

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФЕДОСОВ АРТЕМ ЕДУАРДОВИЧ

УДК 618.19-006-071-089.844

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ВИБОРУ ОНКОПЛАСТИЧНОЇ
ТЕХНІКИ РЕКОНСТРУКЦІЇ ФОРМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
ПЕРФОРАНТНИМИ КЛАПТЯМИ ГРУДНОЇ СТІНКИ**

За спеціальністю 222 – Медицина

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Федосов А. Е.

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Чешук Валерій Євгенович, доктор медичних наук,
професор

Київ 2024

АНОТАЦІЯ

Федосов А.Е. Персоніфікований підхід вибору онкопластичної техніки реконструкції форми молочної залози регіональними перфोरантними клаптями грудної стінки.

Дисертація на здобуття наукового звання Доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, галузь знань 22 Охорона здоров'я. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2024.

Зміст анотації

Сучасний підхід до лікування неметастатичного раку молочної залози включає міждисциплінарне поєднання діагностики та комплексу етапного лікування. Хірургія лишається основним методом в лікуванні солідних пухлин молочної залози, особливо діагностованих на ранніх стадіях.

Рівень захворюваності на 100 тис. населення зберігає тенденцію до щорічного зростання. Кількість захворілих на 2021 рік склала $n=14150$, померлих 4769. В структурі захворюваності та смертності жіночого населення РМЗ займає перше місце по віковим групах 30–54, 55–74 і складає 30,1%, 21,4%. Питома вага з числа вперше виявлених мали стадію I (19,8%) та II (47,3%), які мають змогу отримати дефінітивну терапію та отримати стійку ремісію.

Симбіозом поєднання впливу органозберігаючої хірургії та естетичного відновлення форми молочної залози стала онкопластична хірургія. Онкопластична хірургія базується на принципах радикальності та пластичної хірургії. З метою класифікації розмаїття прийомів реконструкції форми молочної залози прийнято в міжнародній літературі використовувати поняття перерозподілу об'єму та переміщення об'єму донорської тканини.

Перерозподіл об'єму представляє ряд технічних прийомів, що дозволяють відновити форму залози за допомогою перерозподілу власного об'єму органу, в той час терміном переміщення об'єму описують такі види технік відновлення з використанням донорських клаптів поза молочною залозою. Реконструкція форми грудей за допомогою техніки переміщення об'єму має ряд технічних складностей, та потребує подальших вдосконалень. Зважаючи на результати високих рівнів загального та безрецидивного виживання у пацієнток із РМЗ на перший план виходять завдання вдосконалення якості життя та функціональної цілісності роботи верхньої кінцівки зі сторони проведення лікування. Питання профілактики та терапії лімфостазу асоційованого з лікуванням карциноми молочної залози є досить актуальним. Визначення факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень та профілактика носить вкрай важливе значення.

Мета дисертації: Покращення віддалених функціональних та онкологічних результатів при використанні онкопластичних технік реконструкції форми молочної залози при використанні регіональних клаптів бічної грудної стінки.

Завдання дисертації:

1. Дослідити залежність вибору хірургічної техніки реконструкції молочної залози від параметрів молочної залози пацієнтки та пухлини.
2. Вивчити безпеку онкопластичних органозберігаючих технік реконструкції молочної залози.
3. Дослідити динаміку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.

4. Побудувати модель логістичної регресії для оцінки факторів ризику розвитку лімфостазу верхньої кінцівки асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.
5. Розробити математичну модель розрахунку ризиків розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.

Результати дослідження:

1. Досліджено, що на вибір хірургічної техніки впливають: вік, розмір грудей, квадрант молочної залози, маса видаленого препарату, розмір пухлини, проведення неоад'ювантної хіміотерапії:

для техніки простого переміщення вік склав ± 53 (22-88) років, розмір грудей - А (8,33% $p < 0,05$), достовірно частіше локалізація пухлини зустрічалась у верхньо-внутрішньому квадранті - 22,4%, $p < 0,05$, маса видаленого препарату найменша в міжгруповому порівнянні - $\pm 44,6$ (12-175) г, $p < 0,05$, розмір пухлини $\pm 2,1$ (0,6-2,5) см, рідше проводилась НАХТ в порівнянні з іншими техніками - 16,7%, $p < 0,05$;

для дермо-гландулярного переміщення вік пацієнток ± 55 (29-76) років, розмір грудей, локалізація пухлини не мали статистичних відмінностей $p > 0,05$, маса видаленого препарату $\pm 107,8$ (12-412) г, розмір пухлини $\pm 2,76$ (0,5-3,7) см, кількість пацієнтів із НАХТ - 8,54%, $p > 0,05$;

для редукційних мамопластик вік пацієнток ± 54 (25-81) років, розмір грудей – С (39,4%), D (24,9%) та E (14,9%), $p < 0,05$, значно частіше локалізація пухлини у центральному квадранті - 16,2% $p < 0,05$, достовірно більші маса видаленого препарату $\pm 158,2$ (10-1034) г та розмір пухлини $\pm 3,2$ (0,2-15,8) см, $p < 0,05$, кількість пацієнтів із НАХТ - 35,6%, переважали пацієнтки із люмінальним типом А - 58%, $p < 0,05$;

для реконструкції клаптем на широкій основі вік пацієнток ± 53 (30-76) років, локалізація пухлини у верхньо-зовнішньому квадранті 90,4% $p < 0,05$, маса видаленого препарату $\pm 101,5$ (5-550) г, розмір пухлини $\pm 2,6$ (0,8-7,0) см, кількість пацієнток з НАХТ - 20,2%;

застосування реконструкції перфорантними клаптями бічної грудної стінки проведено у наймолодшій групі пацієнток 46 (26-74) років з розміром грудей В (69,2%), масою видаленого препарату $\pm 52,5$ (10-204) г, та розмір пухлини $\pm 2,8$ (1,2-5,5) см. Досліджено, що в цій групі найбільша кількість із «тричі-негативним» типом - 20,3% та гіперекспресією Her2/neu - 17,2%, $p < 0,05$.

2. Визначено, що для реконструкції молочної залози перфорантними клаптями бічної грудної стінки загальний рівень ускладнень склав 15%, для редукційних мамопластик 25,9%, $p < 0,05$ та для реконструкцій клаптями на широкій основі 33,3%, $p < 0,05$. Сероми спостерігались у 7,5% пацієнток після реконструкції перфорантними клаптями порівнянно з клаптями на широкій основі 13,1% та дермо-гландулярними ротаціями 13,1%, $p < 0,05$; гематома у 4,5%; інфекційні ускладнення у 1,5% порівнянно з клаптями на широкій основі у 8,3%, $p < 0,05$; ішемія країв рани 3%, що менше ніж при редукційних мамопластиках - 9,6%, $p < 0,05$; некроз клаптя у 3%. Рівень R1 в групі реконструкцій перфорантним клаптем склав 3%, що не має відмінностей в міжгруповому порівнянні ($p > 0,05$). Досліджено, що проведені онкопластичні органозберігаючі операції із застосуванням перфорантних клаптів були безпечні за кількістю місцевих 0% та системних рецидивів 12% ($n=8$), що не має статистичних відмінностей у міжгруповому порівнянні при середньому строку спостереженні 24(6-88) місяців на 100% відстежених пацієнтів ($p > 0,05$).

3. Досліджено, що лімфостаз верхньої кінцівки після хірургічного лікування раку молочної залози розвивається у 19,2% пацієнтів через 12 місяців, що проявляється різницею понад 1 см між замірами на рівні середини передпліччя (100% проти 0%, $p < 0,05$) та зап'ястку (90,9% проти 9,1%, $p < 0,05$).

Визначено, що техніка хірургічного втручання не впливає на розвиток лімфостазу верхньої кінцівки через 12 місяців після операції (20,3% проти 19,2%, $p > 0,05$).

4. Визначено, що ризик розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози пов'язаний з підвищенням індексу маси тіла понад 29,17 (ВШ 1,12 (1,01-1,24), $p < 0,05$) та кількістю видалених лімфатичних вузлів понад 15 (ВШ 1,1 (1,04-1,16), $p < 0,05$).

5. Розроблено математичну модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози з урахуванням індексу маси тіла понад 29,17 та кількості видалених лімфатичних вузлів понад 15 ($AUC = 0,78$ (95%ВІ 0,66-0,89, $p < 0,05$). Значення діагностичної точності математичної моделі досягає 32,1% (95% ВІ 23,3% – 41,8%).

Наукова новизна

Науково обгрунтовані взаємозв'язки між параметрами пацієнтки та пухлини молочної залози та вибором техніки онкопластичної органозберігаючої операції у хворих з неметастатичним раком молочної залози.

Доповнені модифікації використання перфорантного клаптя бічної грудної стінки у комбінації із внутрішнім ротаційним клаптем для закриття дефектів внутрішніх квадрантів молочної залози без птозу, розроблена методика реконструкції центрального квадранту та ареоли та методика фіксації перфорантного клаптя бічної грудної стінки при закритті дефектів молочної залози за допомогою м'язевого «місточка» у латеральних волокнах великого грудного м'яза.

Вперше було досліджено вплив техніки реконструкції перфорантними клаптями на розвиток лімфостазу верхньої кінцівки асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.

Вперше в Україні побудована математична модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу.

Практичне значення отриманих результатів

Впроваджено в практику застосування науково обґрунтованих параметрів вибору технік онкопластичної операції в залежності від розташування, розміру та типу пухлини, від розміру молочної залози та від віку пацієнтки.

Розширено показання для органозберігаючих операцій при розташуванні пухлини у верхньо-внутрішньому та центральному квадрантах нептозованої молочної залози на основі доповнених модифікацій перфорантного клаптя бічної грудної стінки.

Впроваджено в практику програма раннього виявлення та корекції лімфостазу верхньої кінцівки на основі отриманих результатів динаміки його розвитку у пацієнток після хірургічного лікування раку молочної залози.

Розроблено і впроваджено в практику математичну модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу з урахуванням індексу маси тіла та кількості видалених лімфатичних вузлів.

Ключові слова: Онкопластична хірургія, рак молочної залози, перфорантні клапті бічної грудної стінки, лімфостаз асоційований з лікуванням раку молочної залози.

Список публікацій здобувача.

1. Fedosov A., Zhygulin A. Advanced Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Single Institution Experience with 823 Patients. *Chirurgia*. (2021) Mar-Apr;116(2 Suppl):59-72. PMID: 33963695
2. Fedosov A., Zhygulin A. Invisible Surgery Concept and Scenario Strategy: How to Get the Best Aesthetic Results in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. (2021) Dec 1;148(6):1209-1213. DOI:10.1097/PRS.00000000000008518.
3. Fedosov A., Zhygulin A. Modifications of the LICAP/LTAP Flap Technique in Partial Breast Reconstruction for Difficult Tumor Locations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. (2022) Dec 1;150(6):1219-1222. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009697.
4. Fedosov A., Ryspayeva D. Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: do microRNAs matter? *Discovery Oncology*. (2022) Jun 7;13(1):43. DOI:10.1007/s12672-022-00507-z.

SUMMURY

Fedosov A. The personalized approach of oncoplastic technique choice for breast shape reconstruction with regional perforating flaps of the chest wall.

Thesis for acquiring the scientific degree of Doctor of Philosophy, specialty 222 – Medicine. Study Branch 22 Healthcare, – O.Bogomolets National medical university, Kyiv, 2023.

Annotation contents.

Modern approach to the non-metastatic breast cancer treatment includes multidisciplinary approach of diagnostics and individual treatment. Surgery remains the main method of solid breast tumors treatment, especially of the ones diagnosed at early stages.

Incidence rate for 100 000 population remains a tendency of every year increase and is 9,9 % in the end of 2021 year if compare to the previous one. The number of primary cases in 2021 was $n=14150$, when 4769 patients have died. Among women sickness and death rate structure breast cancer is at the first place among the age groups of 30–54, 55–74 and constitutes 30,1%, 21,4%. The major part of the first time revealed had stages I (19,8%) та II (47,3%), that can get a definitive therapy and sustained remission.

Symbiosis of connection between the breast conserving surgery and aesthetic breast shape has become the oncoplastic surgery. The oncoplastic surgery is based on the principles of safe tumor removal and plastic surgery. To classify the variety of the breast conserving surgery methods, in the literature it was accepted to use the term of “volume displacement” and “volume replacement”.

Volume displacement is meaning these types of technical methods, allowing to reconstruct the breast shape by redistribute of patients own breast tissue, meanwhile volume replacement describes the reconstruction technic types, using donor flaps outside the breast. Breast shape reconstruction by volume replacement has a lot of technical difficulties and requires further improvements.

Regarding the results of the overall survival and disease-free survival high levels among the patients with breast cancer, main aim to improve the quality of life and functional of unilateral upper limb ability from the operation side of treatment provided is essential. The problem of prevention and therapy of the breast cancer related lymphoedema is still actual. It is significantly important to determine and prevent the factors which may increase surgical complications risks.

Dissertation aim: To research the remote functional and oncological results using the oncoplastic technics of breast shape reconstruction with the regional island perforator flaps of thoracic wall.

Aims:

1. To research a dependance of surgery technic choice of breast reconstruction on tumors and patient's characteristics.
2. To study the direct and delayed functional results of oncoplastic BCT among the patients with the non-metastatic carcinoma.
3. The survey of the influence of using the regional island perforator flaps of thoracic wall as an additional risk factor of breast cancer related lymphoedema.
4. Using data received to determine factors of the individual choice of the breast shape reconstruction technic in oncoplastic BCT.

Dissertation consists of the description and experimental parts.

Description part is shown at the first section, where the analysis of the literature of modern oncoplastic BCT is shown, the main systems of surgeries classifications.

The third chapter highlights the author's review of modern topographical anatomy and principles of preoperative planning of using lateral chest wall perforator flaps reconstructions and their modern modifications.

Experimental part is introduced at the third, fourth and fifth sections.

At the fourth and fifth sections there are retrospective analysis of dependence of range of patients' characteristics and the choice of technic of the breast conserving surgery shown, based on the Center of modern mammalogy, Israel oncological hospital "Lisod", and also there is research of the surgeries which were preformed safety. There were 799 patients obtained in our study who recieved treatment of oncoplastic BCT surgery at the period from 2007 to 2021 years. An accent was made on the detailed analysis of reconstruction technic choice with using regional island perforator flaps of thoracic wall. The reconstruction technic choice research was held in comparison among the groups of patients depending on their surgery technics type.

Patients' division at groups was made due to the surgery technic:

Simple displacements n=203(24,7%), advanced parenchymal displacement n=61(7,3%), therapeutic mammoplasty n=385(46,4%), rotation flaps on the wide base n=84(10,1%), perforator flaps of thoracic wall n=66(8,6%). Parameters, according to which the analysis of surgery technic choice was made, were the following: the age of patients, breast size, tumor localization, average tumor size,

weight of the removed specimen, stage of disease, multifunctionality and multicentricity, neoadjuvant chemotherapy. In the result of the first research the statistically significant differences were revealed among the groups, researched by age ($p=0,001$), breast size – most patients of the researched group had A and B sizes and significantly less patients had C, D, E breast sizes ($p=0,001$), localization – advantage of the tumor based at upper-outer quadrant ($p=0,001$), and neoadjuvant chemotherapy presence. ($p=0,001$).

Frequency and structure of the unfavorable oncological events was estimated – local and system recurrences, overall survival and disease-free survival, amount of the early surgery complications. Overall observation period is 46 (6-164) months. Percent of the observed patients constitutes 96,3% (774 patients). The level of local recurrences constituted 1,2% (95% BI) and local recurrences absence in a group of the perforator flaps. Being compared, the local recurrences levels were different for a group of patients of “LISOD” to the data, given at the international literature (0% against 3,64%).

The sixth section is devoted to the research of factors influencing the development of upper limb lymphoedema. The prospective single-institution cohort study was conducted on the basis of Israel oncological Hospital “LISOD” from 2020 to 2023 years. There have been two groups formed – the group of control of the volume displacement surgery ($n=52$) and observation group ($n=54$), with the volume replacement surgery was made. Estimation of lymphoedema presence was fulfilled based on the comparison of the arms diameter measuring in six points and soft tissues stage. Patients, who were diagnosed lymphoedema at control group constituted $n=11$ (20,3%) against $n=10$ (19,2%) at observation group. During the research of lymphoedema development risk factors (BMI, surgery conduction technic, neoadjuvant chemotherapy, amount of removed and pathologically damaged lymph nodes, radiation of regional lymphatic drainage zone), the method

of forming and analysis of logistic regression was used. Forming the model of risk development prediction of upper limb lymphoedema, (AUC = 0.77 (95% BI 0,65 – 0,89), $p < 0,05$), it is determined that the risk of breast cancer related lymphoedema risk development is connected with the BMI increase and the amount of the lymph nodes removed. (p=0,05).

Scientific novelty

For the first time was shown combination of LICAP flaps with the advanced parenchymal rotation to close internal quadrants defects of the non ptotic breast.

For the first time there was shown a method of areola and central quadrant reconstruction by perforator flap of thoracic wall of the patients with non ptotic breast. Such kind of technic is an alternative way of using TD-flap and free flaps with microsurgical anastomosis.

For the first time was shown the method of additional suspension and fixation of LICAP flaps using «muscle bridge» which forming through pectoralis major muscle lateral fibers.

For the first time the modified classification of the oncoplastic surgeries by Krishna B. Clough, was introduced, in which detailed division of surgical technics by two-level system, was formed. Further, on this modification basis, oncoplastic surgeries for central lumpectomies with nipple-areolar complex reconstruction technics classification.

For the first time was investigated the oncoplastic BCT technic influence on development of breast cancer related lymphoedema. Usage of the regional island perforator flaps of thoracic wall from subaxillary donor zone violates the integrity of lymphatic drainage pathway from this area. That is why the additional research

of the lymphoedema development risks factors is quite an actual for determination of the patients' further rehabilitation program.

