre of Endocrinal Surgery and Transplantation of Endocrinal Organs and Tissues, Kyiv

Прицільні візуально контрольовані мініінвазивні втручання (МІВ) на грудній залозі (ГЗ) та регіонарних лімфатичних вузлах (ЛВ) є невід'ємною компонентою сучасної онкоматології як універсальний і точний інструмент для вирішення основних завдань персоналізованої терапії з використанням цифрових технологій та штучного інтелекту [1 – 3].

У результаті масових скринінгових та діагностичних досліджень ГЗ постійно зростає кількість новоутворень (НУ) і патологічно змінених ЛВ, які потребують патоморфологічної верифікації (ПМВ) з розподілом виявленої патології на доброякісну, з невизначеним онкологічним потенціалом, високоризикову, а при раку ГЗ (РГЗ) – встановлення його патогістологічних та молекулярно-генетичних особливостей [4 – 7].

Наказ МОЗ України від 30.06.2015 р. № 396 регламентує проведення ПМВ пухлин ГЗ у закладах високоспеціалізованої (третинної) онкологічної допомоги, але в даному уніфікованому клінічному протоколі не вказано, які патологічні зміни слід вважати «пухлинами», не визначено показання до виконання біопсії, не деталізовано вибір методу візуалізації і способу втручання в залежності від солідного, рідинного або внутрішньопротокового характеру НУ [8].

У США відповідно до рекомендацій Національної комплексної мережі раку® (2018) біопсію ГЗ виконують за результатами променевої діагностики при підозрілих та безсумнівних щодо РГЗ зображеннях категорій BI-RADS™–4–5 (Breast Imaging Reporting and Data System), але при цьому рівень гіпердіагностики сягає 20,0–30,0%, що неминуче призводить до стресових реакцій у пацієнток і додаткового навантаження на бюджет [9].

Для підвищення точності променевої діагностики і більш упевненого встановлення показань до проведення ПМВ дедалі частіше застосовують автоматизований, комп'ютер-

асистований аналіз отриманих цифрових зображень з використанням штучного інтелекту (artificial intelligence), наприклад, технології згорткової нейронної мережі (convolutional neural network), за допомогою яких вдається уникнути більше 70,0% зайвих біопсій і отримати помітний економічний ефект [10].

Передопераційна ПМВ за допомогою візуально контрольованих МІВ практично неможлива при неінформативних або нормальних даних променевих досліджень категорій BI-RADS™–0–1 у жінок з вузлами ГЗ, що пальпуються, а також у пацієнток з патологічними виділеннями із соска (ПВС) [9, 11].

За наявності вузлових НУ, що пальпуються, але не мають рентгено-ехографічного зображення, можливе виконання тонкоігловкової аспіраційної біопсії (ТІАБ) або трепан-біопсії (ТБ) під пальпаторним контролем. Втім, нині такий підхід вважають анахронізмом з тієї точки зору, що не всі пальповані вузли є істинними НУ, а за відсутності візуального контролю за точністю влучення біопсійного інструмента в необхідну ділянку патологічного осередку немає гарантії повноцінності отриманого біоптату [12].

У хворих з ПВС за високої (18,0 – 19,3%) ймовірності РГЗ частота негативних результатів рентгеномамографії (РМГ)/ультразвукового дослідження (УЗД) сягає 38,1 – 85,0% та 34,5 – 71,0% відповідно, а в 16,3 – 22,7% спостережень виявляється неспроможною й ендоскопічна мамодуктоскопія (ЕМДС), що унеможливило виконання біопсії як під променевим, так і під ендоскопічним контролем [11, 13].

Використання додаткових методик медичної візуалізації ГЗ, зокрема рентгенівської галактодуктографії або магнітно-резонансної томографії (МРТ), ускладнює діагностичний алгоритм, подовжує терміни діагностики і супроводжується додатковими бюджетними витратами, тим більше, що

методики біопсії під супроводом МРТ ще не набули широкого розповсюдження, а під контролем дуктографії взагалі не розроблені [6].

Отже, формується контингент пацієнок з негативними результатами РМГ/УЗД/ЕМДС, які за клінічними даними (вузли, що пальпуються/ПВС) потребують відкритої біопсії (ВБ) у вигляді секторальної резекції або дуктектмії. Упродовж тривалою часу саме ВБ залишалась провідним способом отримання достатнього обсягу патологічного матеріалу для повноцінної ПМВ, а у разі повного видалення доброякісних НУ ще й набувала статусу не діагностичної, а лікувальної процедури. У сучасній практиці діагностична ВБ необхідна тільки для невеликої (приблизно 5,0%) субпопуляції жінок з невідзначеними результатами закритих біопсій, наприклад, при атипичній протоковій гіперплазії, сосочкових ураженнях, радіарних рубцях тощо. Однак дані двох третин таких ВБ демонструють доброякісні ураження, і тому для оптимального використання ресурсів охорони здоров'я пропонуються альтернативні підходи, наприклад, додаткова візуалізація (томосинтез, МРТ), повторні біопсії, динамічне спостереження [14]. Поступово ВБ втрачає і лікувальну значущість. Відповідно до ініціативи Американської асоціації хірургів-мамологів (American Society of Breast Surgeons) зазвичай не підлягають хірургічному лікуванню безсимптомні ділянки псевдоангіоматозної стромальної гіперплазії, доказані біопсією фіброденоми розміром до 2,0 см, абсцеси без початкової спроби черезшкірної аспірації, типові кісти без клінічної симптоматики, які випадково виявлені УЗД [15].

