

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

### ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛИЯ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Д. И. Белинов

Отделение по хирургия, СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“ – Варна

### OPERATIVE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

D. I. Belinov

Division of Surgery, Dr. Marko Markov Specialized Hospital for Active Treatment of Oncological Diseases – Varna

**Резюме.** Целта на настоящата статия е да се представи нашият опит при оперативното лечение на 56 пациентки на средна възраст от  $62,32 \pm 14,57$  г. с локално авансирал рак на млечната жлеза, лекувани през периода между 9.IX.2018 г. и 27.III.2024 г. във Варна. Заболяването е десностранно при 32, левостранно – при 23 жени, а двустранно – при една пациентка. Разглеждани са за общо десет вида оперативни интервенции. Преобладават радикалната мастектомия (при 14), квадрантектomia (при 13), модифицираната радикална мастектомия по Аухинкрос (при 9) и обикновената мастектомия (при 6 болни). Секторална резекция, модифицирана радикална мастектомия по Пирогов и модифицирана радикална мастектомия по Сканлон са извършени при по три пациентки. Аксиларна лимфна дисекция е използвана при 35 болни. Следоперативният период е гладък. Индивидуализираното хирургично лечение на болните с локално авансирал рак на млечната жлеза в рамките на мултимодалния подход е достатъчно ефективно и безопасно.

**Ключови думи:** аксиларна лимфна дисекция, локално авансирал рак на млечната жлеза, лъчелечение, медикаментозна терапия, модифицирана радикална мастектомия, радикална мастектомия

**Адрес за кореспонденция:** д-р Денислав И. Белинов, д.м., е-mail: doctorbelinov@abv.bg

**Abstract.** The purpose of the present report is to submit our experience with the operative treatment of 56 female patients at a mean age of  $62.32 \pm 14.57$  years with locally advanced breast cancer during the period between September 9, 2018 and March 27, 2024, in the city of Varna. The disease is right-sided in 32 women, left-sided in 23 women, and bilateral in one woman. A total of ten types of operative interventions were used. Radical mastectomy (in 14), quadrantectomy (in 13), Auchincloss' mode modified radical mastectomy (in 9), and simple mastectomy (in 6) prevail. The sectoral resection, Pirogov's mode modified radical mastectomy and Scanlon's mode modified radical mastectomy are performed in 3 patients each. The axillary lymph dissection is used in 35 patients. The postoperative period was uneventful. The individualized surgical treatment of the patients with locally advanced breast cancer within the multimodal approach is sufficiently effective and safe.

**Key words:** axillary lymph dissection, drug therapy, locally advanced breast cancer, modified radical mastectomy, radical mastectomy, radiotherapy

**Address for correspondence:** Denislav I. Belinov, MD, PhD, e-mail: doctorbelinov@abv.bg

### ВЪВЕДЕНИЕ

Оперативната интервенция на локално авансирал рак на млечната жлеза (ЛАРМЖ) при жената играе основна роля в лечението на това социално значимо заболяване.

Терапията на ЛАРМЖ е сериозно предизвикателство поради големия размер на тумора и разпространението му към кожата, стената на гръдния кош и засягането на регионалните лимфни възли [1]. Лечението на заболяването еволюира през годините – от агресивна хирургична намеса или

лъчетерапия във високи дози при неоперабилните пациентки до мултимодалния подход с неоадвантанна химиотерапия, хирургия, лъчелечение със или без хормонална терапия. Мултимодалният подход при жените с ЛАРМЖ включва оперативна интервенция, химиотерапия, лъчелечение, хормонална и прицелна терапия, ако е необходимо [2]. Този подход може да подобри значително резултатите при тези пациентки.

Оперативното лечение при болните с ЛАРМЖ обхваща радикална мастектомия, онкопластична

или запазваща гърдата хирургия и трябва да се адаптира към отговора спрямо неoadювантната химиотерапия [3]. Благодарение на непрекъснатия напредък на формите на неoadювантна терапия и на методите на образна диагностика настоящем е възможно да се избегне оперативната интервенция.

Ние си поставихме за цел да обобщим нашия няколкогодишен опит при оперативното лечение на ЛАРМЖ при жените във Варна.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Обект на настоящото ретроспективно клинично проучване са 56 пациентки с ЛАРМЖ на средна възраст от 62,32 ± 14,57 г. (между 22 г. и 91 г.), оперирани във Варна през периода между 9.IX.2018 г. и 27.III.2024 г. (вкл). Заболяването е десностранно при 32, левостранно – при 23, а двустранно – при една жена. При тези пациентки са приложени общо 10 вида оперативни интервенции (табл. 1). Секторална резекция е извършена и при жената с двустранно заболяване. Най-често става въпрос за радикална мастектомия и квадрантектomia.