For the first time in Ukraine the math model was built, which may help to analyze breast cancer related lymphoedema risks factors. There was built at perspective single-center study at patients' population of homogeneous environment – mammalogical center of «LISOD». The main factors influencing the upper limb edema development, were determined – the amount of lymph nodes removed and BMI increase.

Practical meaning

1. Technical methods, connected with modification of using LICAP-flap, allow to extend indications of oncoplastic BCT conduction among patients with breast cancer even with such locations as upper-outer and central quadrants for non ptotic breasts.
2. Statistically proved advantages of the technic choice depend on place, size and type of tumor, on the breast shape and size, the age of the patient. Data obtained can be used as the recommendation before surgery planning.
3. Based on the results of risks development predictions of breast cancer related lymphoedema, were obtained, the post-surgery patients' rehabilitation plan can be done. Taking into account, that the key factors of edema development risk is the amount of lymph nodes and BMI, considering of the further integration of the excess body weight correction program into the rehabilitation program is in priority.

Conclusions

1. Oncoplastic surgery modern development allows to remove the tumor of any localization safely and successfully if the breast shape and size according to the tumor localization itself is adequately estimated. Volume displacement and replacement technics combination, definite modifications of technic methods which exist, allows to broaden prescriptions for using the breast conserving methods. Plastics of upper-outer and central quadrants defects with areola renovation methods with the help of perforator flap, which were shown here, allow to conduct the oncoplastic BCT among the patients with breast sizes A and B.
2. The choice of the breast shape reconstruction technic depends significantly on the range of the following factors: age of patient, breast volume, quadrants localization and the tumor size, presence of system treatment before the surgery. While the characteristics, with which were noticed statistically important differences between the groups of patients with different types of breast plastic were researched, it was determined, that: those patients with the perforator flap reconstruction, were younger than the ones with another technical methods, also these patients had bigger amount of neoadjuvant chemotherapy, which shows the bigger amount of more aggressive types of carcinomas, or to reach an optimal correlation of breast and tumor sizes by means of before the surgery treatment in order to fulfil the breast conserving surgery. Statistic significance is in the breast size difference. So, the majority of patients with the technic of regional perforator flap usage, had A and B sizes and significant minority had C, D, E sizes.
3. Oncoplastic BCT is safe in both surgery and oncological aspects. The results of the perspective single-center study of the patients with breast cancer who got treatment at Israel oncological hospital “LISOD” from 2007 to 2021 years, show

that the general level of complications contributed 23,9% (95% BI 17,4-28,1%). In average observation term of 46 months (6-164 months) – level of local recurrences contributed 1,2% (95% BI 0,3-1,7%). Patients, who got a treatment at Israel oncological hospital “LISOD”, have the optimal levels of surgery complications and unfavorable events if compared to the international researches data. It allows to assert the safety of oncoplastic BCT and to continue research of patients’ data observation.

4. Upper limb breast cancer related lymphoedema is one of the complications, requiring the extended preventive and rehabilitation program. Data of measuring results of upper limbs of the patients who were diagnosed lymphoedema in a year after the surgery, were obtained and they show the initial difference development at middle forearm and wrist (a middle forearm - 100% vs 80% ($p<0,05$) and for wrist 90,9% vs 0% ($p<0,05$), which corresponds the international researches data. Also the statistical significance between the BMI indicators among the group of patients with the obvious division of difference at the middle forearm and wrist was noticed – BMI=30-34,9 (5,6% and 24,5%, $p=0,01$) at the group with obvious difference against the BMI=18,5-24,9 (50,0% vs 24,5% with $p=0,05$ at the group without an obvious difference at definite measure points.
5. High BMI and the amount of the lymph nodes removed are referred to the factors, increasing the risk of breast cancer related lymphoedema ($p=0,05$). The given assessment is based on forming of logistic multifactor regressive model. It is proved that with the BMI increase the risk of lymphoedema increases ($p=0,03$) BII= 1,12 (1,01-1,24). The tendency of lymphoedema risk increasing remains under the presence of the big amount of axillary lymph nodes removed ($p=0,0006$).

Key words: Oncoplastic surgery, breast cancer, perforator flaps of thoracic wall, breast cancer related lymphoedema.

Список публікацій здобувача.

1. Fedosov A., Zhygulin A. Advanced Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Single Institution Experience with 823 Patients. *Chirurgia*. (2021) Mar-Apr;116(2 Suppl):59-72. PMID: 33963695
2. Fedosov A., Zhygulin A. Invisible Surgery Concept and Scenario Strategy: How to Get the Best Aesthetic Results in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. (2021) Dec 1;148(6):1209-1213. DOI:10.1097/PRS.00000000000008518.
3. Fedosov A., Zhygulin A. Modifications of the LICAP/LTAP Flap Technique in Partial Breast Reconstruction for Difficult Tumor Locations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. (2022) Dec 1;150(6):1219-1222. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009697.
4. Fedosov A., Ryspayeva D. Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: do microRNAs matter? *Discovery Oncology*. (2022) Jun 7;13(1):43. DOI:10.1007/s12672-022-00507-z.

ЗМІСТ

АННОТАЦІЯ	1
SUMMURY	8
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 .СУЧАСНІ ПОЛОЖЕННЯ ОНКОПЛАСТИЧНОЇ ХІРУРГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	28
1.1. КЛАСИФІКАЦІЇ ОНКОПЛАСТИЧНИХ ВТРУЧАНЬ.....	28
1.2. ІСТОРІЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРФОРАНТНИХ КЛАПТІВ БІЧНОЇ ГРУДНОЇ СТІНКИ	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	35
2.1. МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.3. ЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.4. ОЦІНКА МІНІМАЛЬНОГО ОБ'ЄМУ ВИБІРКИ	47
РОЗДІЛ 3. ТОПОГРАФІЧНА АНАТОМІЯ ТА ОСНОВИ ПЛАНУВАННЯ ОПЕРАЦІЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ПЕРФОРАНТНИХ КЛАПТІВ.....	50
3.1. ПОКАЗАННЯ ТА ТЕХНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРФОРАНТНИХ КЛАПТІВ БІЧНОЇ ГРУДНОЇ СТІНКИ В РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ	64
3.1.1 КРИТЕРІЇ ПІДБОРУ ПАЦІЄНТІВ.....	64
3.1.2. ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА РОЗМІТКА ПАЦІЄНТІВ.....	67

<u>3.2.3. ЕТАПИ ОПЕРАЦІЇ</u>	<u>69</u>
<u>3.2. МОДИФІКАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРФОРАНТНОГО КЛАПТЯ</u>	<u>74</u>
<u>3.2.1 КОМБІНОВАНА ПЛАСТИКА ДЕФЕКТУ ВЕРХНЬО-МЕДІАЛЬНОГО КВАДРАНТУ ЗА ДОПОМОГОЮ РОТАЦІЙНОГО ПАРЕНХІМАТОЗНОГО КЛАПТЯ ТА ЛІСАР-КЛАПТЯ</u>	<u>74</u>
<u>3.2.2 РЕКОНСТРУКЦІЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО КВАДРАНТУ ТА САК НЕПТОЗОВАНОЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПЕРФОРАНТНОГО КЛАПТЯ БІЧНОЇ ГРУДНОЇ СТІНКИ</u>	<u>76</u>
<u>РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАЦІЄНТА, МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПУХЛИНИ ТА ВИБОРУ ТЕХНІКИ ОПЕРАЦІЇ</u>	<u>81</u>
<u>РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ОНКОПЛАСТИЧНИХ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ВТРУЧАНЬ</u>	<u>93</u>
<u>РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВИКОРИСТАННЯ ПЕРФОРАНТНИХ КЛАПТІВ БІЧНОЇ ГРУДНОЇ СТІНКИ ЯК ДОДАТКОВОГО ФАКТОРУ РОЗВИТКУ ЛІМФОСТАЗУ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ.</u>	<u>102</u>
<u>6.1. ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕНДЕНЦІЇ ТА ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ЛІМФОСТАЗУ У ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ.</u>	<u>106</u>
<u>6.2. ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЛІМФОСТАЗУ АСОЦІЙОВАНОГО З ЛІКУВАННЯМ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ.</u>	<u>115</u>
<u>6.3 ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЛІМФОСТАЗУ АСОЦІЙОВАНОГО З ЛІКУВАННЯМ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ</u>	<u>120</u>
<u>АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.</u>	<u>124</u>
<u>ВИСНОВКИ.....</u>	<u>138</u>
<u>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</u>	<u>138</u>

<u>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....</u>	<u>140</u>
--------------------------------------	-------------------

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

МЗ	Молочна залоза
РМЗ	Рак молочної залози
ОЗХ	Органозберігаюча хірургія (без принципів онкопластики)
ООЗ	Онкопластична органозберігаюча (хірургія)
ПМО	Переміщення об'єму
ПРО	Перерозподіл об'єму
ЛАЛ РМЗ	Лімфостаз асоційований з лікуванням раку молочної залози
ШЖК	Шкірно-жировий клапоть
ДГК	Дермо-гландулярний клапоть
ПГЗ	Патогістологічне заключення
ІГХЗ	Імуногістохімічне заключення
ПП	Прості переміщення
ДГР	Дермо-гландулярна ротаційна техніка
РМ	Редукційна мамопластика
ШРК	Ротаційний клапоть на широкій основі
ПК БГС	Перфорантні клапти бічної грудної стінки
LICAP	Lateral intercostal arterial perforator flap

ВСТУП

Сучасний підхід до лікування неметастатичного раку молочної залози (РМЗ) включає міждисциплінарне поєднання діагностики та комплексу етапного лікування: системної терапії, оперативного втручання та променевої терапії. Хірургія лишається основним методом в лікуванні солідних пухлин МЗ, особливо діагностованих на ранніх стадіях.

Кількість захворілих на 2021 рік склала $n=14150$, померли 4769. В структурі захворюваності та смертності жіночого населення РМЗ займає перше місце по віковим групах 30–54, 55–74, та друге місце серед пацієнтів 75+ років і складає 30,1%, 21,4%, та 14,9%. Питома вага з числа вперше виявлених мали стадію I (19,8%) та II (47,3%), які мають змогу отримати дефінітивну терапію та отримати стійку ремісію [1].

Симбіозом поєднання впливу органозберігаючої хірургії та бажання покращити якість життя пацієнта стало формування напрямлення онкопластичної хірургії. Хоча перші згадки про застосування методів пластичної хірургії з'являються у 1995 році, актуальність нового напрямку в хірургії МЗ і на даний час не втрачена. Починаючи з 2019 року, кількість дослідів щодо онкологічної безпеки та естетичних та функціональних результатів онкопластичних операцій має тенденцію до росту [2].

ООЗ базується на принципах радикальності, тобто повне видалення пухлини згідно рекомендацій щодо чистоти країв резекції [3], та на принципах пластичної хірургії, таких як використанні контурних доступів, технічних прийомів редукції, мастопексії, симетризації форми контрлатеральної інтактної МЗ, відновлення форми та об'єму власними регіонарними та

вільними клаптями. З метою класифікації розмаїття прийомів реконструкції форми МЗ прийнято в міжнародній літературі використовувати поняття Volume displacement (перерозподіл об'єму) та Volume replacement (переміщення об'єму) [4].

Перерозподіл об'єму представляє ряд технічних прийомів, що дозволяють відновити форму залози за допомогою перерозподілу власного об'єму органу, що досягається прийомами використання ротаційних, дермо-гландулярних клаптів та технік редукційної мамопластики.

Терміном переміщення об'єму описують такі види технік відновлення МЗ, що супроводжуються використанням ряду донорських клаптів, реципієнтні ділянки яких розташовані поза МЗ. Найбільш поширеними операціями є використання торакальних клаптів на широкій основі, перфорантних клаптів епігастральної та латеральної торакальної зони, клаптів найширшого м'яза спини, а також ряду вільних клаптів із використанням мікросудинних анастомозів. Описані прийоми набувають актуальності при недостатній кількості власної тканини залози для реконструкції естетичного кінцевого результату при невеликих розмірах грудей. Реконструкція форми грудей за допомогою техніки «переміщення об'єму» має ряд технічних складностей, що детально описано в ряді наукових статей [5].

Хоча поняття ООЗ досить молоде для України, у світі вже існує ряд досліджень про відсутність відмінностей в онкологічних результатах між онкопластичними втручаннями та органозберігаючими операціями без використання прийомів онкопластичної хірургії [6,7]. Зважаючи на отримані результати рівнів загального та безрецидивного виживання у пацієнток із неметастатичною карциномою МЗ протягом останніх років, слід звернути

увагу на віддалені результати щодо якості життя жінок після перенесеного комплексного лікування. Ряд робіт щодо задоволення естетичним результатом та якістю життя пацієнток із перенесеними ООЗ операціями є підґрунтям для більш детального вивчення цього напрямку хірургії [8]. Більш того, першочерговою потребою пацієнток окрім збереження естетичної форми МЗ, є також функціональна цілісність роботи верхньої кінцівки зі сторони проведення лікування. Питання профілактики та терапії лімфостазу асоційованого з лікуванням карциноми МЗ є досить актуальним в сьогоденному науковому просторі, що супроводжується великою кількістю наукових публікацій починаючи з 2018 року [9]. Враховуючи необхідність збереження функціональних можливостей оперованої ділянки та верхньої кінцівки зі сторони ураження, визначення факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень та їх профілакування носить важливе значення.

Отже комплексний підхід та результати застосування сучасних методів хірургічного лікування раку МЗ із використанням відносно нових технік потребує додаткових досліджень у цій сфері.

Мета дослідження: Покращення віддалених функціональних та онкологічних результатів при використанні онкопластичних технік реконструкції форми молочної залози при використанні регіональних клаптів бічної грудної стінки.

Завдання дисертації:

1. Дослідити залежність вибору хірургічної техніки реконструкції молочної залози від параметрів молочної залози пацієнтки та пухлини.
2. Вивчити безпеку онкопластичних органозберігаючих технік реконструкції молочної залози.
3. Дослідити динаміку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.
4. Побудувати модель логістичної регресії для оцінки факторів ризику розвитку лімфостазу верхньої кінцівки асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.
5. Розробити математичну модель розрахунку ризиків розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.

Об'єкт дослідження: неметастатичний рак грудної залози.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, вік, індекс маси тіла, гістологічні та імуногістохімічні характеристики пухлини, розмір пухлини, кількість видалених та уражених аксилярних лімфатичних вузлів, діаметри верхніх кінцівок, безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування.

Наукова новизна

Науково обгрунтовані взаємозв'язки між параметрами пацієнтки та пухлини молочної залози та вибором техніки онкопластичної органозберігаючої операції у хворих з неметастатичним раком молочної залози.

Доповнені модифікації використання перфорантного клаптя бічної грудної стінки у комбінації із внутрішнім ротаційним клаптем для закриття

дефектів внутрішніх квадрантів молочної залози без птозу, розроблена методика реконструкції центрального квадранту та ареоли та методика фіксації перфорантного клаптя бічної грудної стінки при закритті дефектів молочної залози за допомогою м'язевого «місточка» у латеральних волокнах великого грудного м'яза.

Вперше було досліджено вплив техніки реконструкції перфорантними клаптями на розвиток лімфостазу верхньої кінцівки асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози.

Вперше в Україні побудована математична модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу.

Практичне значення отриманих результатів

Впроваджено в практику застосування науково обґрунтованих параметрів вибору технік онкопластичної операції в залежності від розташування, розміру та типу пухлини, від розміру молочної залози та від віку пацієнтки.

Розширено показання для органозберігаючих операцій при розташуванні пухлини у верхньо-внутрішньому та центральному квадрантах нептозованої молочної залози на основі доповнених модифікацій перфорантного клаптя бічної грудної стінки.

Впроваджено в практику програма раннього виявлення та корекції лімфостазу верхньої кінцівки на основі отриманих результатів динаміки його розвитку у пацієнток після хірургічного лікування раку молочної залози.

Розроблено і впроваджено в практику математичну модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу з урахуванням індексу маси тіла та кількості видалених лімфатичних вузлів.

Особистий внесок дисертанта.

Наукова робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Оптимізування методів діагностики та лікування онкологічних хвороб органів грудної порожнини та молочної залози в Україні» (номер держреєстрації – 0120U100871), у якій аспірант є співвиконавцем. Вибір напрямку та дизайну досліджень, пошук та аналіз літератури, формування ілюстрацій та збір фотоматеріалу належить автору. Формування структури дисертації та вибір теми належить науковому керівнику професору Чешуку Валеріє Євгеновичу. Формування бази даних досліджуваних пацієнтів, концепту класифікацій та модифікацій застосування LICAP клаптів, а також проведення хірургічного лікування пацієнтів мамологічного центру лікарні LISOD до 2018 року належить лікарю Жигуліну Андрію Валентиновичу. Автор роботи провів етапи ретроспективного аналізу пролікованих пацієнтів, а також набір у проспективне дослідження, подальший статистичний аналіз даних а також приймав участь як співавтор у написанні наукових статей, за результатами отриманих результатів у даній роботі. Проспективне дослідження факторів ризику розвитку лімфостазу асоційованого з лікуванням раку молочної залози та розробка математичної моделі аналізу ризиків належить автору роботи.

Апробація результатів дисертації

1. «XIV з'їзд онкологів та радіологів України» секція патології молочної залози з темою «Центральні лампектомії – безпека та технічні аспекти» - 2021р. Київ;
2. «3rd international congress of the Central-Eastern European Consortium of the Breast cancer surgery» - 2021 р. Київ;
3. Oncohub 4.0 – Молекулярні зустрічі – Сучасні положення онкопластичної хірургії молочної залози 2023. Київ.