На даний час основними методиками закритих прицільних візуально контрольованих МІВ діагностичного призначення є ТГАБ та ТБ [16]. Прародичка закритих біопсій – ТГАБ була запропонована Н. Martin і Е. Ellis у 1930 р. Її спочатку виконували під пальпаторним контролем, але завдяки сучасним можливостям медичної візуалізації ГЗ, зокрема УЗД, вона стала більш досконалою і безпечною, має низьку собівартість, характеризується швидким отриманням цитологічного висновку, достатньою (74,0 – 96,0%) діагностичною чутливістю, а також лікувальним ефектом при рідинних НУ, наприклад кістах та абсцесах. Проте ТГАБ має головний недолік – відсутність гістологічної побудови біоптату, через що неможливо відрізнити інвазивний РГЗ від карциноми *in situ* і, найголовніше, встановити основні молекулярно-біологічні властивості пухлини. Відносною є й економічність ТГАБ, оскільки, якщо її результати невизначені, виникає необхідність у додатковій діагностиці, що значно збільшує подальші фінансові витрати [16, 17].

Упродовж 2016 – 2018 рр. нами виконано 2383 ехографічно контрольованих ТГАБ, із них 1335 (56,0%) – при кістах, 832 (34,9%) – при солідних НУ і 216 (9,1%) – при підозрілих пахвових ЛВ. Встановлено високу (93,7%) діагностичну чутливість ТГАБ, але помічено прогресивне зниження специфічності від 97,4% – при кістах до 58,7% – при солідних НУ і до 42,3% – при підозрілих пахвових ЛВ. Отримані дані щодо низької діагностичної ефективності ТГАБ при метастазах у ЛВ збігаються з результатами D. Verver і співавторів (2018), які також переконалися, що ТГАБ має недостатню (менше 80,0%) чутливість, через що нею не можна замінити ВБ [18].

Наведені факти доводять доцільність обмеженого, вибіркового застосування ТГАБ переважно при рідинних НУ, коли, крім діагностичного, очікується ще й лікувальний ефект. Втім, останні публікації щодо впровадження високих імуно-

цитохімічних та геномних технологій, результати яких за основними біомаркерами РГЗ (мутації гена HER-2, рецептори статевих стероїдів, індекс Ki-67) у 84,0 – 98,0% спостережень збігаються з даними патогістологічного аналізу, свідчать про близьке й неминуче відродження ТГАБ як повноцінного діагностичного тесту [19].

Обсяг біоптату, достатній для диференціювання карциноми *in situ* з інвазивним РГЗ і встановлення його основних молекулярно-біологічних властивостей, у більшості спостережень забезпечує прицільна візуально контрольована ТБ голками діаметром 14 – 16 G. Шляхом систематизованого огляду і мета-аналізу М. Wang і співавтори (2017) встановили, що чутливість ТБ становить у середньому 87,0% та на 13,0% є більшою за аналогічний показник ТГАБ, але між обома методиками не виявлено помітної різниці (98,0 та 96,5% відповідно) за показником специфічності [16]. Більше 70,0% прицільних ТБ виконують під контролем УЗД у режимі реального часу, оскільки ультразвукова навігація в порівнянні з рентгенологічним контролем є доступнішою, технічно простішою і дешевішою [20]. Разом з тим при скануванні у В-режимі сірої шкали на ехограмах регулярно виявляються лінійні гіперехогенні структури, які зумовлені природними анатомічними утвореннями ГЗ, зокрема зв'язками Купера, і за своїми ехографічними характеристиками імітують пункційний інструмент, що утруднює його локацію [21].

У свою чергу стереотаксична рентген-контрольована ТБ резервується для ехонегативних НУ і гарантує точне (до 0,1 см) влучення пункційного інструмента в задану точку, зокрема, при дрібних солідних НУ, мікрокальцинатах та локальних порушеннях архітектоники. Втім, дана методика втрачає сенс при негативних даних РМГ або томосинтезу, технічно неможлива при плоских ГЗ (товщина менше 2,5 – 2,7 см після компресії на мамографії) і небезпечна за критичного розташування НУ близько до плеври, магістральних кровоносних судин та нервових стволів [20].