**Таблица 1. Разпределение на болните според вида на оперативната интервенция**

№	Оперативна интервенция	Лява		Дясна		Общо	
		п	%	п	%	п	%
1.	Радикална мастектомия	5	21,74	9	28,13	14	25,45
2.	Квадрантектomia	4	17,39	9	28,13	13	23,64
3.	Мастектомия по Аухинкрос	3	13,04	6	18,75	9	16,36
4.	Обикновена мастектомия	4	17,39	2	6,25	6	10,91
5.	Мастектомия по Пирогов	0	0	3	9,38	3	5,45
6.	Мастектомия по Сканлон	3	13,04	0	0	3	5,45
7.	Секторална резекция	2	8,70	1	3,13	3	5,45
8.	Ексцизия	2	8,70	0	0	2	3,64
9.	Мастектомия по Пейти	0	0	1	3,13	1	1,82
10.	Радикална мастектомия и пластика	0	0	1	3,13	1	1,82
<b>Общо</b>		<b>23</b>	<b>41,82</b>	<b>32</b>	<b>58,18</b>	<b>55</b>	<b>100,00</b>

**РЕЗУЛТАТИ**

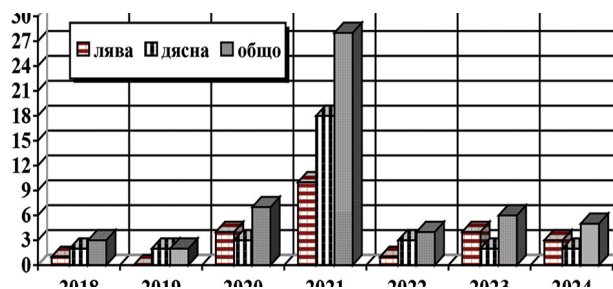
Годишната динамика на оперираните жени с 9 локализации на заболяването и на относителния дял на тези болни през отделните години са показани на фиг. 1 и на табл. 2. Вижда се значително преобладаване на оперативните интервенции през 2021 г.

**Таблица 2. Годишна динамика на относителния дял на оперираните болни**

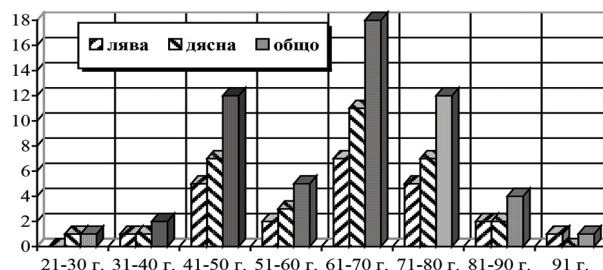
№	Година	%
1.	2018	5,36
2.	2019	3,57
3.	2020	12,50
4.	2021	51,79
5.	2022	7,14
6.	2023	10,71
7.	2024	8,93

Възрастовото разпределение на пациентките е илюстрирано на фиг. 2. Предимно се засяга възрастовата група между 61 г. и 70 г. (18 болни с едностранно и 1 с двустранно заболяване).

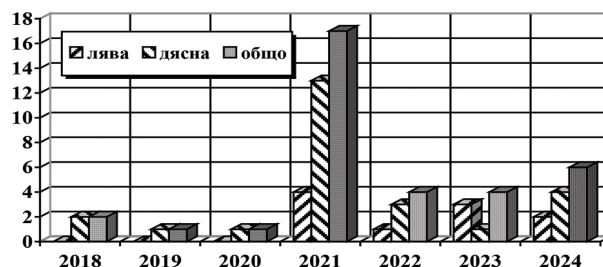
Аксиларна лимфна дисекция се налага при общо 35 болни (фиг. 3). Тя е най-честа през 2021 г. (при 17 пациентки). Освен това са използвани разнообразни групи медикаменти и лъчетерапия с линеен ускорител.



**Фиг. 1. Годишна динамика на оперираните болни**



**Фиг. 2. Възрастово разпределение на оперираните болни**



**Фиг. 3. Годишна динамика на аксиларната лимфна дисекция**

Следоперативният период е гладък при всички болни. Има само 1 смъртен случай 24 дни след изписването на 50-годишна пациентка, успешно оперирана през 2021 г.