Наукові публікації

1. Zhygulin A, Fedosov A, Palytsia V, Vinnytska D, Nedielshev V, Uspenskyi M, Rybak N. Advanced Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Single Institution Experience with 823 Patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2021 Mar-Apr;116(2 Suppl):59-72. PMID: 33963695
2. Zhygulin A, Fedosov A, Palytsia V. Invisible Surgery Concept and Scenario Strategy: How to Get the Best Aesthetic Results in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Dec 1;148(6):1209-1213. doi: 10.1097/PRS.00000000000008518. PMID: 34847109.
3. Zhygulin A, Fedosov A, Palytsia V. Modifications of the LICAP/LTAP Flap Technique in Partial Breast Reconstruction for Difficult Tumor Locations. *Plast Reconstr Surg*. 2022 Dec 1;150(6):1219-1222. doi: 10.1097/PRS.00000000000009697. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36103658.
4. Ryspayeva D, Halytskiy V, Kobylak N, Dosenko I, Fedosov A, Inomistova M, Drevytska T, Gurianov V, Sulaieva O. Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: do microRNAs matter? *Discov Oncol*. 2022 Jun 7;13(1):43. doi: 10.1007/s12672-022-00507-z. PMID: 35668332; PMCID: PMC9170858.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОЛОЖЕННЯ ОНКОПЛАСТИЧНОЇ ХІРУРГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1. Класифікації онкопластичних втручань.

В даний час існує дві системи класифікацій ООЗ операцій, які активно використовуються на практиці – Дворівнева класифікація за Krishna B. Clough та класифікація онкологічних онкопластичних та відстрокованих реконструктивних втручань на основі їх складностей за Jürgen Hoffmann.

В 2010 році командою хірургічного відділення Krishna B. Clough, MD у The Paris Breast Center (L'Institut du Sein) опублікована робота в Annal of Surgical Oncology [10], де була представлена розширена класифікація онкопластичних втручань.

Показання були розділені на ряд критеріїв: щільність тканини МЗ, розташування пухлини та об'єм видаленого макропрепарату.

Щільність тканини МЗ визначалась на передопераційному етапі шляхом клінічного обстеження та оцінкою результатів маммографічного обстеження.

Згідно п'ятої редакції стандартизованої шкали оцінки результатів маммографії за ступенем ризику наявності злоякісних новоутворень BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System), структура МЗ розділена на 4 типи [11]:

A — МЗ повністю жирової щільності;

B — окремі ділянки фіброзно-залозистої щільності;

C — молочні залози неоднорідної щільності, окремі ділянки достатньо щільні і можуть погіршувати діагностичну точність;

D — дуже щільна тканина МЗ. Низька чутливість маммографічного дослідження.

Параметр щільності МЗ впливає на вибір техніки для відновлення форми залози та закриття дефекту. Більш щільна тканина дозволяла використовувати складні технічні прийоми перерозподілу власного об'єму залози з мінімальним ризиком післяопераційних ішемічних ускладнень. А-тип МЗ має тенденцію до розвитку таких ускладнень як жировий некроз, тому пріоритетом вибору стають менш травматичні пластичні прийоми зі збереженням локального кровопостачання.

Розташування пухлини є ключовим фактором на етапі передопераційного планування техніки відновлення форми залози. Формування атласу квадрантів МЗ та методу реконструкції в залежності від локалізації пухлини створює показання для застосування кожного окремого хірургічного втручання, що у свою чергу зменшує відсоток такого ускладнення як деформація контурів грудей.

Об'єм видаленої тканини один із головних критеріїв для вибору пластичної операції. В залежності від співвідношення розміру пухлини та морфологічних особливостей ураженої МЗ залози оцінюється величина деформації природньої форми органу.

Так, N. W. Bulstrode and S. Shrotria з відділення грудної хірургії в Ashford Hospital, Ashford, UK описали у своєму дослідженні, що видалення менше ніж 20% тканини МЗ дозволяє одномоментно відновити попередню форму шляхом ПРО без використання складних технічних прийомів [12]. У роботі було відмічено важливість систематичної передопераційної оцінки співвідношення розміру пухлини до розміру іпсилатеральної МЗ.

Огляд літератури щодо безпеки онкопластичної хірургії МЗ демонструє можливість адекватного відновлення естетично-задовільної форми залози при об'ємі видаленої тканини в діапазоні від 200 до 1000 мг із дотриманням принципів радикального видалення пухлини [13].

Описані вище критерії лягли в основу Дворівневої класифікації (Bi-level classification by Krishna B. Clough).

Техніка реконструкції 1 рівня (Level 1 technique) включає наступні показання:

- Максимальний об'єм остаточного макропрепарату не перевищує 20% від загального об'єму МЗ;
- Відновлення форми МЗ не вимагає додаткового видалення шкіри, розширеної мобілізації власних тканин, ремоделювання форми прийомами вертикальної мастопексії або терапевтичної мамопластики доступом за Вайсом, та застосування регіональних та вільних клапотів для компенсації об'єму.
- Щільність тканини за шкалою BI-RADS – C,D.

Техніка реконструкції 2 рівня (Level 2 technique) включає наступні показання:

- Об'єм остаточного макропрепарату межує в діапазоні 20-50% від загального об'єму МЗ;
- Відновлення форми МЗ вимагає додаткової резекції шкіри та паренхіми тканини. Ремоделювання форми залози досягається прийомами вертикальної мастопексії та техніки терапевтичної мамопластики.
- В більшості випадках виконується симетризуюча вертикальна або редуційна пластика контрлатеральної МЗ.
- У випадках дефіциту власних тканин залози, застосовується реконструкція регіональними клапотами бічної грудної стінки, передньої черевної стінки, торако-дорзальним клаптем, або вільними клаптями із використанням техніки реваскуляризації.
- Щільність тканини за шкалою BI-RADS – A-D.

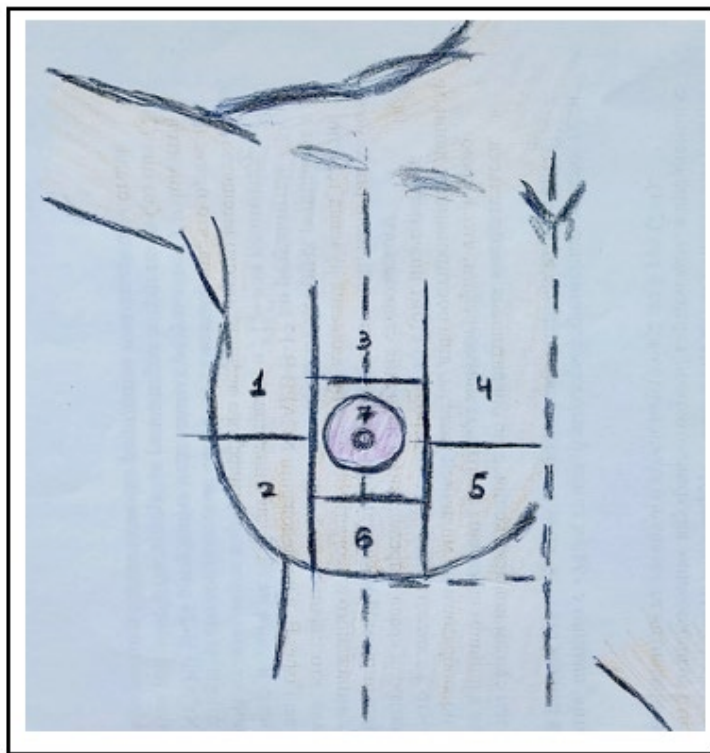


Рисунок 1. Розподіл залози на квадранти відповідно до класифікації Krishna B. Clough

У своїй класифікації Krishna B. Clough описує будову МЗ за квадрантами, що дещо відрізняється від стандартизованої анатомії залози з погляду Міжнародної Класифікації Хвороб 10 видання. Так, на відміну від розділу залози на 5 квадрантів (верхньо-латеральний, нижньо-латеральний, верхньо-медіальний, нижньо-медіальний, центральний) за МКБ-10, команда К.Clough виділяє 7 квадрантів (див рис.2). В залежності від локалізації пухлини, на вибір хірургу пропонується різноманітні модифікації редукційних мамопластик з вибором відповідної дермо-гландулярної ніжки для репозиції САК.

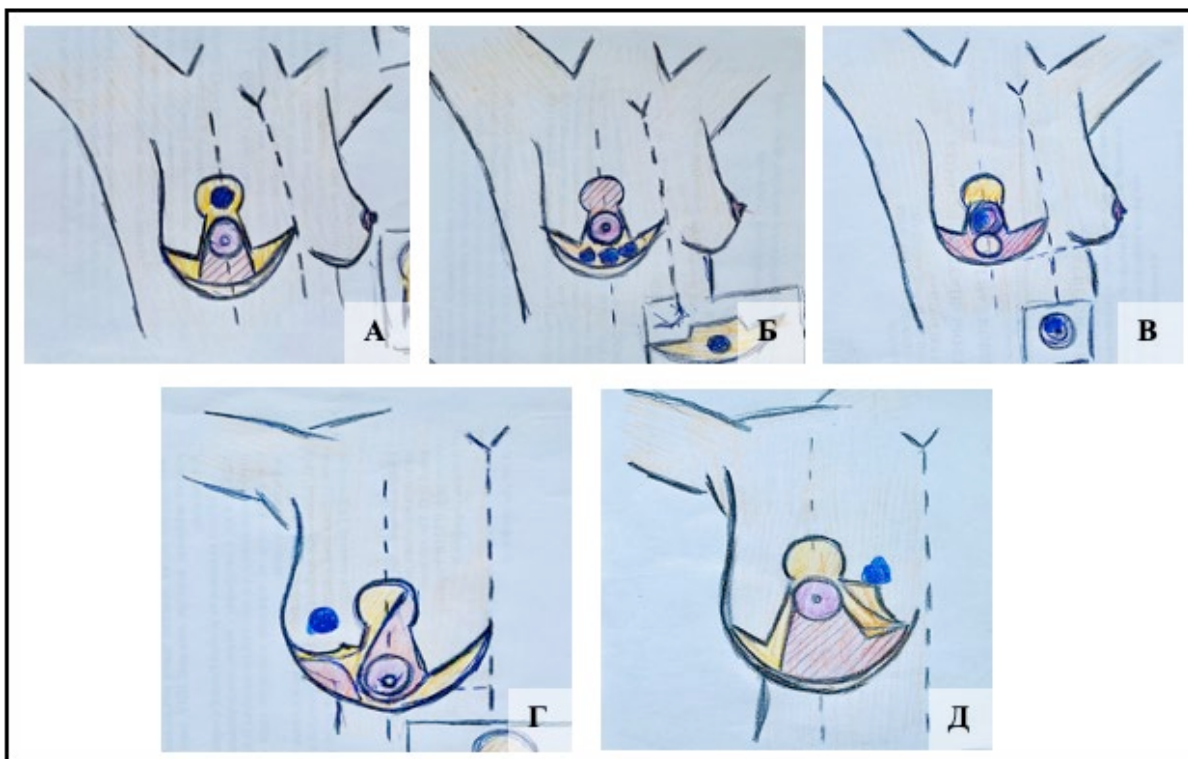


Рисунок 2. Різновиди терапевтичних мамопластик з доступом по Вайсу, адаптованих до локалізації пухлини: А. Пластика дефекту верхнього квадранту нижнім дермогландулярним клаптем; Б. Пластика дефекту нижніх квадрантів верхнім дермо-гландулярним клаптем; В. Пластика центрального дефекта нижнім дермо-гландулярним клаптем із шкірним острівцем; Г. Пластика верхньо-латерального дефекта технікою за Рібейро (САК на верхньо-медіальній дермо-гландулярній ніжці); Д. Пластика дефекту верхньо-медіального дефекту нижнім дермо-гландулярним клаптем

У 2009 році в журналі «BMC Cancer» було опубліковано результат роботи Jürgen Hoffmann et al. відділу акушерства та гінекології університету в Тюбінгені, Німеччина [45]. Було сформовано класифікацію онкологічних, онкопластичних та реконструктивних відстрокованих втручань на МЗ на основі їх складності. Передумовою для ідеї систематизації оперативних онкопластичних втручань стали дефіцит доказової бази в галузі хірургічного лікування карциноми МЗ. В кінці XX на початку XXI століть число фундаментальних досліджень системного лікування давало чіткі доказові відповіді в перевазі комбінацій та етапів застосування хіміотерапії

для різних біологічних типів неметастатичної карциноми МЗ [15-18]. Дослідження в сфері променевої терапії обмежувались дослідженням віддалених онкологічних результатів у групах радикально-прооперованих пацієнтів в одному режимі опромінення [19]. Хоча в сучасному науковому просторі і з'являються роботи, які ґрунтуються на вдосконаленні протоколів променевої терапії в залежності від розвитку ООЗ хірургії, але їх все ж таки недостатньо [20,21]. На думку автора класифікації, саме відсутність стандартизованої систематизації онкопластичних оперативних втручань створювала перешкоди для проведення досліджень щодо безпеки та якості життя пацієнтів.

1.2. Історія застосування перфорантних клаптів бічної грудної стінки

Використання міжреберного перфорантного клаптя для пластики дефектів тіла розпочалося з детального опису анатомії перфорантних гілок міжреберних артерій Esser J. [23]. У своїй роботі автор описав місця виходу шкірних та шкірно-м'язових артерій, які забезпечували кровопостачання потенційно донорських ділянок. Пізніше, було детально сформована теорія дерматомів, у якій були виведені закономірності формування анатомічних зон тіла, м'які тканини та васкулярно-нервові компоненти, які в ембріогенезі були сформовані із відповідних сегментів – сомітів. Така особливість формування тканин допомагає виділити структурну донорську одиницю – шкірно-жирово-фасціальний клапоть із надійною системою кровопостачання та іннервації. Так, опираючись на теоретичні знання ембріології та дослідження на лабораторних свинях, група дослідників запропонували використовувати вільні ШЖК, що отримували кровопостачання шкірними перфорантними гілками III-X міжребрових артерій, для закриття дефектів дна ротової

порожнини, верхніх кінцівок та грудної стінки [24]. Клінічного значення набули результати роботи, в якій використовували міжреберні ШЖК для закриття дефектів сакральної ділянки із джерелом іннервації передньою шкірною гілкою черевної стінки [25]. До початку ХХІ століття використання перфорантних ШЖК розповсюджувалось на галузі комбустіології та відновленні шкірних покривів кінцівок.

Перше використання регіонарних ПК БГС для закриття дефектів МЗ описав Moustapha Hamdi [26]. Поширення популярності використання основ ООЗ хірургії, надихали на пошук шляхів реконструкції форми МЗ власними тканинами при видаленні значного об'єму тканини під час онкологічного етапу операції з приводу карциноми. В технічному плані методика представляла собою виділення ділянки ШЖК з аксіальним типом живлення міжреберним перфорантом без адаптації дизайну клаптя до природніх контурів МЗ. Модифікація даного методу була представлена Farid Meybodi et al. у 2019 році [27]. Дизайн клаптя був адаптований до природніх контурів МЗ, що дозволяло сховати післяопераційний рубець в нижньо-латеральному контурі залози. Даний хірургічний прийом дозволяє компенсувати дефекти зовнішніх квадрантів залози із мінімальною кількістю післяопераційних ускладнень [28].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Методологія дослідження

Робота присвячена дослідженню ряду факторів: безпеки онкопластичних втручань та факторів післяопераційної реабілітації пацієнтів із РМЗ, яким було проведено онкопластичне втручання з використанням ПК БГС.

Онкопластична хірургія базується на завданні повного видалення пухлини згідно рекомендацій щодо чистоти країв резекції, та на принципах пластичної хірургії, таких як використання контурних доступів, технічних прийомів ремоделювання та симетризації форми ураженої та контрлатеральної молочної залози.

Невід'ємною частиною хірургічного етапу лікування є втручання на лімфатичних вузлах, що провокує можливий розвиток хронічного лімфостазу різного ступеня.

Техніка заміщення дефекту грудей з використанням ПК БГС не являється новаторською, проте в сучасній літературі не має достатньо досліджень по віддаленим результатам реабілітації.

Нами було проведено наступні дослідження.

Дослідження 1 (Розділ 4): Визначення залежності методу реконструкції молочної залози за допомогою регіональних перфорантних клаптів грудної стінки в залежності від анатомічних особливостей пацієнта та морфологічних особливостей пухлини.

Проведено ретроспективний огляд пацієнтів, які перенесли органозберігаючу операцію з приводу раку молочної залози в одноцентрових умовах.

Усі пацієнти мали ряд обстежень: клінічний огляд з оцінкою анамнезу медичним онкологом під час першого візиту та визначення стадії згідно з рекомендаціями NCCN за даними ПГЗ та ІГХ дослідження, а також інструментальних методів дослідження – комп'ютерної томографії органів грудної, черевної порожнини та малого тазу, мамографії та УЗД аксиллярної ділянки. Пацієнти з тричі-негативним РМЗ, з сімейним анамнезом та пацієнти молодше 45 років, також досліджували мутації генів BRCA 1/2. Після повного первинного огляду, подальшу тактику лікування визначав міждисциплінарний консилиум, що складається з медичних онкологів, радіаційних онкологів, хірургів та патологоанатома. Пацієнтки були поінформовані про різні варіанти операцій відповідно до розташування та розміру пухлини та анатомії пацієнта. Якщо пацієнту було необхідне неоад'ювантне лікування, початковий статус, розмір і положення пухлини фіксувався хірургом до початку лікування, а також обговорювався варіант маркування пухлинної тканини. Після неоад'ювантної терапії перед операцією всім пацієнткам була проведена МРТ МЗ для оцінки залишкової пухлини з метою прийняття остаточного рішення щодо хірургічної техніки. У випадках з повною клінічною відповіддю локалізацію локалізації пухлини проводили в день операції.

Критерії включення: пацієнти з інвазивною карциномою МЗ без віддалених метастазів, з або без неоад'ювантної системної терапії, яким технічно можливе проведення органозберігаючої онкопластичної операції - T1a-3N0-2 M0; вік від 18 до 80+ років; ; загальний статус хворого за шкалою ECOG 0-2 бал.