Упродовж 2016 – 2018 рр. нами виконано 1267 ТБ, із них 1161 (91,6%) – під ехографічним і 106 (9,4%) – під стереотаксичним контролем. Встановлено високу (99,6%) діагностичну ефективність даної процедури і її повну неспроможність при рентген- і ехонегативних внутрішньопротокових НУ, які не пальпуються і проявляються лише ПВС. Для таких пацієнок нами розроблено спосіб прицільної стереотаксичної ТБ, який включає стандартне або селективне ендоскопічно контрольоване контрастування сецернуючої молочної протоки і використання характерних дуктографічних ознак з навігаційною метою. Це створює умови для передопераційної ПМВ у 37,2% пацієнок з ПВС при негативних даних РМГ/УЗД/ЕМДС [22].

Останніми роками при внутрішньопротокових НУ та складних кістах ГЗ набуває дедалі ширшого застосування інтервенційна ендоскопія у вигляді черезпротокової або черезшкірної біопсії за допомогою форцептів або тонких трубочок з боковими віконцями, видалення солітарних папілом спеціальними кошиками та петлями, передопераційного маркування тонкими металевими дротиками, інтрадуктального введення лікарських препаратів [11, 13, 23]. Нами вперше в Україні у 5 пацієнок з внутрішньопротоковими НУ виконано інтрадуктальну ендоскопічно контрольовану біопсію за допомогою мініатюрного форцепта і встановлено повний збіг перед- та післяопераційного патогістологічних діагнозів.

Ендоскопічна мамокістоскопія – діагностичне візуально контролюване МІВ, яке застосовують, коли є підозра на наявність цистаденокарциноми. На відміну від рентгеновської пневмокістографії, дана методика позбавлена додаткового променевого навантаження, забезпечує пряму візуальну оцінку внутрішньокістозних вегетацій та їх біопсію, що дає змогу визначитися щодо необхідності відкритого оперативного втручання. Після шести ендоскопічних мамокістоскопій К. Uchida і співавтори (2007) виявили РГЗ у 4 спостереженнях, що уможливило перепланувати обсяг оперативного втручання і подальшу системну терапію [24]. Нами виконано 25 ендоскопічних мамокістоскопій і встановлено, що, крім вказаних позитивних аспектів, дана методика відрізняється необхідністю нанесення додаткового отвору для введення біопсійного форцепта, наявністю «сліпої», критичної зони, недосяжної для ендоскопії, площа якої прямо залежить від розмірів кісти. Отримані дані доводять необхідність подальшого удосконалення ендоскопічної мамокістоскопії як перспективної діагностичної методики і вигідної альтернативи рентгеновській пневмокістографії.

Таким чином, на даному етапі прицільні візуально контролювані МІВ діагностичного призначення поряд із відомими досягненнями характеризуються окремими негативними аспектами. Це, зокрема, використання системи BI-RADS™ як шкали для встановлення показань до біопсії під контролем РМГ/УЗД. Даний підхід супроводжується високим (до 30,0%) рівнем гіпердіагностики при зображеннях категорій 4–5, а також унеможлиблює візуальний контроль за МІВ при категоріях 0–1 у пацієнтів з пальпованими ЛВ та/чи ПВС, через що не можна уникнути ВБ та її негативних наслідків.

Останніми роками значно зросла роль допоміжних візуально контрольованих МІВ для передопераційного маркування дрібних НУ, які не пальпуються і виявляються лише РМГ/УЗД/ЕМДС, а також незалежно від розмірів НУ перед проведенням неoad'ювантної терапії на випадок їх часткового або повного регресу після неї [25]. У систематизованому кокранівському огляді, який включає 1273 спостереження, проаналізовано результати найбільш поширених методик маркування – дротяної (wire-guided localization – WGL), радіокерованої (radioguided occult lesion localization – ROLL) та з використанням радіоактивного йоду (radioactive iodine¹²⁵ seed localization – RSL). Встановлено, що за ефективністю дані методики майже не відрізняються, але «золотим стандартом» залишається саме дротяне маркування як безпечна, дешева і перевірена часом процедура [26]. Разом з тим є повідомлення про негативні аспекти дротяної методики, зокрема, можливість неправильної установки, зміщення, випадання одиночного маркера, утруднений пальпаторний пошук тонкого дротика в щільній паренхімі ГЗ, випадкове пошкодження його в процесі операції, а також неспроможність при дифузних і/або мультицентричних ураженнях [27].

Недоліки дротяного маркування стимулювали розвиток альтернативних підходів, наприклад, локації електромагнітних хвиль (SAVI SCOUT) або реєстрації магнітного поля, яке генерується на частинках оксиду заліза (Magseed), тощо. Система навігації SAVI SCOUT – мініатюрний нерадіоактивний пристрій, який черезшкірно під контролем УЗД розміщують у межах НУ. Пристрій випромінює електромагнітні хвилі для його ідентифікації в процесі оперативного втручання, що забезпечує повний хірургічний успіх і

низьку (7,0%) частоту видалення надмірного обсягу тканин. Система Magseed сприяє ідентифікації маркованого НУ незалежно від глибини його розташування і розмірів ГЗ завдяки реєстрації магнітного поля, яке генерується на попередньо розміщених частинках оксиду заліза і потужність якого зростає при наближенні спеціального зонда [28, 29].