## ОБСЪЖДАНЕ

Постигнатите от нас резултати не отстъпват на публикуваните от чуждите автори през последните 2 години.

Систематичният обзор на литературата показва, че неoadювантната химиотерапия притежава редица предимства при болните, оперирани по повод на ЛАРМЖ [4]. Става въпрос за възможното използване на по-консервативна интервенция, оценката *in vivo* на отговора спрямо лечението и модулирането на интензивността на последващите въз основа на степента на терапевтичния отговор.

Обсъждат се някои нови стратегии за лечение на ЛАРМЖ и по-специално – при болните без отговор спрямо неoadювантната терапия и/или с първоначално неоперабилни, вкл. и възпалени тумори [5]. Анализират се приложенията на лъчелечението и/или хирургията, както и на новопоявилите се медикаментозни средства. Подчертава се употребата на неoadювантната радиотерапия при ЛАРМЖ и профилактиката на лимфния оток след аксиларната лимфна резекция чрез реконструкция на лимфните съдове.

Адювантната лъчетерапия след мастектомията или операцията, съхраняваща гърдата, е свързана с по-малък риск за локорегионален рецидив и риск от смъртност [6]. Обсъжда се ролята на тази терапия при болните с ЛАРМЖ. При пациентките, подложени на системна неoadювантна терапия и модифицирана радикална мастектомия, адювантната лъчетерапия трябва да се назначава в случаите с клиничен стадий III, а при тези, подложени на системна неoadювантна терапия и съхраняваща гърдата операция следоперативното лъчелечение е показано независимо от патологичния отговор.

Ипсилатералните торакоабдоминални ламба са добра възможност за първично затваряне на малки и средно големи дефекти след мастектомията по повод на ЛАРМЖ [7]. Тези ламба са свързани с по-голяма честота на некрозата в сравнение с мускулно-кожните ламба, но се извършват лесно от хирурзите.

Ретроспективното проучване през периода между 2007 г. и 2017 г. в няколко източноевропейски страни показва честота на ЛАРМЖ от 27,9% (при общо 125 болни) [8]. Това заболяване в развитите страни е с приблизителна честота от 5%. При 64 от болните с ЛАРМЖ настъпват разязвяване и кръвоизлив. Резекция на големия пекторален мускул поради туморна инфилтрация се налага при 16 пациентки.

Шест последователни болни с ЛАРМЖ са подложени на разширена радикална мастектомия с обратна абдоминална пластика за затваряне на 9 големи дефекта на стената на гръдния кош между юни 2017 и юли 2022 г. [9]. Средното оперативно време е 191 min (между 86 min и 257 min), а средният следоперативен болничен престой – 2,2 дни (между 1 ден и 5 дни). При всички пациентки е проведена системна адювантна терапия средно 44,5 дни (между 32 и 75 дни).

Онкопластична операция, съхраняваща гърдата, е извършена при 52 жени с ЛАРМЖ между 2013 г. и 2019 г. в Хартум, Судан [10]. Три- и петгодишната преживяемост без далечни метастази са съответно 92,9 и 82,2%. Локален рецидив се наблюдава при 1 болна, а далечна метастаза – при 6 жени. Тази операция е безопасна в онкологично отношение и с добър козметичен резултат.

Стандартна съхраняваща гърдата операция е осъществена в хода на ретроспективно проучване между януари 2016 и януари 2022 г. в Нугеода, Шри Ланка, при 53 пациентки с ЛАРМЖ на средна възраст от 56 г. (между 42 г. и 74 г.), а онкопластична съхраняваща гърдата операция – при 73 болни на средна възраст от 51 г. (между 39 и 68 г.) [11]. При жените във втората група се постигат статистически достоверно по-добри козметични резултати по отношение на симетричността, обема на гърдата, положението на мамилата и видимостта на оперативния цикатрикс.

В рамките на ретроспективно кохортно проучване между януари 2010 и декември 2015 г. в Сао Пауло (Бразилия) при 530 жени с ЛАРМЖ, след неoadювантната терапия (с химиотерапия или хормонотерапия), 400 жени са подложени на мастектомия, а останалите 130 – на операция, съхраняваща гърдата [12]. Средната възраст на пациентките в първата група е статистически достоверно по-млада ( $50,6 \pm 11,9$  г. спрямо  $55,0 \pm 11,7$  г.;  $p < 0,0001$ ). Общата 6-годишна преживяемост е статистически значимо по-малка в първата група (62 спрямо 81,5%;  $p < 0,001$ ). Съхраняващата гърдата операция е безопасна в онкологично отношение, дори и при жените с големи размери на тумора.