Нами була запропонована модифікована класифікація онкопластичних втручань при видаленні пухлин МЗ. Ми використовували дві групи технічних прийомів – ПРО (volume displacement) та ПМО (volume replacement). До технік перерозподілу відносились 2 підгрупи: 1) Level 1 (Level) техніка (прості

видалення із контурним доступом) та Ротаційні дермо-глангулярні (РДГ) клапті (техніка мобілізації шкіри та паренхіми і подальшим перерозподілом власних тканин залози для заміщення дефекту шляхом ротації); 2) Редукційна мамопластика (РМ) із використанням різних варіацій ДГК, модифікації вертикальних мастопексій. Методи переміщення об'єму включали наступні технічні прийоми: перфорантні клапті бічної грудної стінки (LICAP, LTAP, AICAP) – ПК БГС, регіональні клапті на широкій основі (торакодорзальний клаполь) - ШРК.

Дослідження вибору техніки реконструкції проводилось в порівнянні серед груп пацієнтів в залежності від типу операції. Класифікація технік проводилась за такою, яка вказана вище. Розподіл пацієнтів мав наступну структуру: прості переміщення $n=203$, дермо-глангулярні клапті $n=61$, редукційні мамопластики $n=385$, ротаційний клаполь на широкій основі $n=84$, перфорантні клапті бічної грудної стінки $n=66$. Загальна кількість проаналізованих пацієнтів склала 799.

Параметри, згідно яких проводився аналіз вибору техніки операції, були наступними:

- Вік пацієнтів;
- Розмір грудей;
- Локалізація пухлини;
- Середній розмір пухлини
- Маса видаленого препарату;
- Стадія захворювання;
- Мультифокальність та мультицентричність;
- Необхідність проведення аксилярної лімфаденектомії;
- Неоад'ювантна хіміотерапія;

Статистичний аналіз специфіки досліджуваних груп пацієнтів за їхніми медичними характеристиками і віком здійснювався у два етапи:

Спочатку був розрахований статистичний показник p -value, який використовувався для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними групами і їхніми характеристиками. Основною метою застосування даного показника є виявлення серед досліджуваних характеристик тих, за якими спостерігаються статистично значущі відмінності між групами:

Для номінальних характеристик (всіх крім віку, розміру пухлини, маси видаленого препарату) показник p -value розраховувався за критерієм χ^2 квадрат Пірсона. Для метричних характеристик (вік, розмір пухлини і маса видаленого препарату) показник p -value розраховувався за непараметричним критерієм Крускала-Уоллеса, оскільки за цими характеристиками не спостерігався нормальний розподіл в групах (за критерієм Колмогорова-Смірнова).

За тими характеристиками, за якими спостерігалися статистично значущі відмінності між групами в цілому, був зроблений подальший статистичний аналіз для виявлення того, які саме з досліджуваних груп мають статистично значущі відмінності порівняно з розподілом даних у загальній вибірці:

Для виявлення груп, які мають статистично значущі відмінності за номінальними характеристиками (всіма крім віку, розміру пухлини, маси видаленого препарату) використовувався метод «аналізу стандартизованих залишків». Для виявлення груп, які мають статистично значущі відмінності за метричними характеристиками (вік, розмір пухлини і маса видаленого препарату) було зроблене парне порівняння досліджуваних груп за критерієм Манна-Уїтні.

За тими характеристиками, за якими спостерігалися статистично значущі відмінності між групами в цілому, був зроблений подальший статистичний аналіз для виявлення того, які саме з досліджуваних груп мають статистично значущі відмінності порівняно з розподілом даних у загальній вибірці:

Для виявлення груп, які мають статистично значущі відмінності за номінальними характеристиками (всіма крім віку, розміру пухлини, маси видаленого препарату) використовувався метод «аналізу стандартизованих залишків». Для виявлення груп, які мають статистично значущі відмінності за метричними характеристиками (вік, розмір пухлини і маса видаленого препарату) було зроблене парне порівняння досліджуваних груп за критерієм Манна-Уїтні.

Дослідження 2 (Розділ 5): Дослідження безпеки онкопластичних втручань
На базі Центру сучасної мамології лікарні ізраїльської онкології «LISOD» проведено ретроспективний аналіз безпеки онкопластичних органозберігаючих операцій. Оцінювалась частота та структура несприятливих онкологічних подій, тобто кількість локальних та системних рецидивів, безрецидивне та загальне виживання, та кількість ранніх хірургічних ускладнень у представлених групах онкопластичних операцій та їх вплив на відтермінування наступних етапів ад'ювантної терапії.

Всі пацієнтки проходили первинне обстеження, в т.ч. з гістологічним та іммуногістохімічним дослідженням пухлини, згідно міжнародних та національних стандартів (9,10,11). Тактика та програма лікування, з урахуванням всіх онкологічних, технічних та анатомічних особливостей пацієнтки, а також з урахуванням її якості життя та побажань, формувалась

для кожної хворої на регулярному мультидисциплінарному консилиумі в складі клінічного онколога, хірурга-мамолога, радіаційного онколога, радіолога, патолога, медичного психолога. Пацієнтки до 45 років та з три-негативними пухлинами обстежувались на наявність мутацій генів BRCA 1/2.

Для визначення безпеки онкопластичних органозберігаючих втручань, були обрані наступні критерії: рівні виживання без місцевого та системного рецидиву, рівень загального виживання та кількість хірургічних ускладнень. Рівень виживання розраховувався шляхом побудови кривих Каплана-Майєра. При побудові кривих виключались пацієнти, які вибули зі спостереження після 12 місяців з моменту завершення основного етапу лікування (ад'ювантна хіміотерапія або променева терапія). Також ми визначали рівень хірургічних ускладнень, як фактор який мів вплинути на відтермінування строків проведення наступних етапів онкологічного лікування. Рівні хірургічних ускладнень порівнювались у відношенні до всіх пацієнтів.

Дослідження 3 (Розділ 6): Визначення факторів розвитку лімфостазу асоційованого з лікуванням раку молочної залози (ЛАЛ РМЗ).

Нами були сформовані дві групи пацієнтів. До контрольної групи увійшли пацієнти, яким була проведена ООЗ операція з відновленням форми грудей методом ПРО: однобічна редукційна мамопластика. Групу дослідження склали пацієнти, яким відновлення форми залози було виконано методом ПМО, а точніше реконструкція за допомогою перфорантного клаптя. Кількість пацієнтів у групах контролю та дослідження склали n=62 та n=64 відповідно. Критерії включення: пацієнти з інвазивною карциномою МЗ без віддалених метастазів, з або без неoad'ювантної системної терапії, яким технічно можливе проведення органозберігаючої онкопластичної операції - T1a-3N0-2 M0; загальний статус хворого за шкалою ECOG 0-2 бал.

Критерії виключення:

1. Пацієнти із симетризуючою операцією на протилежній залозі.
2. Пацієнтки із системною прогресією захворювання протягом періоду дослідження.
3. Пацієнтки, що отримати травму іпсилатеральної верхньої кінцівки та потребували спеціальних методів лікування у період дослідження.
4. Пацієнтки, що мають хронічний запальний процес верхньої кінцівки.
5. Інші патологічні стани, що викликають набряк верхньої кінцівки.

Оцінка наявності лімфостазу здійснювалась на основі порівняння замірів діаметру верхніх кінцівок в шести точках. Заміри здійснювались у верхній (№1) та нижній третинах плеча (№2), верхній (№3), середній третинах передпліччя (№4), у зап'ястку (№5) та у обхваті кисті (№6) через рік після оперативного втручання.

Вивчення впливу техніки операції на розвиток хронічного набряку верхньої кінцівки проводилось методом логістичної регресії разом із наступними параметрами: ІМТ, неoad'ювантна хіміотерапія, кількість видалених та кількість уражених лімфатичних вузлів, опромінення зони регіонального лімфовідтоку.

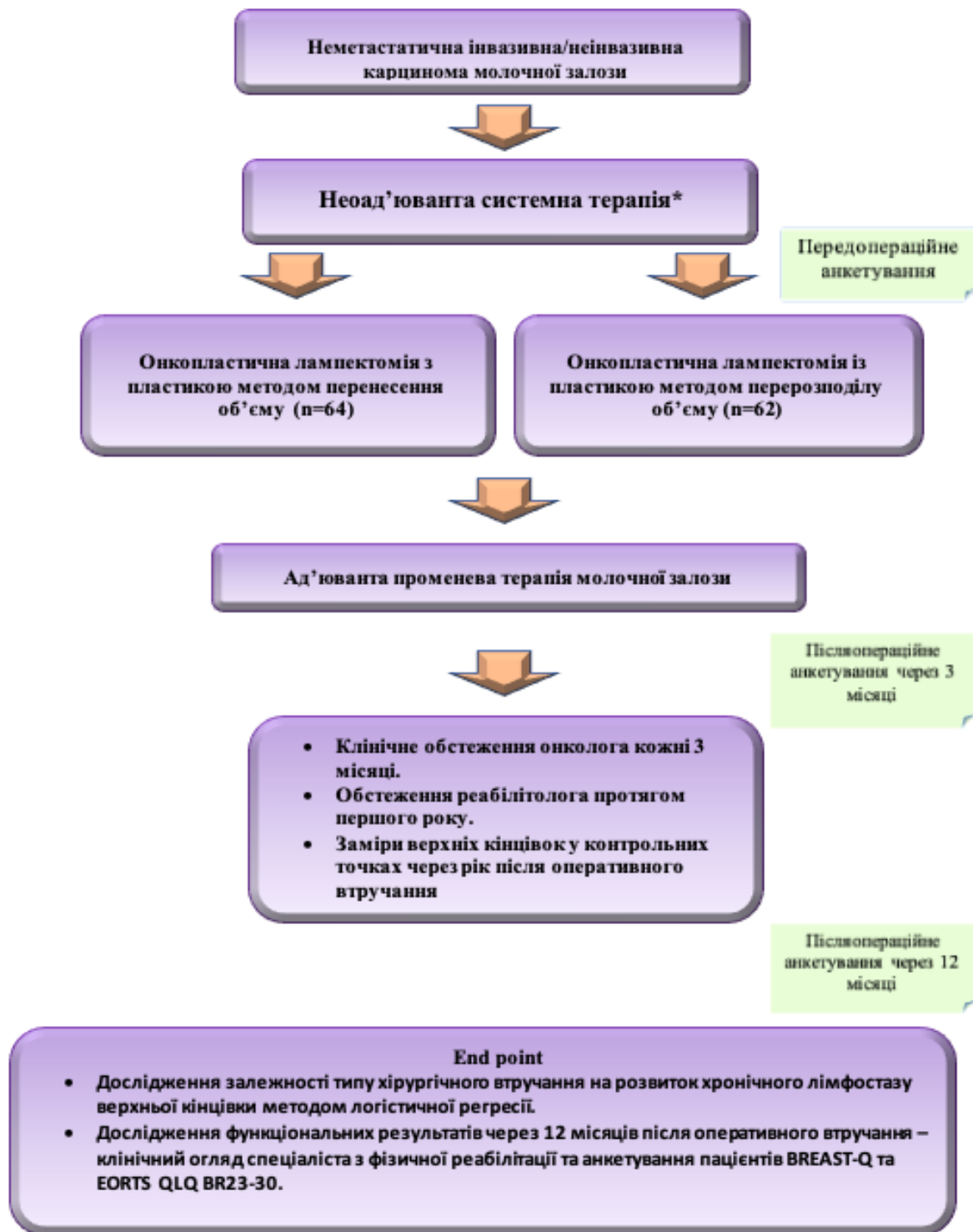


Рисунок 3. Дизайн дослідження №3.

2.2. Методи дослідження

1. Ультразвукова ехолокація тканини молочної залози та аксилярних лімфатичних вузлів з використанням УЗ-апарату LogiqP9 GE Healthcare та лінійним датчиком з частотою 3-12 МГц. Інтраопераційне використання портативного УЗ-доплера Minidrop ES-100VX, виробництва Hadeco Inc з метою ідентифікації перфорантних судин.
2. Рентгенологічний – комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, черевної порожнини та малого тазу з контрастуванням на 64-зрізовому сканері Brilliance CT, Philips.
Мамографічне дослідження тканини молочної залози з використанням мамографа Giotto Class з функцією томосинтезу.
3. Радіоізотопний – лімфосцинтиграфія з використання радіоізотопів Tc99m, Гамма-камери VariCam виробництва Elscint, інтраопераційна ідентифікація сторожового аксилярного лімфатичного вузла гамма-детектор - Navigator GPS System, виробництва RMD Instruments.
4. Флоурографічний (уточнити термін) – інтраопераційне використання індоціаніну зеленого для лімфодіагностики та визначення перфузії донорських клаптів з використання системи візуалізації IC-Flow® Imaging System, виробництва Diagnostic Green GmbH.
5. Патоморфологічний – патогістологічне дослідження тканини залози на момент первинної діагностики та післяопераційне дослідження видаленого препарату в референтній лабораторії м.Франкфурт, Німеччина (Gemeinschaftspraxis Pathologie Frankfurt, F.R.G.).
6. Медико-статистичний: статистичну обробку буде проведено за програмами MedStat та EZR на персональному комп'ютері.

2.3. Етичні аспекти дослідження

А) Соціально-медична значущість дослідження для суспільства та медичної науки

Карцинома молочної залози наразі є безумовним лідером за розповсюдженістю і динамікою зростання чисельності хворих серед онкологічних захворювань у жінок всього світу, і Україна наслідує цей тренд. Жінкам з діагнозом рак молочної залози і в період лікування і в період ремісії доводиться долати багато труднощів, які погіршують якість їхнього життя. Однією з таких проблем є видалення чи погіршення зовнішнього вигляду молочної залози після оперативного втручання. Це може стати причиною виникнення серйозних комплексів у жінок щодо своєї повноцінності і привабливості. Оскільки груди є, з одного боку частиною тілесної структури людини, а, з іншого - соціально маркованою гендерною ознакою, виникає цінність вивчення індивідуального підбору техніки відновлення форми молочної залози прийомами сучасного напрямку онкопластичної хірургії.

Для того, щоб максимально усунути психологічні проблеми, які виникають у пацієнток після хірургічного втручання, використовуються технології пластичної хірургії. Вони мають на меті максимально зберегти зовнішній вигляд оперованої молочної залози (реконструкція, органозберігаюча операція) а в деяких випадках навіть покращити його (органозберігаюча операція з симетризацією).

Поширення практики пластичної хірургії грудей ставить питання щодо виміру ефективності цієї діяльності, тобто, яким чином впливають різні види операцій на молочної залозі на якість життя пацієнток. Це питання вивчалось численними дослідниками світу, але результати, які б давали остаточну

відповідь на нього і які могли бути екстрапольовані на загальну сукупність жінок з карциномою, не були отримані, навіть, не зважаючи на те, що для дослідження цієї задачі використовувалися уніфіковані для різних країн опитувальники – EORTC і BREAST-Q. В Україні це питання до теперішнього часу взагалі не розглядалося, і дана робота є підґрунтям для початку подібного дослідження.

Б) Можливі додаткові ризики та ймовірна користь для учасників дослідження

Враховуючи, що в основі дослідження лежить хірургічне втручання з приводу злоякісного захворювання на м'яких тканинах під комбінованим ендотрахеальним наркозом, пацієнт отримує інформацію про розвиток наступних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді (30 днів з моменту оперативного втручання):

- кровотеча в зоні операції з утворенням гематоми рани (4.3%)
- запалення або нагноєння в ділянці післяопераційної рани (1.3%);
- скупчення раньової рідини в ділянці післяопераційної рани (15.8 - 26.2%);
- крайовий або частковий чи тотальний некроз шкіри чи паренхіми залози в ділянці операційної рани (1.1 -10.4%);
- післяопераційний лімфостаз верхньої кінцівки - при повному видаленні лімфатичних вузлів (30-35%);
- парестезії, хронічний біль в зоні втручання (15.8 - 50.9%);
- порушення функції верхньої кінцівки в ділянці плечового суглоба;
- ускладнення з боку серцево-судинної системи: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (до 1.3%) з можливою міграцією тромбів і розвитком тромбоемболічних ускладнень (до 0.6%); порушення коронарного (серцевого) і мозкового кровообігу, гостра серцева недостатність, повітряна емболія при проведенні операції на судинах грудної порожнини;

- алергічні реакції з місцевими і загальними проявами різного ступеня тяжкості.

В) Особливості (процедурні, психологічні, фінансові, тощо) оформлення «Поінформованої згоди» під час залучення до дослідження.

Особливістю Поінформованої згоди є залучення пацієнтів до активної участі у дослідженні – активна оцінка клініко-лабораторні показників за амбулаторними картками пацієнта при спостереженнях клінічним онкологом, хірургом-онкологом та фахівцем з фізичної реабілітації. Оцінка якості життя буде здійснюватися шляхом анкетування, оглядом та заміром антропометричних даних пацієнта фахівцем з фізичної реабілітації з метою визначення ступеню розвитку лімфостазу верхньої кінцівки з боку хірургічного втручання на регіональних лімфатичних вузлах.

2.4. Оцінка мінімального об'єму вибірки

Основний поставленим завданням роботи стало встановлення лімфостазу асоційованого з лікуванням раку молочної залози (ЛАЛ РМЗ) у пацієнтів після хірургічного втручання на лімфатичних шляхах. Ми орієнтувалися на результати двох потужних робіт, що вивчали це питання.

Метааналіз Інституту Здоров'я та біомедичних інновацій Квінсленду, у якому були представлені статистичні дані щодо виникнення лімфостазу асоційованого з лікуванням РМЗ (ABCL – associated breast cancer treatment lymphostasis). Серед остаточно утверджених 79 статей питома вага (72 статті) досліджувала факт виникнення лімфостазу та статистичні дані, що підтверджували діагноз та динаміку перебігу захворювання, тоді як в 29 статтях акцент був наведений саме на причини розвитку патологічного стану (36). Загальна оцінка захворюваності пацієнтів на лімфостаз верхньої кінцівки після аксилярної лімфаденектомії склала 16,6% (95% CI 13,6–20,2).