Для усунення недоліків, притаманних одиночним дротикам, нами запропоновано спосіб подвійного черезсоскового під контролем ЕМДС та черезшкірного під контролем УЗД маркування внутрішньопротокових НУ, що дозволяє частіше (на 91,0%) виконувати менш травматичні втручання – селективні дуктотомії, вірогідно ($p < 0,001$) на 21,6 см³ зменшити обсяг видалених тканин і на 7,2% знизити частоту післяопераційних ускладнень [11].

Від згаданих технічно складних і високовартісних методик маркування позитивно відрізняється спосіб ехографічної візуалізації гематоми після ТБ, який не потребує додаткових умов і економічно вигідний для медичних закладів з обмеженим фінансуванням. На прикладі 501 спостереження показано заощадження \$497 на одній процедурі і \$94 430 у цілому за 3 роки [30].

До категорії допоміжних МІВ відносять також прицільне інтра-перитуморальне ін'єкційне введення фарбувальних чи радіоактивних речовин перед біопсією «сторожового» ЛВ (Sentinel Lymph Node Biopsy). Нині дана технологія є стандартом для точної діагностики метастазів при «ранньому» РГЗ, вона забезпечує більш точне стадіювання, персоналізований вибір системної терапії, виконання органозберігаючих, у тому числі онкопластичних, втручання, уникнення зайвої лімфодисекції і мінімізацію частоти пов'язаних з нею ускладнень, тоді як після процедури ВБ «сторожового» ЛВ помітно знижується якість життя у 23,0% пацієнтів [31]. Втім, на противагу помітним успіхам у діагностиці пахвових ЛВ можливості біопсії внутрішньогрудних метастазів залишаються обмеженими, що пояснюється їх утрудненою променевою візуалізацією і відсутністю безпечних шляхів доступу. Нещодавно запропоновано варіант біопсії внутрішньогрудних ЛВ через міжреберний доступ після модифікованого фарбування та ендоскопічної резекції. Із 337 пацієнтів у 18,7% виявлено метастази даної локалізації, у 44,4% підвищено стадійність процесу і у 23,8% розширено загальну лікувальну програму та обсяг післяопераційної променевої терапії [32].

Отже, аналіз сучасного стану допоміжних МІВ в онкохірургії ГЗ демонструє недостатню ефективність рутинних способів, а також ресурсоемність і високу вартість новітніх підходів, що доводить необхідність подальшого пошуку нових більш досконалих і доступних методик маркування НУ та метастатичних ЛВ.

Лікувальні МІВ спрямовані на повну або часткову ліквідацію НУ шляхом аспіраційних, ін'єкційних чи абляційних процедур. Аспіраційне лікування використовують при рідинних НУ, наприклад кістах, абсцесах та гнійних галактофоритах, а ін'єкційне – для локального черезшкірного або черезсоскового введення лікарських препаратів, що гарантує їх точну доставку і терапевтичну дію безпосередньо в патологічному осередку. Формується нова ефективна платформа для тривалої внутрішньопухлинної терапії злоякісних НУ, що підтверджується повідомленням про успішне лікування експериментальної моделі тричі негативного РГЗ у мишей [33].

Абляційні процедури з використанням радіочастотного, мікрохвильового, лазерного, низькотемпературного впливу, енергії високоінтенсивного сфокусованого ультразвуку тощо забезпечують локальну деструкцію НУ і часто за своєю результативністю не поступаються відкритим оперативним втручанням [34]. Шляхом систематизованого огляду і мета-аналізу G. Mauri і співавтори (2017) оцінили результативність 1168 візуально контрольованих абляційних МІВ при РГЗ і встановили, що ефективність сфокусованого високоінтенсивного ультразвукового впливу становила в середньому 49,0%, лазерного – 59,0%, низькотемпературного – 75,0% і радіочастотного – 82,0% [35]. На прикладі 386 радіочастотних абляцій, виконаних у 10 медичних центрах Японії, встановлено, що даний підхід був результативним у 97,0% пацієнток з пухлинами розмірами 1,0 см і менше, і він заслуговує на статус стандартної процедури як варіант економічної та косметично прийнятної місцевої терапії [36]. У 19 американських центрах на 99 пацієнтках вивчали ефективність кріоабляції. При пухлинах розмірами 2,0 см і менше кріотерапія була успішною у 92,0% пацієнток. Для підвищення результативності і зниження частоти рецидивів запропоновано нанотехнологію сумісного використання кріоабляції з місцевим уведенням доксорубіцину [37].