Съхраняваща гърдата операция е проведена при 92 последователни пациентки с РМЖ на средна възраст 54,3 г. (между 31 и 79 г.) в хода на качествено ретроспективно проучване между 1.I.2011 г. и 31.XII.2015 г. в Дърбан (Южна Африка) [13]. В стадий II и III на ЛАРМЖ са съответно 49 и 22 болни. Повечето болни (56, или 60,87% от случаите) са на възраст между 51 и 79 г. Неoadювантна химиотерапия е извършена при 36, адювантна химиотерапия – при 48, лъчелечение – при 82, а хормонална терапия (най-често с тамоксифен) – при 77 пациентки. Ипсилатерален рецидив при проследяването на болните в продължение на средно 70,3 месеца се установява статистически достоверно най-често във възрастта под 35 г. ( $p < 0,001$ ).

Съпоставителното проучване при общо 1449 жени с ЛАРМЖ в Аржентина, Бразилия, Чили, Мексико и Уругвай показва, че 711 от проследените в продължение на 5 години болни са подложени на оперативна интервенция, а останалите 480 – на неoadювантна химиотерапия [14]. Съхраняващата гърдата операция води до статистически достоверно по-добра преживяемост в сравнение с мастектомията (стандартизирано отношение на риска от 2,97;  $p = 0,001$ ).

Неoadювантна химиотерапия преди оперативната интервенция е извършена при 105 жени с ЛАРМЖ

на средна възраст от  $51,57 \pm 10,8$  г. между януари и декември 2022 г. в Гураят (Индия) [15]. Пълен клиничен отговор се постига при 51, а пълен патологичен отговор – при 33 пациентки.

Тънкоиглената кор-биопсия идентифицира инвазивен дуктален карцином при 86-годишна пациентка с левостранен ЛАРМЖ и уголемени аксиларни лимфни възли от Сендай (Япония) [16]. Проведена е успешна неoadювантна монотерапия, последвана от мастектомия след 8 месеца.

Мастектомия и аксиларна лимфна дисекция са проведени при 2 жени с ЛАРМЖ на възраст от 51 г. и съответно 58 г. в Индонезия [17]. С цел профилактика на лимфния оток при първата болна е извършена изотопична лимфатиковенозна анастомоза, а при втората са направени 3 ектопични и 3 изотопични лимфатиковенозни анастомози. Липсват усложнения.

Конкурентна неoadювантна лъчетерапия е проведена при общо 202 жени на средна възраст 52 г. с неоперабилен ЛАРМЖ между май 2017 г. и декември 2021 г. в Ченаи (Индия) [18]. Модифицирана радикална мастектомия е извършена при 178, а 17 болни остават неоперабилни. Пълен патологичен отговор е налице при 65 оперирани пациентки. Следоперативна хоспитализация поради заболяване на раната се налага при 19 болни. Четиригодишната преживяемост без странични ефекти е 63,4%, а общата четиригодишна преживяемост – 71,5%.

Неoadювантна лъчетерапия, секвенциална неoadювантна химиотерапия, последвани от еднотапна мастектомия със или без аксиларна лимфна дисекция и незабавна автоложна реконструкция на гърдата, са извършени при 140 ЛАРМЖ на 138 клинично стадирани пациентки на средна възраст 47 г., в рамките на ретроспективно многоцентрово проучване, между януари 2014 г. и февруари 2021 г. в Австралия [19]. Две жени са с двустранно заболяване. При проследяването в продължение на средно 35,2 месеца се наблюдават 31 следоперативни усложнения. Тригодишната преживяемост без локорегионални рецидиви е 98,1%, без далечни метастази – 83,6%, а общата тригодишна преживяемост – 95,3%.

Общо 71 жени с неоперабилен ЛАРМЖ на средна възраст от 50 г. са подложени на локорегионална лъчетерапия след системна неoadювантна химиотерапия между януари 2013 г. и ноември 2020 г. в Шанхай (Китай) [20]. Дефинитивна лъчетерапия е проведена при 45, а неoadювантна лъчетерапия, последвана от хирургична интервенция (модифицирана радикална мастектомия и при необходимост аксиларна лимфна резекция и съхраняваща гърдата операция) – при 26 пациентки. Пълен клиничен отговор след лъчетерапията се постига при 11 болни. Тази терапия допринася ефективно за понижаването на туморния стадий при ЛАРМЖ, рефрактерен спрямо химиотерапията.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведеното от нас индивидуализирано оперативно лечение на пациентките с ЛАРМЖ в рамките на мултимодалния подход е достатъчно ефективно и безопасно.