Мультицентрове рандомізоване дослідження підготоване групою IBCSG 23-01 у 2019 році виявило наступні результати. У порівнянні рівнів онкологічних подій та кількості пізніх ускладнень між групами пацієнтів з та без аксилярної лімфодисекції при наявності мікрометастазів у вартових лімфатичних вузлах. При медіані дослідження в 10 років рівень розвитку лімфостазу 1-2 рівня при аксилярній лімфодисекції склав 13,3% (37).

У нашому дослідженні впливу хірургічної техніки заміщення дефекту, контрольна група склала 53 пацієнти із рівнем розвитку лімфостазу 18,9% (95% CI 9,4-30,7)

Кінцевою метою нашого експерименту є підтвердження гіпотези про те, що досліджувана техніка не впливає, або не збільшує рівень розвитку лімфостазу більше ніж на 1%.

Мінімальний об'єм вибірки ми розраховували за наступною формулою:

$$n = \frac{(z \frac{\alpha}{2} + z \frac{\beta}{2})^2 * (p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2))}{(p_1 - p_2)^2}$$

де n - мінімальний об'єм вибірки; α - похибки першого роду; β - похибка другого роду, p_1 - ймовірність ускладнень в групі порівняння; p_2 - ймовірність ускладнень в основній групі (очікувана ймовірність); $z \frac{\alpha}{2}$ у разі похибки першого роду 5 % складає – 1,96); $z \frac{\beta}{2}$ у разі потужності дослідження 80% складає – 0,84, а для потужності в 90% складає 1,28.

Мінімальний об'єм вибірки буде дорівнювати:

$$n = \frac{(1,96 + 0,84)^2 * (0,19(1 - 0,19) + 0,01(1 - 0,01))}{(0,19 - 0,01)^2}$$

$$n = \frac{7,84 * 0,1539}{0,032} = 39,9$$

Тобто мінімальний об'єм вибірки в обох групах повинен скласти 40 пацієнтів для дослідження потужністю 80% та похибкою 5%.

Мінімальний об'єм вибірки буде дорівнювати:

$$n = \frac{(1,96 + 1,28)^2 * (0,19(1 - 0,19) + 0,01(1 - 0,01))}{(0,19 - 0,01)^2}$$

$$n = \frac{10,5 * 0,1539}{0,032} = 50,5$$

Тобто мінімальний об'єм вибірки в обох групах повинен скласти 51 пацієнтів для дослідження потужністю 90% та похибкою 5%.

РОЗДІЛ 3.

Топографічна анатомія та основи планування операцій з використанням перфорантних клаптів.

Використання ПК БГС дозволяє хірургу переміщати ділянку донорської тканини з метою полегшення одномоментної реконструкції форми МЗ за для досягнення оптимального косметичного та функціонального результатів. Локальні клапті дозволяють вирішити питання заміщення дефекту після видалення пухлини МЗ, що у деяких випадках дозволяє уникати технічно складних реконструктивних операцій, і може бути альтернативою реконструкції вільними клаптями з мікросудинним анастомозом.

Фундаментом для успішного використання локальних клаптів є чітке розуміння анатомічних особливостей кровопостачання м'яких тканин передньої черевної, задньо-бокової та передньої грудної стінки (рис.4,5.).

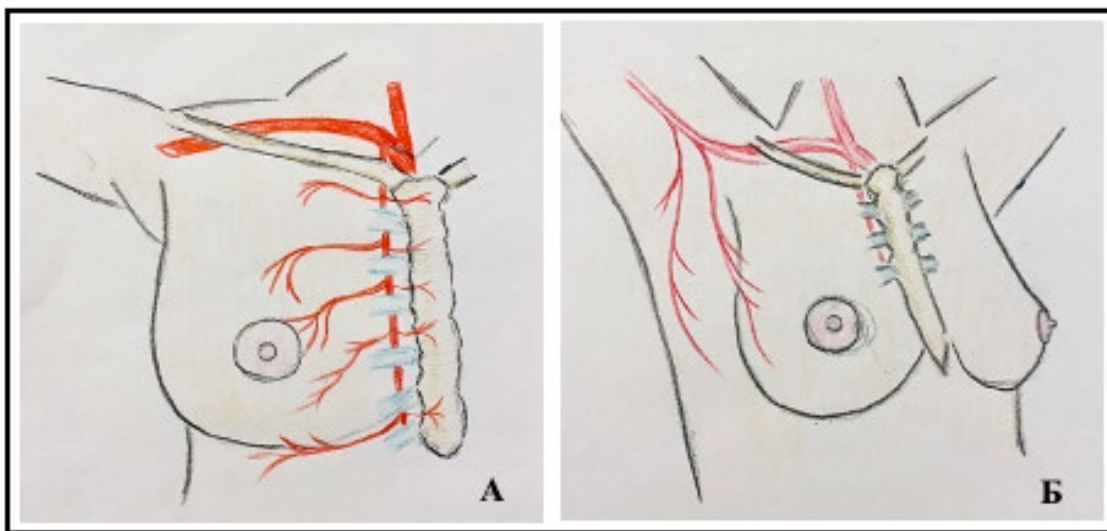


Рисунок 4. Схема кровопостачання молочної залози та м'яких тканин грудної стінки:

А. Басейн внутрішньої грудної артерії; Б. Басейн підключичної артерії.

Саме такий груповий розподіл зумовлює вибором системи кровопостачання в залежності від клінічних показань та визначення хірургічної техніки реконструкції грудей.

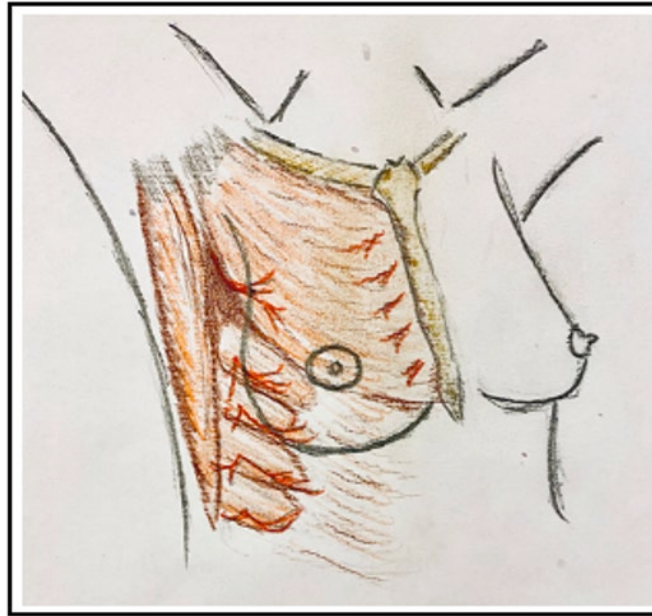


Рисунок 5. Схема зображення точок виходушкірних гілок міжребрових артерій та внутрішньої грудної артерії.

Ірригаційна система кровопостачання поверхневих тканин грудної стінки складається із великої кількості перфорантних гілок міжребрових артерій, внутрішньої грудної артерії, торако-дорзальної та аксилярної артерій, а також із поверхневого субдермального сплетіння капілярів (рис.7). Шкіра, підшкірна клітковина, паренхіма залози та група грудних м'язів отримують кровопостачання саме за допомогою басейну цих артерій.

Система анастомозів між грудним відділом аорти та внутрішньою грудною артерією представлена парами міжребрових артерій, що створює оптимальні умови трансфузії для парієтальних структур грудної стінки (рис 6).

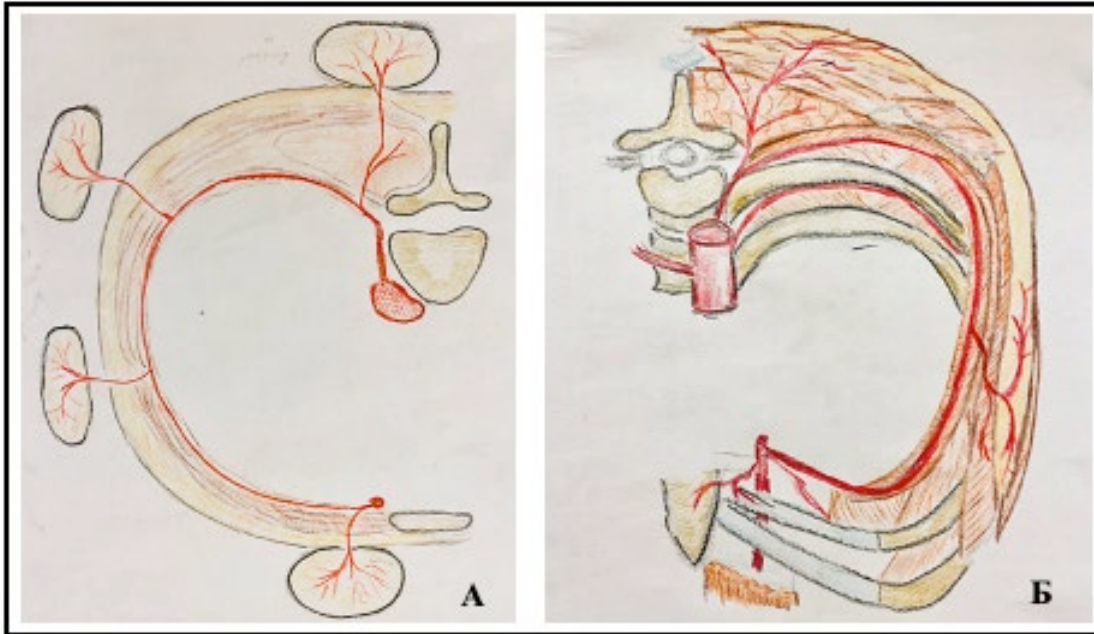


Рисунок 6. Система кровопостачання та дизайну перфорантних міжреберних артеріальних клаптів грудної стінки: А. Топографія перфорантних клаптів та джерела їх кровопостачання; Б. Система артеріальних анастомозів між грудним відділом аорти та внутрішньою грудною артерією.

На своєму шляху, у верхніх відділах міжребрових проміжках, кожна міжреброва артерія віддає перфорантні м'язеві та шкірні гілки, що проходять крізь міжреброві та передні зубчаті м'язи до поверхневих м'яких тканин. Топографічно прийнято розділяти перофранти на групи передніх гілок внутрішньої грудної артерії, або маммарних гілок, та бічних міжребрових гілок. Розташування цих перфорантів має невисокий відсоток варіації, що дозволяє проектувати дизайн різноманітних клаптів.

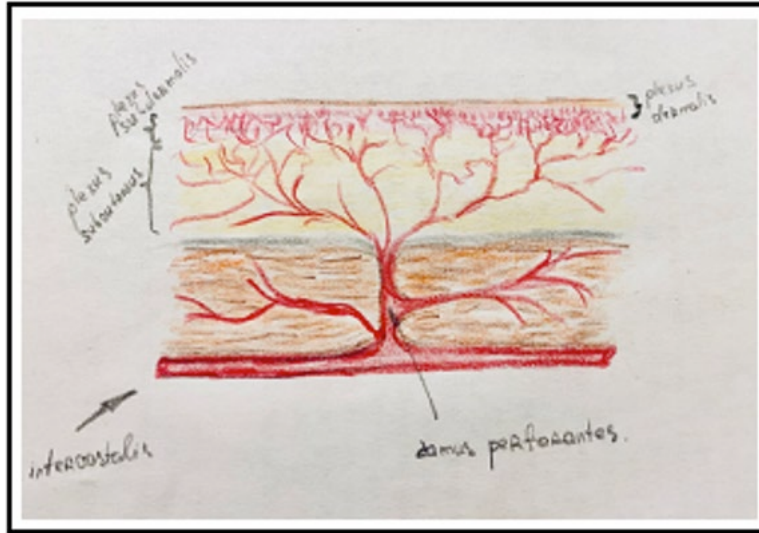


Рисунок 7. Схема субдермального артеріального сплетіння

Судинна сітка перфорантів II-V гілок внутрішньої грудної артерії та торакодорзальної артерії формують підшкірну систему анастомозів, що забезпечує тотальне кровопостачання шкіри та паренхіми верхнього сектору МЗ. Домінантними гілками виступають II і III перфорантні судини внутрішньогрудної артерії. Практичне значення особливості розташування судин дозволяє повністю зберігати шкірний клапоть МЗ для наступних етапів реконструкції форми грудей за допомогою імплантів або власних тканин тіла. Окремо виділяють VI перфорантну гілку внутрішньогрудної артерії. Місце відходження гілки від основного стовбура знаходиться в куті між мечеподібним відростком та ребровою дугою. Ідентифікація та збереження даної гілки має вирішальну роль при використанні торако-епігастральних, торакоабдомінальних та SEAP-клапотів (Superior epigastric arteriae perforator flap) [29].

Основними джерелами кровопостачання м'яких тканин задньо-латеральної поверхні грудної стінки та бічних квадрантів МЗ виступають перфорантні гілки II-VII міжребрових артерій. На відміну від передніх перфорантних гілок,

бічні перфорантні гілки мають більш варіативну анатомію, що потребує додаткових методів інструментальної візуалізації судин на етапі передопераційного планування (рис.5). За даними результатів дослідження, де вивчались анатомічні особливості розташування перфорантних артерій для планування LICAP-клаптів було виявлено, що домінантним джерелом кровопостачання у 25% є перфорант 6-го, а у 25,5% - 7-го міжреберних просторів. Середньою відстанню від переднього краю широкого м'яза спини до місця виходу міжм'язової гілки в даних випадках описувались як 3,5 см та 3,06 см відповідно [26,30].

Найбільша концентрація перфорантних судин виявлена з п'ятого по сьомий міжребрових проміжках (88,4%).

Анатомія артеріального забезпечення м'яких тканин бічної грудної стінки гілками аксилярної артерії досить досконало була описана A.Rowsell et al [31]. Дослідивши варіативну анатомію розгалуження гілок аксилярної артерії на 100 трупах, виявлено, що основним джерелом кровопостачання шкіри та м'язів аксилярної та підлопаткової зон є гілки підлопаткової артерії із наступною частотою виявлення:

- a.circumflexa scapule - 100%;
- a.thoraco-dorsalis - 91% ;
- ramus muscularis до підлопаткового м'язу - 14%
- ramus cutis - 28%
- a. circumflexa humeri posterior - 28%
- a. circumflexa humeri anterior - 4%
- ramus muscularis до великого круглого м'язу - 4%.

Так серед усіх ідентифікованих судин у 81% випадків три артерії мають шкірні гілки – аксилярна, підлопаткова та торако-дорзальна артерії, і це створює сприятливі умови для формування підлопаткових та аксилярних регіональних та вільних клаптів на ніжці [33,34].

На основі варіативної анатомії шкірних гілок торакодорзальних артерії покладено принцип формування LD-клапотів із різним типом збереження м'язових волокон найширшого м'яза спини [34].

Підшкірне поверхнєве сплетіння складається з сітки мікросудин, дифузно-розташованої у дермі грудної стінки, які розподіляють кров із басейну перфорантних гілок внутрішньої грудної та міжребрових артерій (рис.5).

Під час хірургічних маніпуляцій, таких як лінійний пошаровий розтин тканин, субдермальна сплетіння не пошкоджується, тому загальний стан перфузії донорської тканини залежить від стану центрального джерела кровопостачання, тобто перфорантної артерії. Особливої уваги слід приділяти при деєпідермізації клапотів із великою площею шкірної поверхні. Саме пошкодження дермального сплетіння може призвести до різного типу крайових некрозів.

Особливості топографічної анатомії перфорантних судин грудної стінки сформували можливість моделювати та використовувати донорські клапоті для різних клінічних ситуацій.

Таблиця 1. Анатомічні особливості та клінічне значення перфорантних клаптів грудної стінки.

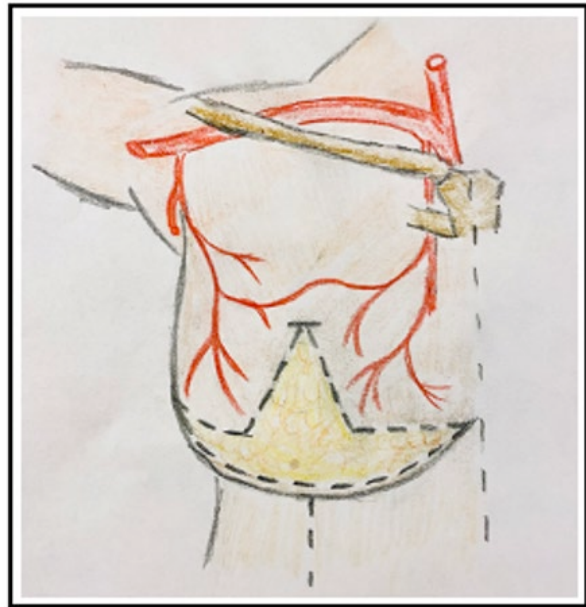
Тип перфорантного клаптя	Джерело кровопостачання	Клінічне застосування
Верхній клапоть	• гілки 2-3-ї перфорантів внутрішньої грудної артерії • шкірні гілки бічної торакальної артерії	• Пластика верхнім клаптем дефекту при видаленні пухлин нижніх квадрантів птозованої залози ; • Шкірнозберігаюча мастектомія з реконструкцією форми залози імплантом або власними тканинами.
Нижній клапоть	• передні міжреброві перфоранти 5-го та 6-го міжребрових проміжків	• Пластика нижнім клаптем дефекту при видаленні пухлин верхніх квадрантів птозованої залози; • Укриття нижнього полюса імплантата при протетичних реконструкціях форми залози.
Ротаційний клапоть на широкій основі	• шкірні гілки торакодорзальної артерії, • бічні міжреброві перфоранти від 3-го до 6-го міжребрових проміжків	• Пластика бічним ротаційним клаптем на нижній основі при видаленні пухлин латеральних квадрантів.
Перфорантні клапті бічної грудної стінки	• шкірні гілки торакодорзальної артерії, • бічні міжреброві перфоранти від 3-го до 6-го міжребрових проміжків	• Пластика перфорантним клаптем дефектів латеральних та центральних квадрантів залози.
Верхній епігастральний перфорантний клапоть	• гілка 6-го перфоранта внутрішньої грудної артерії; • шкірні гілки верхньої епігастральної артерії.	• Пластика після видалення пухлини нижніх квадрантів залози без птозу.