Про ефективність лазерної технології повідомили Г. А. Білоненко та Д. А. Успенський, які в 2001 р. опублікували результати використання високоенергетичного Nd-YAG випромінювання у 20 пацієнток з солітарними внутрішньопротоковими папіломами ГЗ. Гістологічними дослідженнями в місці розташування лазерного світловода виявлено осередки карбонізації і ділянки навколишнього некрозу розмірами до 2,0 см. Переваги даного підходу в порівнянні з відкритою дуктектомією полягали в можливості амбулаторного лікування, скороченні тривалості операції в 2,5 разу, термінів тимчасової непрацездатності в 5 разів, збереженні функціональної повноцінності ГЗ [38]. Ефективність сумісного використання лазерної абляції та фотодинамічної терапії доведена також J. Lee і співавторами (2017), які на експериментальній моделі РГЗ отримали не тільки тотальний некроз пухлини, а й повністю негативні краї [39].

Отже, на сьогодні існує достатньо широкий арсенал прицільних візуально контрольованих МІВ лікувального призначення, проте сприйняття абляційних підходів як серед лікарів, так і серед населення залишається консервативним. Так, для встановлення переваг пацієнток щодо абляційного або відкритого лікування «раннього» РГЗ F. M. Knuttel і співавтори (2017) запропонували 70 хворим і 50 здоровим жінкам оцінити шість сценаріїв лікування – три стандартних хірургічних і три абляційних. Найвищу позицію в обох підгрупах зайняла онкопластична хірургія за винятком здорових осіб, які віддали перевагу аблятивним втручанням [40].

З урахуванням того факту, що здебільшого РГЗ має епітеліально-протокове походження, вельми перспективними є черезсоскові ендоскопічно контрольовані лікувальні процедури, наприклад, лазерна вапоризація солітарних папілом або видалення їх спеціальними петлями та кошиками, а також внутрішньопроотокова хімотерапія карциноми *in situ* та «раннього» РГЗ. За даними L. Waaijer і співавторів (2015), кошикова папіломектомія дозволяє утриматись від рутинної дуктектомії у 68,3% жінок з ПВС, але згодом у 7,1% пацієнток виявляють РГЗ [41]. На думку T. de Boorder і співавторів (2018), можливості кошикової технології обмежені ти-

ми обставинами, що до 30,0% папілом через свої розміри не поміщаються в кошики і тому не можуть бути видалені, а коли папіломи відривають від стінки на рівні тонкої ніжки, видалення не можна вважати повним, оскільки отриманий фрагмент неповністю представляє патогістологічну побудову пухлини. До того ж, застосування кошиків або петель технічно нездійсненне при плоских і щільних внутрішньопроотокових НУ, а саме вони є найбільш підозрілими відносно ракової неоплазії [42].

Внутрішньопроотокова хімотерапія карциноми *in situ* та «раннього» РГЗ перебуває на стадії преклінічних досліджень. Високу ефективність експериментального внутрішньопроотокового введення цитотоксичних препаратів показали Z. Gu і співавтори (2018) на моделі пухлини F344 у пацієнток [43]. Відомості про клінічні випробування даної технології наведені в поодиноких публікаціях, присвячених переважно фармакокінетиці доксорубіцину та карбоплатину після їх внутрішньопроотокового введення за 2 – 5 діб до мастектомії. Отримані дані підтверджують безпеку і мінімальну токсичність внутрішньопроотокової терапії, але недостатній обсяг проведених досліджень не дозволяє дійти остаточних висновків щодо вибору лікарських препаратів та режимів їх клінічного застосування [44, 45].

Отже, завершуючи аналіз наукової літератури та власного досвіду щодо значущості прицільних візуально контрольованих МІВ в онкохірургії ГЗ, слід зазначити, що на сьогодні даний підхід відрізняється серйозним науково-технічним обґрунтуванням і високим технологічним рівнем. За всієї різноманітності солідних, рідинних, внутрішньопроотокових НУ, мікрокальцинатів, порушень архітекtonіки, підозрілих ЛВ головними узагальнюючими характеристиками діагностичних і допоміжних МІВ є шлях доступу, методика візуального контролю, спосіб втручання, а для лікувальних – ще й механізм впливу.

За наявності стандартних черезшкірних та черезсоскових шляхів доступу до патологічних осередків дедалі більш задіяними стають комбіновані, що зумовлено недостатньою ефективністю простих односпрямованих методик, як, наприклад, при «сліпому» черезсосковому маркуванні сецернуючої молочної протоки, коли без прямого візуального контакту з внутрішньопроотоковим НУ ймовірність попадання маркера в необхідне відгалуження не перевищує 50,0% [11].