## Библиография

1. Luţenco V, Rebegea L, Beznea A, et al. Innovative surgical approaches that improve individual outcomes in advanced breast cancer. *Int J Womens Health*, 2024, 16:555-560.
2. Maes-Carballo M, Martín-Díaz M, García-García M, et al. Decision aids for decision making about locally advanced breast cancer: a systematic review. *Cancer Invest*, 2023, 12:1-13.
3. Conti M, Morciano F, Bui E, et al. Surgical planning after neoadjuvant treatment in breast cancer: a multimodality imaging-based approach focused on MRI. *Cancers (Basel)*, 2023, 15:1439.
4. Lorenzo R, Meani F, Longhitano C, et al. The optimal timing between neoadjuvant therapy and surgery of breast cancer: a brief systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 183:103921.
5. Malhotra S, Tadros AB. New strategies for locally advanced breast cancer: a review of inflammatory breast cancer and nonresponders. *Clin Breast Cancer*, 2024, 24(4):301-309.
6. Kolářová I, Melichar B, Sirák I, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Curr Oncol*, 2024, 31:1207-1220.
7. da Costa Vieira RA, Ching AW, de Oliveira-Junior I. Breast reconstruction for locally advanced breast cancer previously submitted to mastectomy and an ipsilateral thoracoabdominal dermofat (ITADE) flap. *Breast Dis*, 2023, 42:229-232.
8. Marian D, Fulop ZZ, Fulop RL, et al. Locally advanced breast cancer in Eastern European developing countries. *Ann Ital Chir*, 2023, 94:346-350.
9. Whalen K, Liu L, Rejano CJ, et al. Reverse abdominoplasty for mastectomy defect closure in advanced breast cancer. *Ann Plast Surg*, 2023, 90:204-208.
10. Ali OAH, Elhaj A. How can oncoplastic breast surgery contribute to the management of locally advanced breast cancer in Sub-Saharan Africa? *Breast Care (Basel)*, 2023, 18:336-343.
11. Wijesinghe K, Abeywickrama T, Chamara Y, et al. Oncoplastic breast conserving surgery versus standard breast-conserving surgery for early and locally advanced breast cancer: a retrospective analysis from Sri Lanka. *BMC Surg*, 2023, 23:273.
12. Nobrega GB, Mota BS, de Freitas GB, et al. Locally advanced breast cancer: breast-conserving surgery and other factors linked to overall survival after neoadjuvant treatment. *Front Oncol*, 2023, 13:1293288.
13. Sondezi MN, Buccimazza I, Madlala NB. Outcomes of breast conserving therapy: recurrence, imaging findings and histological correlation. *SA J Radiol*, 2023, 27:2592.
14. Retamales J, Daneri-Navarro A, Artagaveytia N, et al.; Latin American Cancer Research Network (LACRN). Implementing standard diagnosis and treatment for locally advanced breast cancer through global research in Latin America: results from a multicountry pragmatic trial. *JCO Glob Oncol*, 2024, 10:e2300216.
15. Dave S, Choudhury A, Alurkar SS, et al. Is Ki-67 really useful as a predictor for response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer? *Indian J Surg Oncol*, 2024, 15:44-52.
16. Terasawa T, Sakurai Y, Yanai A, et al. A case of pathological complete response following neoadjuvant S-1 monotherapy in an elderly patient with locally advanced breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2023, 50:1339-1341 (in Japanese).
17. Brahma B, Yamamoto T, Agdelina C, et al. Immediate-delayed lymphatic reconstruction after axillary lymph nodes dissection for locally advanced breast cancer-related lymphedema prevention: Report of two cases. *Microsurgery*, 2024, 44(2):e31033.
18. Iyer P, Krishnamurthy A, Velusamy S, et al. Effect of neoadjuvant concurrent chemoradiation on operability and survival in locally advanced inoperable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 119:163-171.
19. Lin YH, Chidley P, Admojo L, et al. Pathologic complete response and oncologic outcomes in locally advanced breast cancers treated with neoadjuvant radiation therapy: an Australian perspective. *Pract Radiat Oncol*, 2023, 13:301-313.
20. Wang X, Meng J, Zhang X, et al. The role of radiotherapy for patients with unresectable locally advanced breast cancer following neoadjuvant systemic therapy. *J Oncol*, 2023, 2023:5101078.