Верхній клапоть

Кровопостачання: гілки 2-3-ї перфорантів внутрішньої грудної артерії, шкірні гілки бічної торакальної артерії (рис.8,9).

Клінічне застосування:

- збереження кровопостачання верхнього клаптя при виконанні підшкірної мастектомії, забезпечить безпечне проведення одномоментної реконструкції форми молочної залози із використанням власних тканин або імплантів.
- Верхній клапоть використовується при онкопластичній техніці закриття дефектів при локалізації пухлини у нижніх квадрантах.



Мал.7. Схема артеріального кровопостачання верхнього клаптя молочної залози

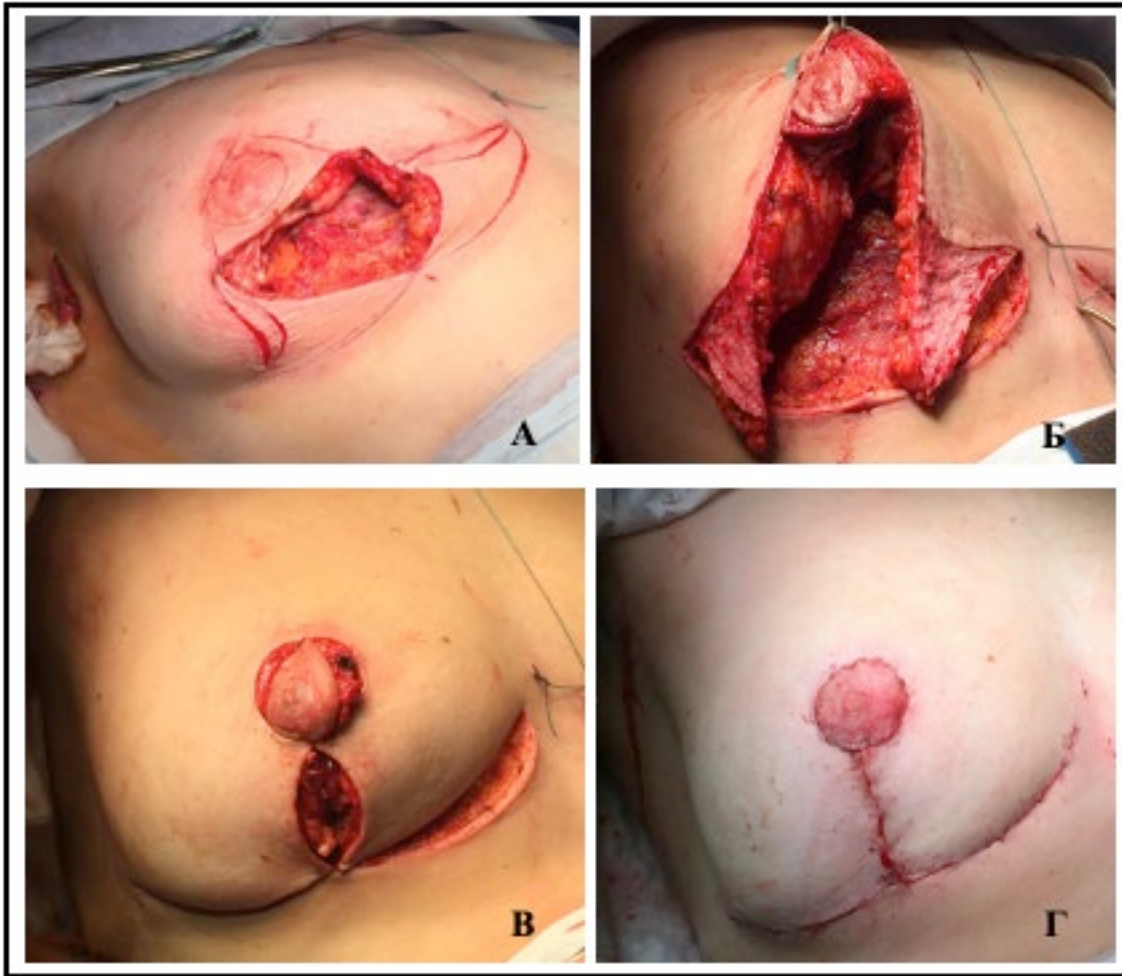


Рисунок 9. Етапи виконання онкопластичної лампектомії з пластикою молочної залози верхнім клаптом: А. Видалення пухлини; Б. Мобілізація верхнього клаптя доступом по Вайсу зі збереженням САК на верхньо-медіальній дермогландулярній ніжці; В. Попереднє формування нового конуса молочної залози у положенні пацієнта сидячи; Г. Вид операційної рани після ушивання країв.

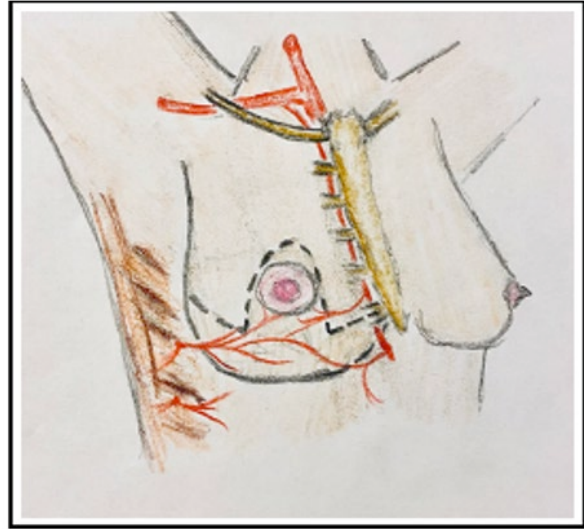
Нижній клапоть

Кровопостачання:

передні міжреброві перфоранти 5 та 6 міжребрових проміжків (рис.10).

Клінічне застосування:

- Нижній деєпідермізований шкірний клапоть застосовується для закриття нижнього полюса протеза при субпекторальному типі реконструкції, або додаткове укриття при преепекторальному типі.
- нижній клапоть використовується при онкопластичній техніці закриття дефектів з використанням модифікованої пластики за Рібейро при локалізації пухлини у верхніх квадрантах.



Мал. 9 Схема артеріального кровопостачання нижнього клаптя молочної залози

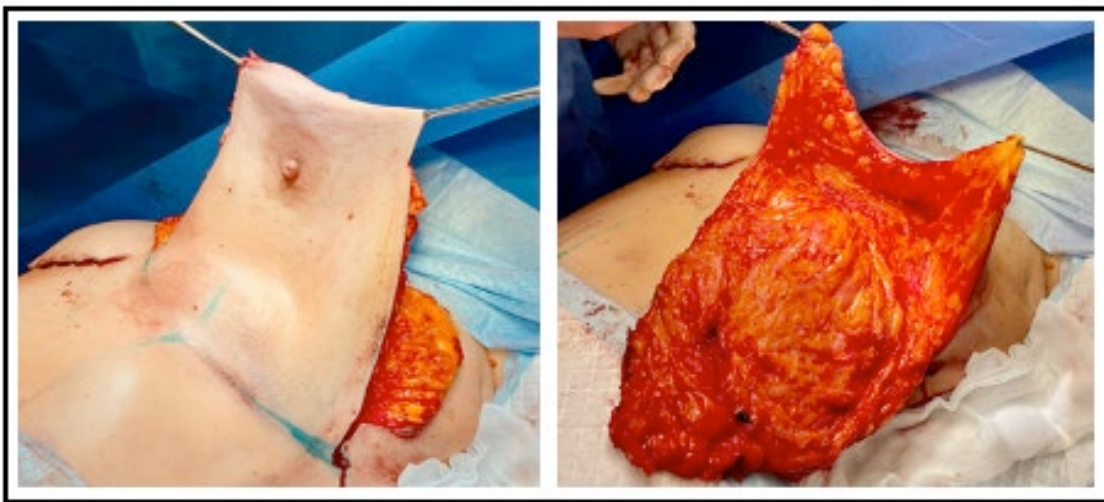


Рисунок 11. Нижній шкірний клапоть після видалення паренхіми.

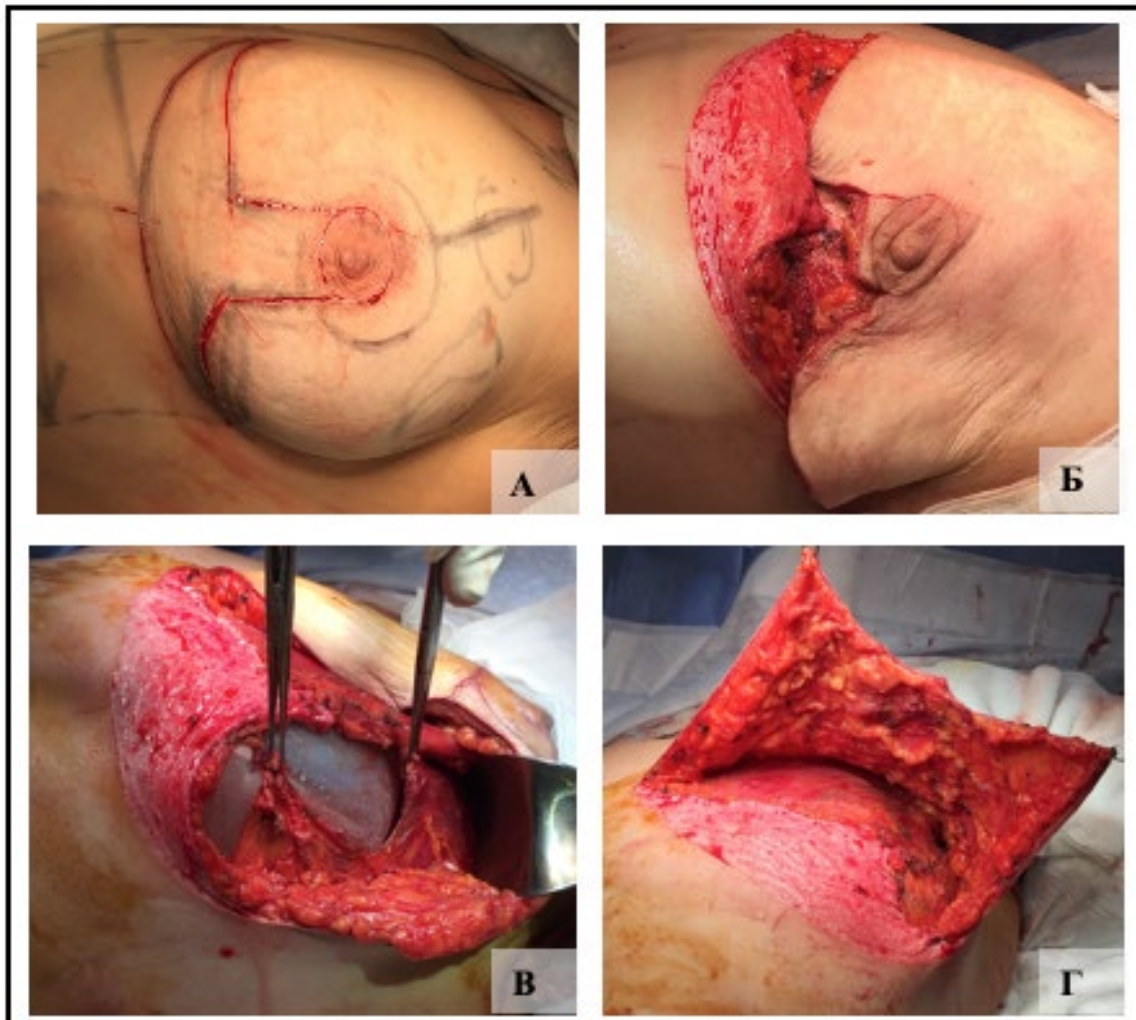


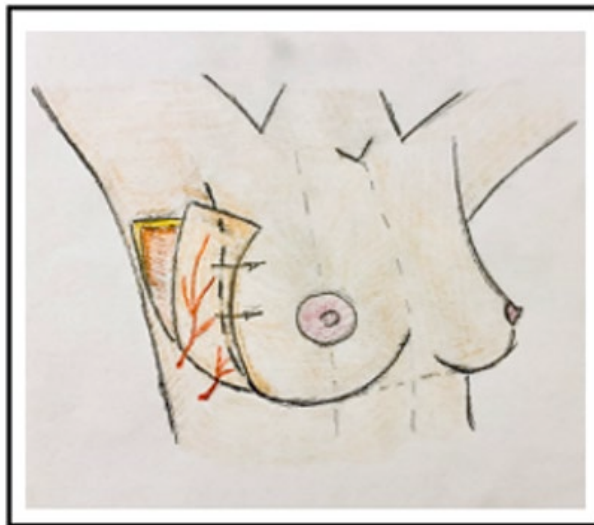
Рисунок 12. Комбінація використання верхнього та нижнього шкірних клаптів при шкірно-редукційних мастектоміях з одномоментною реконструкцією протезом. А. Доступ по Вайсу; Б. Видалення паренхіми шкіри зі збереженням верхнього шкірного клаптя із САК та нижній деєпідермізований шкірний клапоть МЗ; В. Формування карману для експандера із нижнього шкірного клаптя та мобілізованого великого і малого грудних м'язів; Г. Закриття сформованого підм'язевого карману верхнім клаптем залози.

Ротаційний клапоть на широкій основі

Кровопостачання: шкірні гілки
торакодорзальної артерії, бічні
міжреброві перфоранти від 3-го до 6-
го міжребрових проміжків (рис. 13,
14).

Клінічне застосування:

- Бічні торакальні ротаційні
клапоті використовують з метою
закриття дефектів латеральних
квадрантів молочної залози при
дефіциті власної тканини грудей.



Мал. 12. Схема артеріального кровопостачання
клаптя на широкій основі

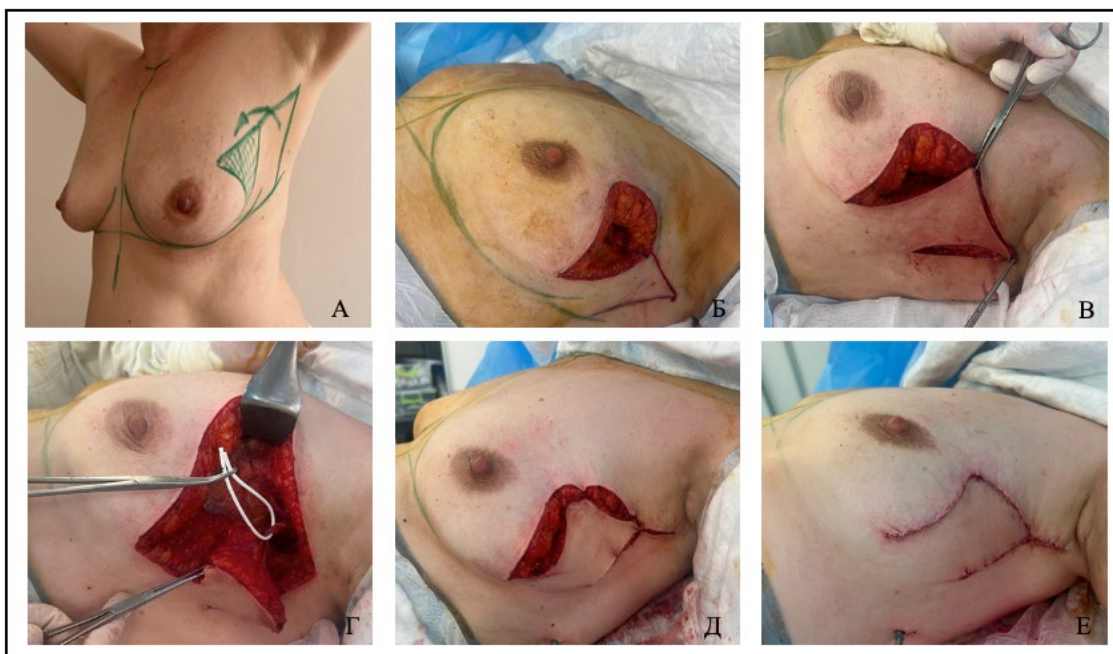


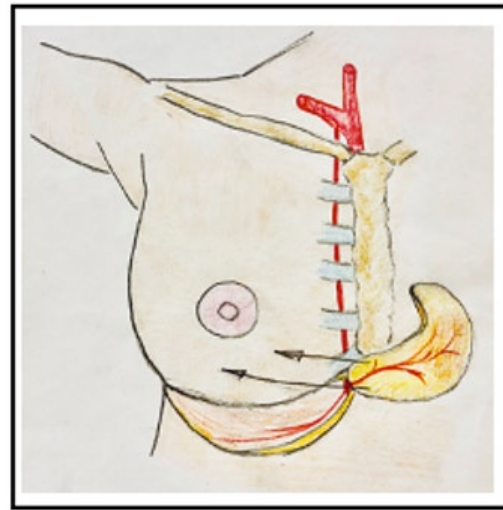
Рисунок 14. Онкопластична лампектомія із заміщенням дефекту латеральних квадрантів розширеним ротаційним клаптем бічної грудної стінки на нижній основі: А. Локалізація пухлини та дизайн клаптя ; Б. Ложе пухлини; В. Мобілізований бічний клапоть на нижній основі; Г. Презентація підшкірної гілки бічної торакальної судини; Д. Переміщення клаптя для закриття дефекту у пацієнтки в положенні напівсидячи на операційному столі; Е. Остаточний вигляд після онкопластичної операції.

Верхній епігастральний перфорантний клапоть

Кровопостачання: гілка 6-го перфоранта внутрішньої грудної артерії та шкірні гілки верхньої епігастральної артерії, шкірні перфоранти 6-ї міжребрової артерії.

Клінічне застосування:

- Верхні епігастральні клапті використовуються для закриття дефектів або компенсації об'єму нижніх квадрантів нептозованої молочної залози.