Методику візуального контролю обирають на принципах максимально чіткої видимості НУ, впевненої і стійкої локації пункційного інструмента, а також оптимального співвідношення технічної складності і собівартості. З огляду на недостатню ефективність системи BI-RADS™ при негативних результатах РМГ/УЗД у пацієнток з пальпованими НУ або ПВС, виникає необхідність у комплексному, мультимодальному візуальному супроводі, що гарантує точну ідентифікацію патологічного осередку та ефективну локацію біопсійного інструмента, як, наприклад, сумісне використання ЕМДС та стереотаксичної рентген-контрольованої ТБ при рентген- і ехонегативних внутрішньопроотокових НУ [22].

Вибір способу МІВ залежить від рівня лікувального закладу, кваліфікації медичного персоналу, наявності необхідного обладнання, особливостей конкретної клінічної ситуації, загального, у тому числі коагуляційного, гомеостазу пацієнтів. Згідно з діагностичним, допоміжним або лікувальним призначенням розроблено безліч способів МІВ і розгорнуто потужну індустрію для їх матеріально-технічно-

го забезпечення [1]. Втім, попри помітні досягнення в галузі діагностичних та допоміжних МІВ, жодна з лікувальних методик поки не стала стандартом для абляції карциноми *in situ* та/або «раннього» РГЗ. За такими позитивними характеристиками, як зменшення обсягу видалених тканин, уникнення естетичних дефектів, зниження бюджетних витрат, покращення якості життя тощо, лікувальні МІВ є серйозною альтернативою відкритій хірургії, але для їх упевненого впровадження в клінічну практику необхідні подальші багатоцентрові рандомізовані дослідження.

На нашу думку, перспективними напрямками подальшого удосконалення прицільних візуально контрольованих МІВ діагностичного призначення є розробка стандартів і протоколів з деталізацією показань до біопсії, вибору методу візуалізації і способу втручання.

Необхідні застосування можливостей штучного інтелекту для уникнення зайвих закритих біопсій при позитивних результатах променевої діагностики, а також розробка комбінованих, мультимодальних методик візуального контролю для зниження частоти ВБ у пацієнок з пальпованими вузлами та ПВС при негативних результатах РМГ/УЗД/ЕМДС.

Потребує поліпшення технологія ехографічної локації пункційного інструмента у В–режимі сірої шкали за присутності лінійних гіперехогенних структур, обумовлених природними анатомічними утвореннями ГЗ.

Існує необхідність в удосконаленні ендоскопічної маммокістоскопії як ефективної процедури, що дозволяє уникнути променевого навантаження, яке характерне для рентгєнівської пневмокістографії, а також у більшості пацієнок відмовитись від ВБ.

Безсумнівно перспективними уявляються мініінвазивні черезсоскові лікувальні методики, зокрема, ендоскопічно контрольована внутрішньопротокова абляція доброякісних НУ, а також внутрішньопротокова хіміотерапія карциноми *in situ* і «раннього» РГЗ.

Підтвердження

Фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів. Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

Конфлікт інтересів. Авторів, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису

References

- Matikas A, Foukakis T, Bergh J. Minimally invasive tissue access as a tool for delivering personalized medicine – with focus on oncology. *J Intern Med.* 2019;285(4):395–7. doi: 10.1111/joim.12860.
- Johnson MM. Full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Radiol Technol.* 2017;88(3):299M–319M. PMID: 28298592.
- Zou L, Yu S, Meng T, Zhang Z, Liang X, Xie Y. A technical review of convolutional neural network-based mammographic breast cancer diagnosis. *Comput Math Methods Med.* 2019;2019:6509357. doi: 10.1155/2019/6509357.
- Postevka ID. Suchasnyi stan problemy skryninhu raku molochnoi zalozy (ohliad literatury). *Buk. med. visnyk.* 2016;20(2):199–203. [In Ukrainian].
- Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):297–316. doi: 10.3322/caac.21446.
- Paepke S, Metz S, Brea Salvago A, Ohlinger R. Benign breast tumours –diagnosis and management. *Breast Care (Basel).* 2018;13(6):403–12. doi:10.1159/000495919.
- Nalieskina LA, Luk'ianova NYu, Chekhun VF. Molekuliarno–henetychni zasady klinichnoi heterohennosti raku molochnoi zalozy (ohliad literatury). *Onkolohiia.* 2017;19(3):171–9. [In Ukrainian].
- Rak molochnoi zalozy. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy 2015. *Akusherstvo. Hineklohiiia. Henetyka.* 2015;(2):5–65. [In Ukrainian].
- Beyers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1362–89. doi: 10.6004/jncn.2018.0083.
- Le EPV, Wang Y, Huang Y, Hickman S, Gilbert FJ. Artificial intelligence breast imaging. *Clin Radiol.* 2019;74(5):357–66. doi: 10.1016/j.crad.2019.02.006.
- Smolanka II, Aksonov OA, Aksonova OH, Bilonenko HA. Osoblyvosti diahnozyky i khirurgichnoho likuvannia vnutrishnoprotokovykh novoutvoren hruudnoi zalozy. *Ukr. med. chasopys.* 2019;(2/1):50–3. doi: 10.32471/umj.1680–3051.130.141159. [In Ukrainian].
- Lorek A, Śliwcyński A, Więckowska B, Stawowski B, Dagił J, Gawrychowski J. Analysis of diagnostic methods for focal lesions in breast glands with use of open surgical biopsies and core-needle biopsies in Poland. *Med Sci Monit.* 2018;24:4974–81. doi: 10.12659/MSM.908658.
- Waaier L, van Diest PJ, Verkooijen HM, Dijkstra NE, van der Pol CC, Borel Rinkes IH, et al. Interventional ductoscopy in patients with pathological nipple discharge. *Br J Surg.* 2015;102(13):1639–48. doi: 10.1002/bjs.9950.
- Farshid G, Gill PG. Contemporary indications for diagnostic open biopsy in women assessed for screen-detected breast lesions: A ten-year, single institution series of 814 consecutive cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;162(1):49–58. doi: 10.1007/s10549-016-4087-2.
- Rao R, Ludwig K, Bailey L, Berry TS, Buras R, Degnim A, et al. Select Choices in Benign Breast Disease: An Initiative of the American Society of Breast Surgeons for the American Board of Internal Medicine Choosing Wisely® Campaign. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(10):2795–800. doi:10.1245/s10434-018-6584-5.
- Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2017;31:157–66. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.009.
- Łukasiewicz E, Ziemięcka A, Jakubowski W, Vojinovic J, Bogucevska M, Dobruch-Sobczak K. Fine-needle versus core-needle biopsy – which one to choose in preoperative assessment of focal lesions in the breasts? Literature review. *J Ultrason.* 2017;17(71):267–74. doi: 10.15557/JoU.2017.0039.
- Verver D, Oude Ophuis CMC, Koppert LB, de Mony C, van Deurzen CHM, Koljenović S, et al. Gamma probe and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of the sentinel node (GULF) trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(11):1926–33. doi: 10.1007/s00259-018-4014-3.
- Franzén B, Alexeyenko A, Kamali-Moghaddam M, Hatschek T, Kanter L, Ramqvist T, et al. Protein profiling of fine-needle aspirates reveals subtype-associated immune signatures and involvement of chemokines in breast cancer. *Mol Oncol.* 2019;13(2):376–91. doi: 10.1002/1878-0261.12410.
- Calhoun BC. Core needle biopsy of the breast: an evaluation of contemporary data. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(1):1–16. doi: 10.1016/j.path.2017.09.001.
- Rominger MB, Martini K, Dappa E, Puipe G, Klingmüller V, Frauenfelder T, et al. Ultrasound needle visibility in contrast mode imaging: an in vitro and ex vivo study. *Ultrasound Int Open.* 2017;3(2):E82–E88.