Мал. 14. Схема кровопостачання верхнього епігастрального клаптя

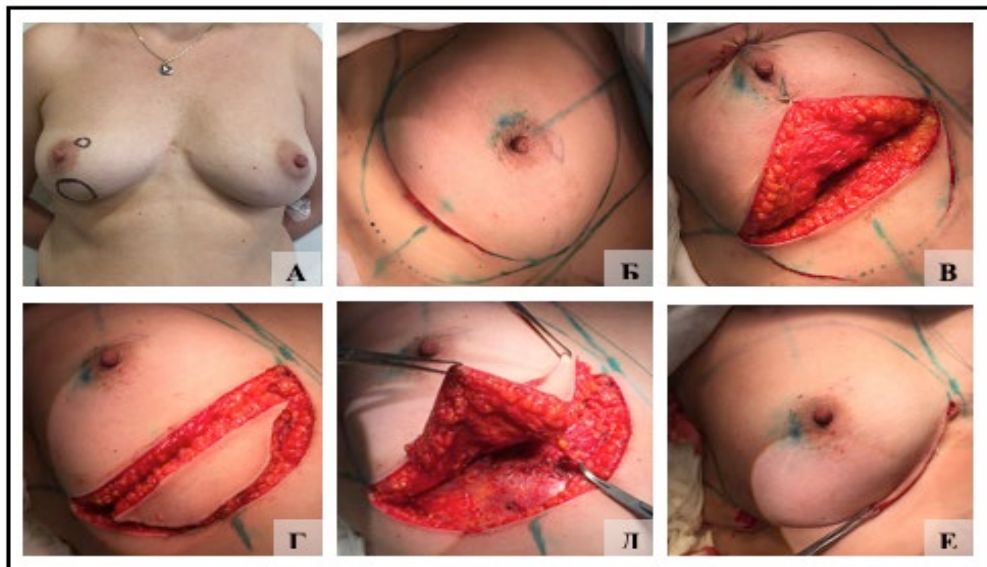


Рисунок 16. Онкопластична лампектомія із заміщенням дефекту нижніх квадрантів верхнім епігастральним перфорантним клаптем: А. Локалізація пухлини; Б. Інтраопераційна розмітка та хірургічний доступ; В. Ложе пухлини та мобілізована паренхіма вздовж препекторальної фасції; Г. Мобілізація клаптя; Д. Ідентифікація перфоранта верхньої епігастральної артерії; Е. Компенсація об'єму нижнього полюса залози клаптем.

Перфорантний клапоть бічної грудної стінки

Кровопостачання: шкірні гілки
торакодорзальної артерії, бічні
міжреброві перфоранти від 3-го до 6-го
міжребрових проміжків (рис.17).

Клінічне застосування:

- Бічні торакальні ротаційні клапоті використовують з метою закриття дефектів латеральних та центрального квадрантів молочної залози при дефіциті власної тканини грудей.

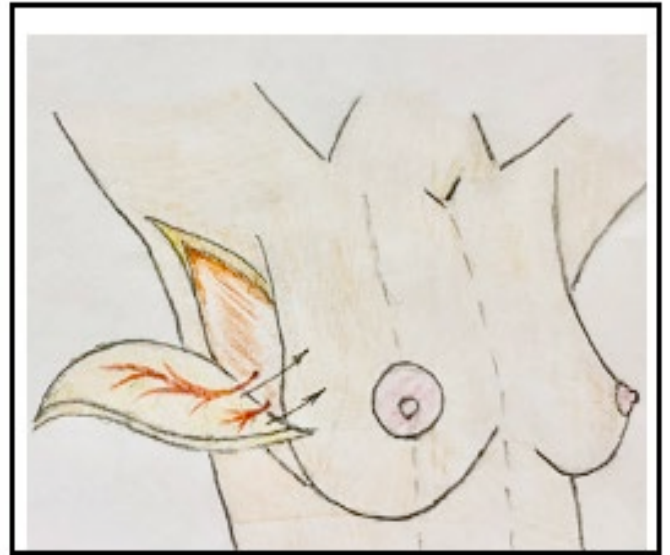


Рисунок 16. Схема артеріального кровопостачання перфорантного клаптя бічної грудної стінки.

3.1. Показання та технічні особливості застосування перфорантних клаптів бічної грудної стінки в реконструкції молочної залози

3.1.1 Критерії підбору пацієнтів

Використання ПК БГС, а саме LICAP клаптя (Lateral intercostal arteria perforator flap) для реконструкції дефектів МЗ охоплює ряд вимог. По-перше, враховувались показання до ООЗ операцій: ПГЗ та ІГХ верифікація здійснюється на доопераційному етапі, проводиться повний спектр обстежень в об'ємі КТ органів грудної та черевної порожнини, малого тазу для визначення стадії захворювання. Кожен клінічний випадок розглядає міждисциплінарний консилиум, на якому вирішується лікувальна тактика та послідовність етапів лікування. По-друге, оцінюється такі критерії як кількість власних тканин МЗ, величина та розташування пухлини – ПК БГС вдало заміщують дефекти у латеральних та центральних квадрантах залози. При вираженому дефіциті підшкірної жирової клітковини в донорській ділянці використання техніки переміщення тканини в реципієнтну зону стає не актуальним. В значній мірі дизайн майбутнього клаптя та успіх реконструкції залежить від розташування перфорантної гілки міжреберної артерії. Серед великої кількості методів передопераційної візуалізації, що дозволяють визначити тип кровопостачання та хід судини в тканинах, ми надаємо перевагу передопераційній кольоровій доплерометрії, КТ або МР ангіографії, та використання ручного доплера під час операції для достовірності функціонування ідентифікованого перфоранта (рис.17).

Основним методом визначення локалізації та наявності судини лишається ультразвукова кольорова доплерометрія. Огляд літератури щодо планування

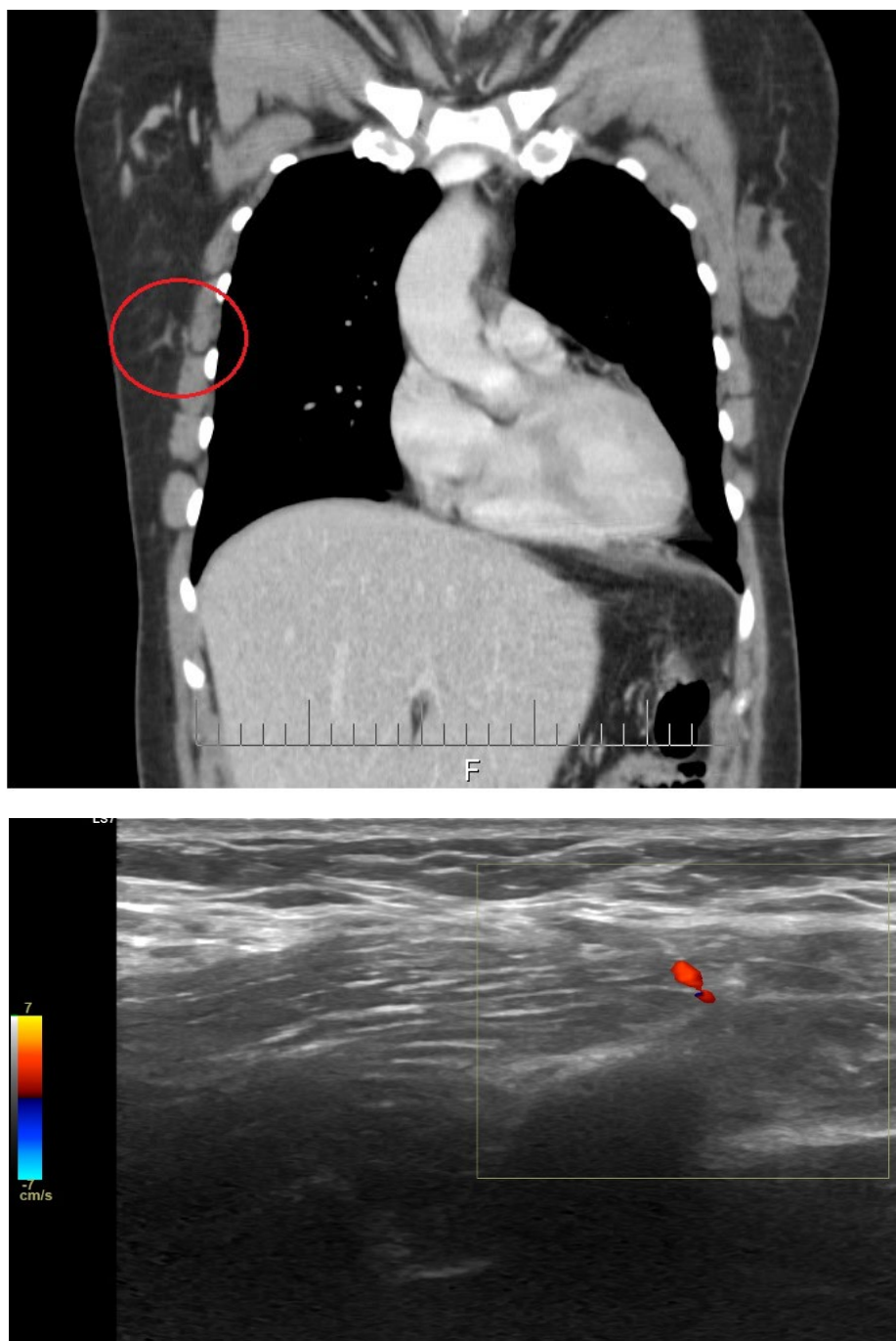


Рисунок 18. Візуалізована міжреберна перфорантна судина п'ятого міжребер'я справа (КТ зображення органів грудної порожнини під час артеріальної фази). Передопераційне визначення перфорантної судини за допомогою УЗД в режимі color flow.

та підготовки перфорантних клаптів на основі ідентифікації домінантної артерії за допомогою УЗД в режимі кольорової доплерометрії показав успішність застосування описаної методики [35]. При оцінці 12-ти досліджень, які об'єднали контроль 252 перфорантних судин у 246 пацієнтів, відсоток успішних реконструкцій склав – 98%. Основним ускладненням при використанні регіональних клаптів лишається венозний стаз, що може призводити як до часткової так і до повної неспроможності реконструкції реципієнтної ділянки. Виділення та збереження поверхневої вени бічної грудної стінки в проекції клаптя завжди лишається пріоритетним.

Неможливість отримати чисті краї резекції при збереженні естетично-прийняттого вигляду МЗ (мультицентричний ріст, дифузні мікрокальцифікати на передопераційній мамограммі, персистуюче ураження країв резекції під час дослідження на заморожених зрізах тканини) обмежує використання ООЗ хірургії, а значить і даного способу реконструкції.

3.1.2. Передопераційна розмітка пацієнтів

Моделювання форми майбутнього клаптя здійснюється безпосередньо в день операції. В положенні пацієнтки стоячи відмічається серединна лінія тіла, рівень субмамарної складки та серединний меридіан МЗ. Наступним етапом зображається «foot-print» та підкреслюється бічний контур залози. Далі моделюється контур ПК БГС в залежності від точок виходу шкірних гілок артерій та припустимого об'єму дефекту залози, який потребує компенсації.

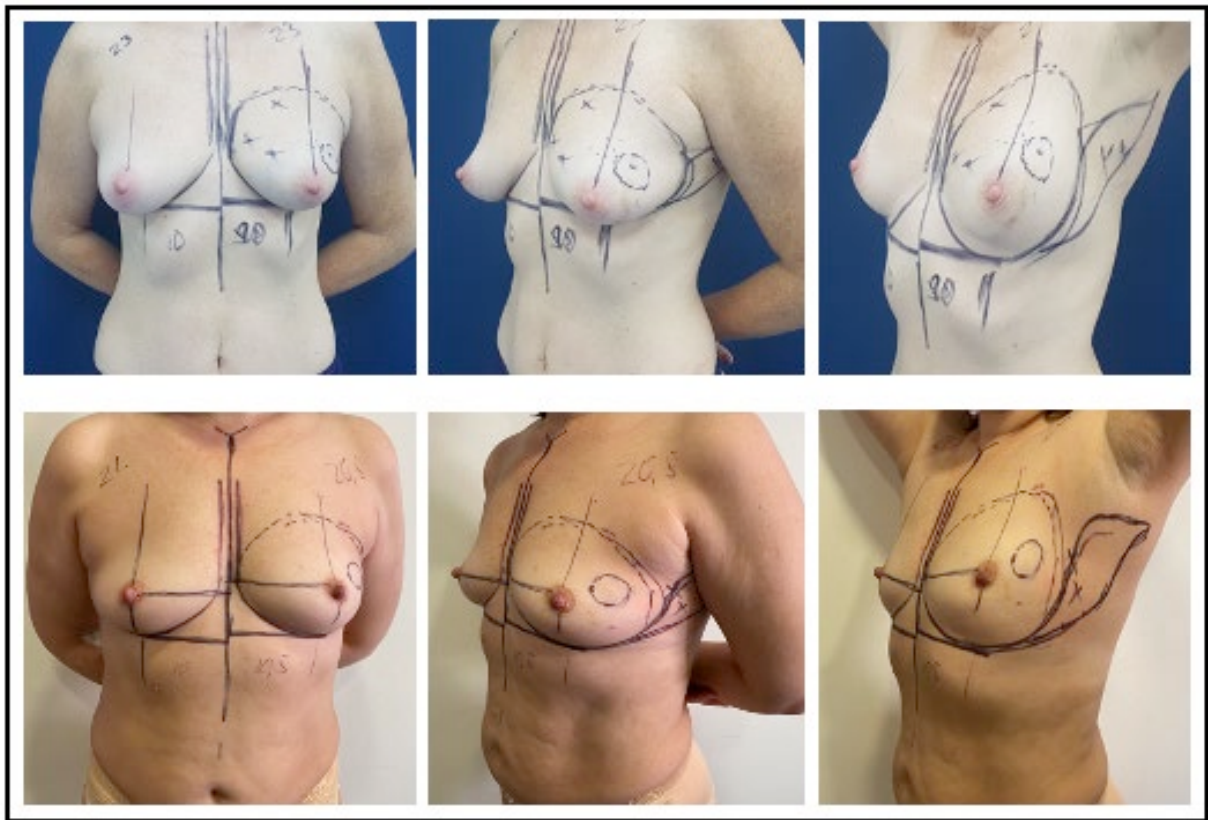


Рисунок 19. Передопераційна розмітка пацієнток з моделюванням форми клаптя, позначенням проєкції пухлини та місцями виходу перфорантних артерій (відмічені маркером).

Верхньо-медіальна межа клаптя має більш дугоподібну лінію, що в деяких випадках має S-подібну форму. Верхня частина лінії йде перпендикулярно зовнішньому краю найширшого м'язу спини, перетинаючи його на 2-3 см дорсальніше.

По верхній лінії виконується мобілізація паренхіми залози із видаленням пухлини по нижній поверхні, та доступ до лімфатичних судин. Нижньо-латеральна межа клаптя випукла та паралельно повторює бічний контур залози.

3.2.3. Етапи операції

Згідно передопераційної розмітки, виконується розтин шкіри по латеральному контуру залози. Відбувається ретромамарна мобілізація паренхіми залози вздовж пекторальної фасції до зони над пухлиною. Видалення пухлини здійснюється по задній поверхні залози із дотриманням всіх принципів онкологічної безпеки.

Мобілізація клаптя розпочинається з верхнього та латерального країв. Після розтину шкіри та підшкірної клітковини до поверхневої фасції, клапоть піднімається до бічного краю широкого м'язу спини.

Наступним виконується розріз по латеральному контуру залози з ідентифікацією та збереженням судин, що прямують від аксиллярної зони вздовж до клаптя. Попередньо-відмічені перфорантні судини ідентифікуються та обережно виділяються. Достовірність кровопостачання клаптя перевіряється інтраопераційно за допомогою портативного Доплера, крайової артеріальної кровотечі клаптя та при внутрішньовенному використанні індоцианіну зеленого.

Підготовка реципієнтної зони відбувається за допомогою широкої мобілізації паренхіми залози вздовж заднього фасціального листка у верхньому та медіальному напрямках. Роз'єднуються фасціальні волокна, що фіксують задню поверхню великого грудного м'язу до грудної стінки. Через сформоване вікно у грудному м'язі, що формується шляхом сепарації волокон вздовж їхнього ходу на відстані приблизно 1,5-2 см від краю, протягується клапоть в зону дефекта залози.



Рисунок 20. Етапи операції: А. Контурний доступ до пухлини та аксилярних лімфатичних вузлів; Б. Виділення клаптя; В. Ложе пухлини та мобілізована паренхіма залози вздовж препекторальної фасції; Г. Ідентифікація перфорантної артерії; Д. Деепідермізація клаптя; Е. Заміщення дефекту залози донорською тканиною; Є. Закриття рани в положенні пацієнтки сидячи; Ж. Вигляд післяопераційної рани.