- doi: 10.1055/s-0043-101511.
22. Bilonenko HA, Siedakov Ie, Aksonov OA, Aksonova OH, Sukhina NO, Khlopushin Yefu, Starushko RV, vynakhidnyky; Bilonenko HA, Siedakov Ie, Aksonov OA, Aksonova OH, Sukhina NO, Khlopushin Yefu, Starushko RV, patentovlasnyky. Sposib prytsilnoi stereotaksychnoi trepan–biopsii renthenonehatyvnykh vnutrishnoprotokovykh novoutvoren hrudnoi zalozy. Pat. 119847 Ukrainy. 2017 Zhov 10. [In Ukrainian].
 23. Yuan Z, Qu X, Zhang ZT, Jiang WG. Application of localization and needle placement guided by mammographic, ultrasound and fiber optic ductoscopy for resection of non–palpable breast lesions. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4523–7. doi: 10.21873/anticancer.11849.
 24. Uchida K, Toriumi Y, Kawase K, Tabei I, Yamashita A, Nogi H. Percutaneous endoscopy–guided biopsy of an intracystic tumor with a mammary ductoscopy. *Breast Cancer.* 2007;14(2):215–8. PMID: 17485908.
 25. Richter H, Hennigs A, Schaefgen B, Hahn M, Blohmer JU, Kümmel S, et al. Is breast surgery necessary for breast carcinoma in complete remission following neoadjuvant chemotherapy? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(1):48–53. doi: 10.1055/s-0043-124082.
 26. Chan BK, Wiseberg–Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non–palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD009206. doi:10.1002/14651858.CD009206.pub2.
 27. Alamdarani SA, Farokh D, Haddad AS, Daghighi N, Modoodi E, Sadeghi R, et al. Assessment of Ultrasound / Radio–guided Occult Lesion Localization in Non–palpable Breast Lesions. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2018;6(1):10–4. doi: 10.22038/aojnmb.2017.9898.
 28. Cox CE, Garcia–Henriquez N, Glancy MJ, Whitworth P, Cox JM, Themar–Geck M, et al. Pilot Study of a new nonradioactive surgical guidance technology for locating nonpalpable breast lesions. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(6):1824–30. doi: 10.1245/s10434-015-5079-x.
 29. Harvey JR, Lim Y, Murphy J, Howe M, Morris J, Goyal A, et al. Safety and feasibility of breast lesion localization using magnetic seeds (Magseed): a multi–centre, open–label cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):531–6. doi: 10.1007/s10549-018-4709-y.
 30. Merrill AY, Ochoa D, Klimberg VS, Hill EL, Preston M, Neisler K, et al. Cutting healthcare costs with hematoma–directed ultrasound–guided breast lumpectomy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(10):3076–81. doi: 10.1245/s10434-018-6596-1.
 31. Reimer T, Engel J, Schmidt M, Offersen BV, Smidt ML, Gentilini OD. Is Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy Required in Patients Who Undergo Primary Breast Surgery? *Breast Care (Basel).* 2018;13(5):324–30. doi: 10.1159/000491703.
 32. Qi XW, Du JZ, Tang P, Liu X, He QQ, Zhong L, et al. Clinical significance of internal mammary lymph node metastasis for breast cancer: Analysis of 337 breast cancer patients. *Surg Oncol.* 2018;27(2):185–91. doi: 10.1016/j.suronc.2018.03.006.
 33. Chua CYX, Jain P, Susnjar A, Rhudy J, Folci M, Ballerini A, et al. Nanofluidic drug–eluting seed for sustained intratumoral immunotherapy in triple negative breast cancer. *J Control Release.* 2018;285:23–34. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.06.035.
 34. Sanderink WBG, Mann RM. Advances in breast intervention: where are we now and where should we be? *Clin Radiol.* 2018;73(8):724–34. doi: 10.1016/j.crad.2017.10.018.
 35. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally–invasive imaging–guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta–analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(8):3199–210. doi: 10.1007/s00330-016-4668-9.
 36. Kinoshita T. RFA experiences, indications and clinical outcomes. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(6):603–7. doi: 10.1007/s10147-019-01423-z.
 37. Simmons RM, Ballman KV, Cox C, Carp N, Sabol J, Hwang RF, et al. A Phase II Trial Exploring the Success of Cryoablation Therapy in the Treatment of Invasive Breast Carcinoma: Results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(8):2438–45. doi: 10.1245/s10434-016-5275-3.
 38. Bilonenko GA, Uspenskyi DA. Novitni pidkhody do khirurhichnoho likuvannia vnutrishnoprotokovykh papilom molochnykh zaloz. *Zbirnyk naukovykh prats KMAPO im. P. L. Shupyka.* 2001;10,(4):1056–61.
 39. Lee J, Park HY, Kim WW, Jeong JY, Lee YD, Choi MH, et al. Combination treatment with photodynamic therapy and laser ablation in breast cancer: an animal model study. *Photomed Laser Surg.* 2017;35(9):505–12. doi: 10.1089/pho.2017.4291.
 40. Knuttel FM, van den Bosch MA, Young–Afaf DA, Emaus MJ, van den Bongard DH, Witkamp AJ, et al. Patient Preferences for Minimally Invasive and Open Locoregional Treatment for Early–Stage Breast Cancer. *Value Health.* 2017;20(3):474–80. doi: 10.1016/j.jval.2016.10.013.
 41. Waaijer L, van Diest PJ, Verkooijen HM, Dijkstra NE, van der Pol CC, Borel Rinkes IH, et al. Interventional ductoscopy in patients with pathological nipple discharge. *Br J Surg.* 2015;102(13):1639–48. doi: 10.1002/bjs.9950.
 42. de Boorder T, Waaijer L, van Diest PJ, Witkamp AJ. Ex vivo feasibility study of endoscopic intraductal laser ablation of the breast. *Lasers Surg Med.* 2018;50(2):137–42. doi: 10.1002/lsm.22745.
 43. Gu Z, Al–Zubaydi F, Adler D, Li S, Johnson S, Prasad P, Holloway J, Szekeley Z, et al. Evaluation of intraductal delivery of poly(ethylene glycol)–doxorubicin conjugate nanocarriers for the treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS)–like lesions in rats. *J Interdiscip Nanomed.* 2018;3(3):146–59. doi: 10.1002/jin2.51.
 44. Stearns V, Mori T, Jacobs LK, Khouri NF, Gabrielson E, Yoshida T, Kominsky SL, et al. Preclinical and clinical evaluation of intraductally administered agents in early breast cancer. *Sci Transl Med.* 2011;3(106):106ra108. doi: 10.1126/scitranslmed.3002368.
 45. Zhang B, Love SM, Chen G, Wang J, Gao J, Xu X, et al. The safety parameters of the study on intraductal cytotoxic agent delivery to the breast before mastectomy. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(5):579–87. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2014.10.06.

Надійшла 28.06.2019