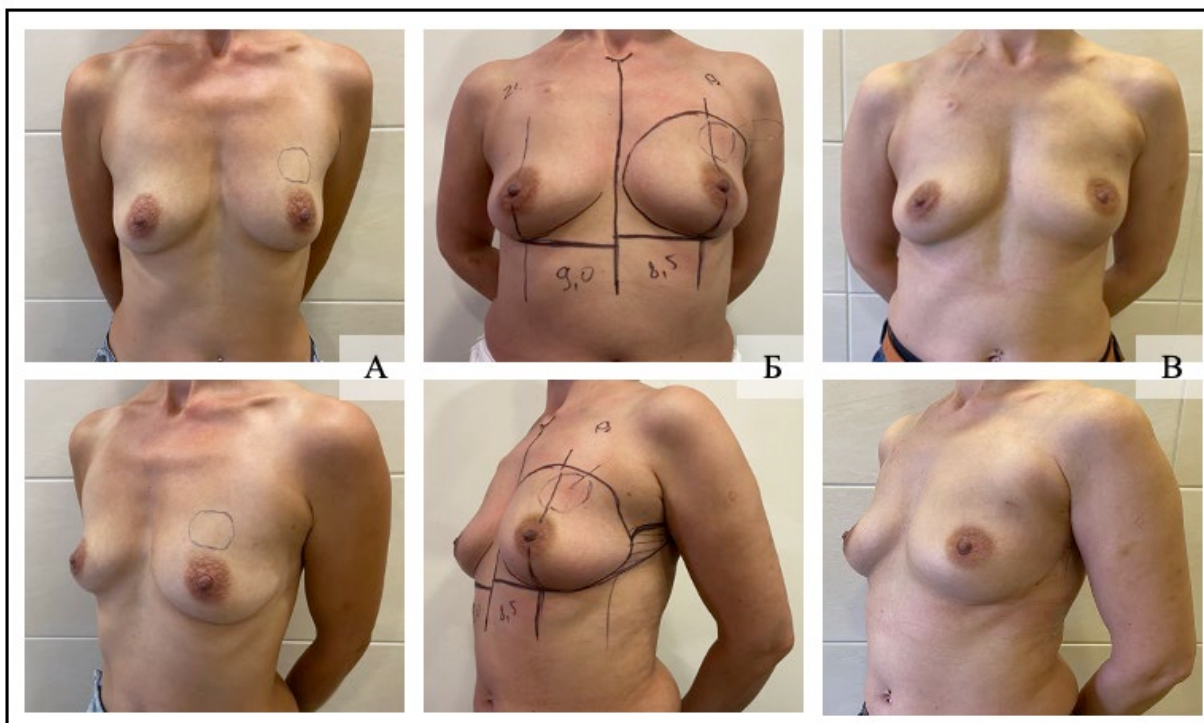


Рисунок 21. Пацієнтка 42 років з діагнозом інвазивна протокова карцинома лівої молочної залози cT2(3,1cm)N1/ypT0N0(0/10)M0G2, Ki67-30%, ER+++, PR+++, HER2/neu-негативна. А. Перша консультація до початку неоад'ювантного лікування. Б. Передопераційна розмітка із встановленим зовнішнім провідником. В. Стан після хірургічного лікування в об'ємі онкопластичної лампектомії з пластикою LICAP-клаптем та аксилярною лімфаденектомією (5 тижнів після оперативного втручання).

В даному випадку технічний прийом формування м'язевого вікна допомагає зафіксувати положення клаптя та зменшити натяг в ділянці судинної ніжки, тобто знижує необхідність надлишкової скелетизації перфорантної судини. В сидячому положенні пацієнтки, шкірно-підшкірний донорський клапоть укладається в ділянку дефекта. Реципієнтна та донорська зони дренуються через контрапертуру. З метою зменшення натягу країв рани, виконується мобілізація вздовж поверхневої фасції країв рани донорської зони. Закриття рани здійснюється накладанням позиційних швів на фасцію протягом всієї довжини рани та двох рядів поверхневих швів – дермального та інтадермального шву за Холстедом.

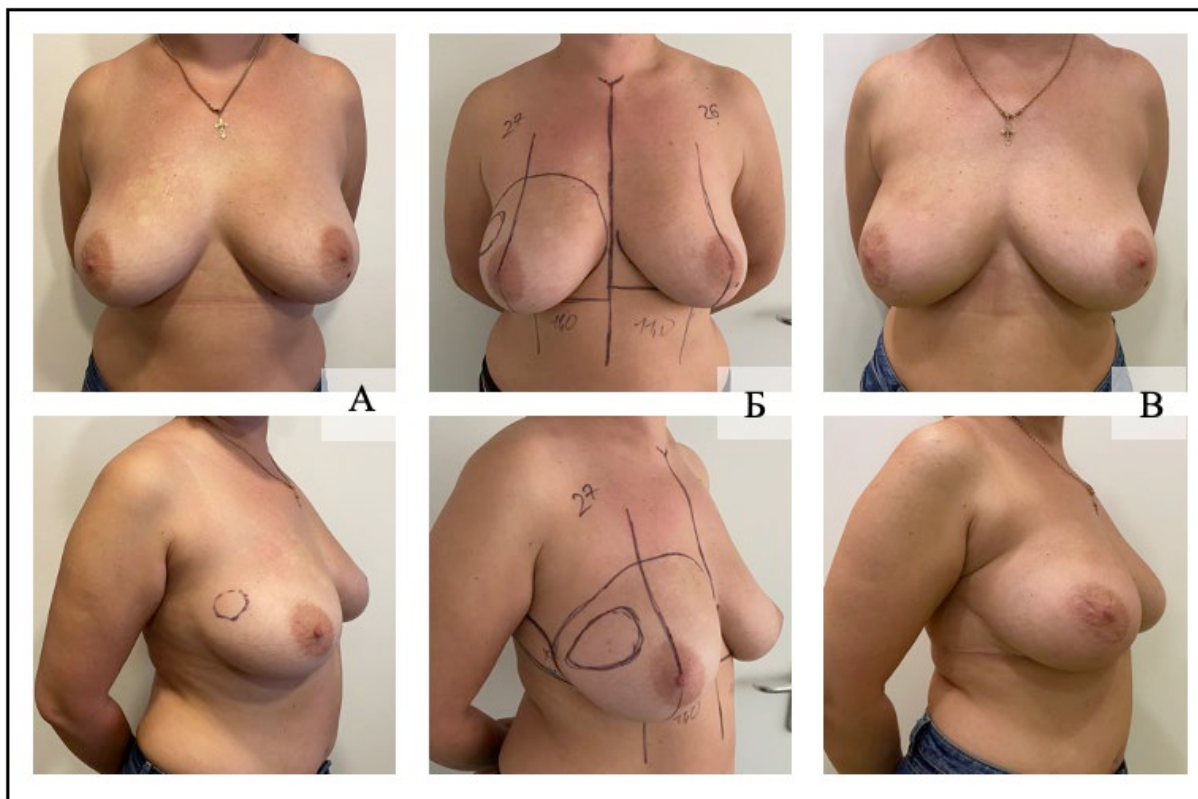


Рисунок 22. Пацієнтка 44 років з діагнозом інвазивна протокова карцинома правої молочної залози асоційована з неінвазивною карциномою cT2(2,3cm)N0/ypT0N0(0/4sn)M0G3, Ki67-40%, ER-, PR-, HER2/neu+++ А. Перша консультація до початку неoad'ювантного лікування. Б. Передопераційна розмітка із відміченою ділянкою DCIS. В.Стан після хірургічного лікування в об'ємі онкопластичної лампектомії з пластиком LICAP-клатем та БСЛВ (1 рік після оперативного втручання).

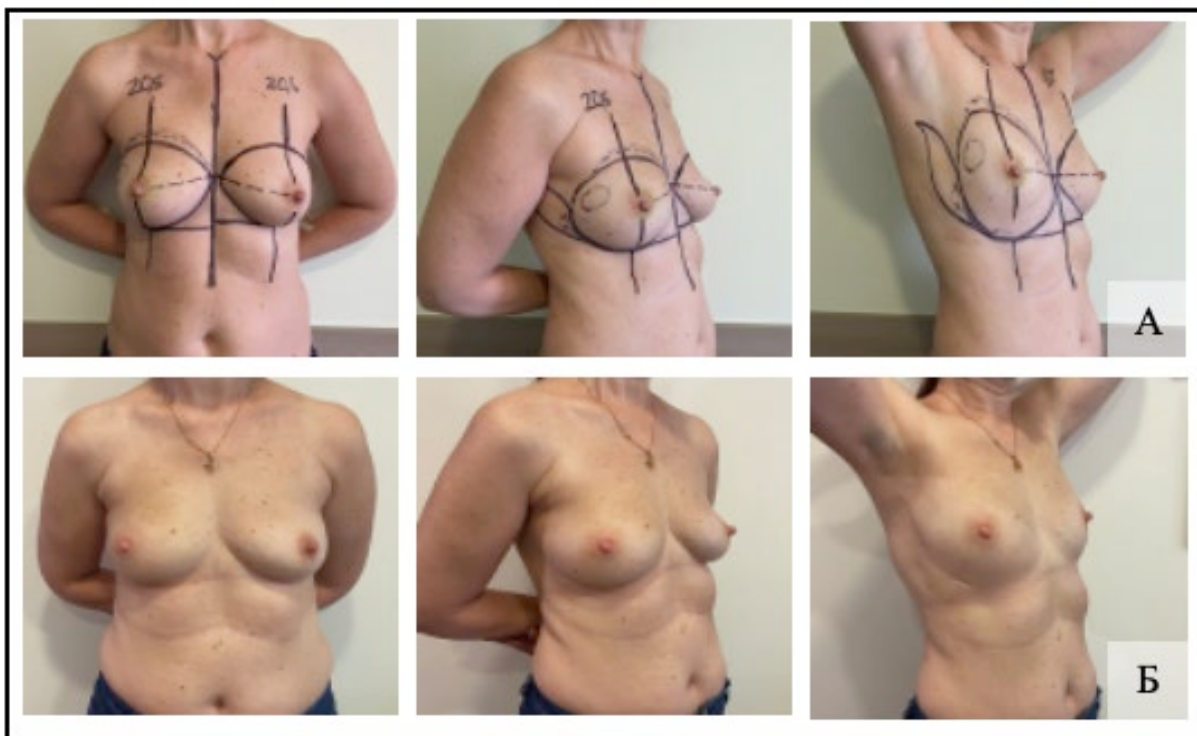


Рисунок 23. Пацієнтка 40 років з діагнозом інвазивна протокова карцинома правої молочної залози pT2(2,1cm)N0(0/2sn)M0G2, Ki67-20%, ER+++, PR+++, HER2/neu-негат. А. Передопераційна розмітка із відмічим розташуванням пухлини, «foot-print» обох молочних залоз та дизайном LICAP-клаптя праворуч (хрестом позначені точки виходу перфорантів). Б. Стан після хірургічного лікування в об'ємі онкопластичної лампектомії з пластиком LICAP-клаптем та БСЛВ (4 місяці після оперативного втручання та ад'ювантної променевої терапії).

3.2. Модифікації застосування перфорантного клаптя

3.2.1 Комбінована пластика дефекту верхньо-медіального квадранту за допомогою ротаційного паренхіматозного клаптя та LICAP-клаптя

Одна із найбільш складних в технічному плані органозберігаючої хірургії є локалізацій пухлин у нептотованій молочній залозі в зоні верхньо-внутрішнього квадранту. В контексті онкопластичної хірургії та концепту «Invisible surgery приховування розрізів на видимій частині молочної залози ускладнює видалення розрізом «над пухлиною». Окрім того постає питання заміщення дефіциту створеного об'єму. Переміщення клаптів бічної грудної стінки та епігастральної ділянки не завжди є актуальним, так як мобільність вказаних клаптів лімітована короткою перфорантною судиною. Так само застосування LD-клаптя на м'язевій ніжці не дозволяє адекватно закрити створений дефект верхньо-внутрішнього квадранту залози.

Автором роботи описана методика, що базується на комбінації двох технічних прийомів – переміщення та перерозподілу об'єму. В основі даного прийому покладено формування внутрішнього паренхіматозного клаптя зовнішніх квадрантів молочної залози, який переміщується в створене ложе пухлини в медіальному напрямі. В той час об'єм зовнішнього квадранту компенсується за рахунок перфорантного клаптя бічної грудної стінки. Дане переміщення двох типів об'єму, дозволяє проводити онкопластичні органозберігаючі операції у залозі невеликого розміру без птозу.

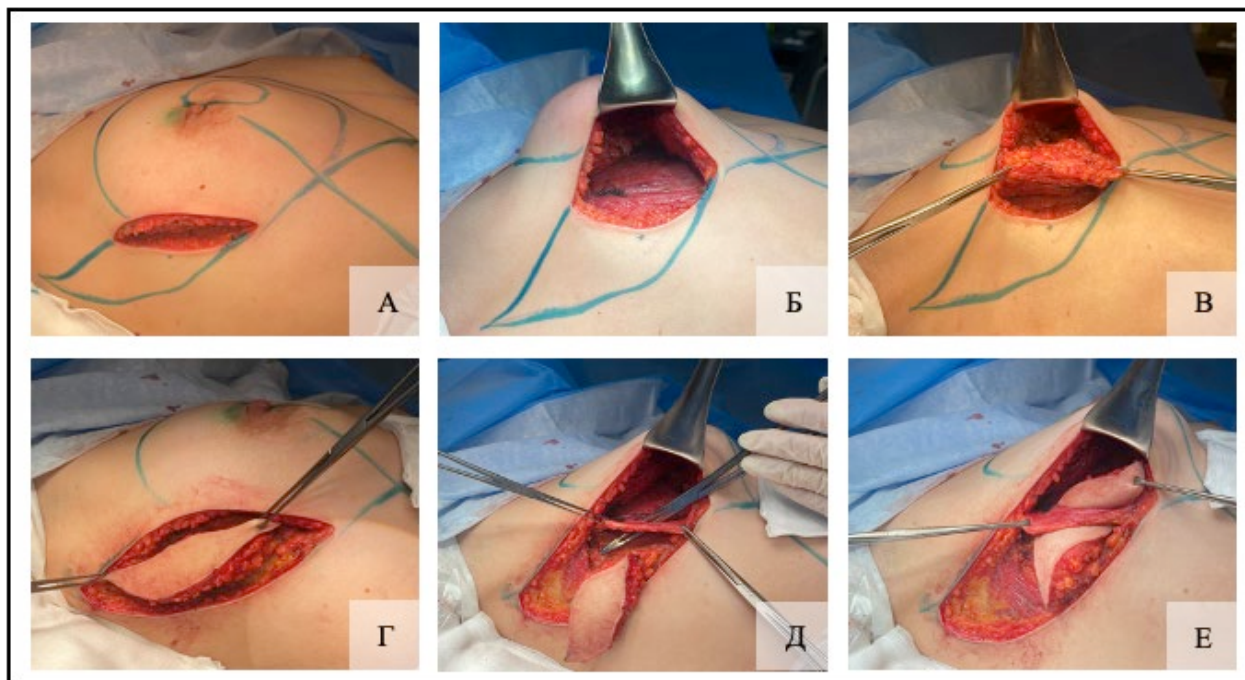


Рисунок 23. Етапи операції. А. Доступ по нижньо-латеральному контуру молочної залози. Б. Ретромамарна мобілізація паренхіми молочної залози та ложе видаленої пухлини. В. Сформований та мобілізований паренхіматозний клапоть латеральних квадрантів молочної залози із кровопостачанням через латеральну мамарну артерію. Г. Сформований та мобілізований LICAP клапоть. Д. Формування транспекторального доступу через волокна великого грудного м'язу. Е. Переміщення LICAP клаптя в зону зовнішніх квадрантів залози із подальшою його деєпідермізацією та фіксацією.

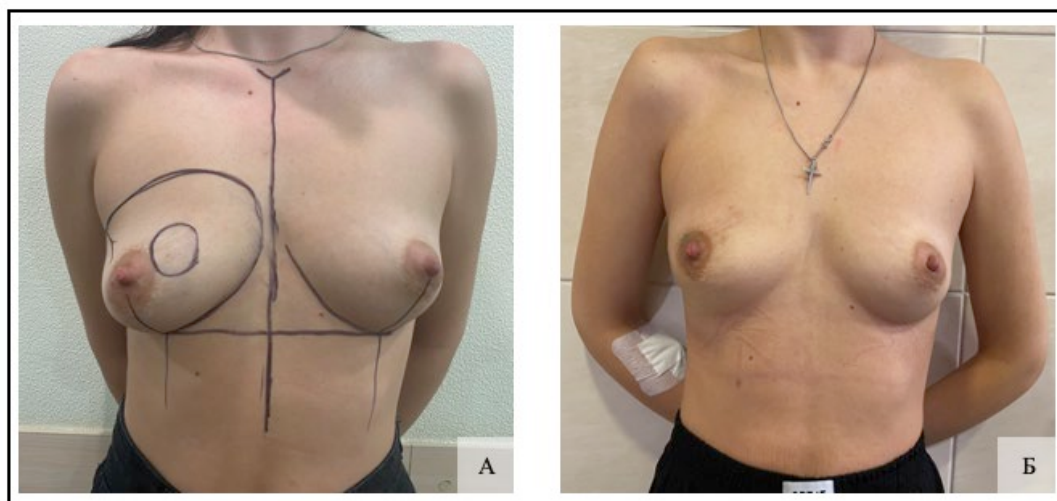


Рисунок 24. А. Передопераційна розмітка Б. Стан після хірургічного лікування в об'ємі онкопластичної лампектомії з комбінованою пластикою внутрішнім паренхіматозним клаптем та LICAP-клаптем та БСЛВ (4 тижні після оперативного втручання).

3.2.2 Реконструкція центрального квадранту та САК нептозованої молочної залози за допомогою перфорантного клаптя бічної грудної стінки

Завдяки розвитку онкопластичного напрямку хірургії молочної залози, пухлина будь-якої локалізації може бути успішно видалена з мінімальними змінами вигляду форми залози. Однак центрально розташовані пухлини завжди є технічним викликом для хірурга. Згідно статистичного аналізу локалізацій пухлин - центральна локалізація в загальній кількості уражень молочної залози займає приблизно 10% від загальної структури. У випадках помірного або відсутнього птозу при органозберігаючих операціях діапазон технічних можливостей закриття дефекту власними тканинами звужується до втручань типу level 1 – wide local excision, тобто видалення САК еліпсоподібним горизонтальним доступом із широкою мобілізацією паренхіми для закриття рани, та техніка round block за Бенеллі, із закриттям рани по типу кисетної пластики. Описані технічні прийоми призводять до значного погіршення естетичного вигляду, створюючи дефіцит шкіри у місці видаленого САК, що призводить до притуплення конічної форми залози. З метою збереження естетичного вигляду оперованих грудей слід використовувати регіональні клапті грудної стінки для закриття дефекту, створеного після видалення пухлини центрального квадранту.

Команда хірургів мамологічного центру лікарні LISOD пропонує спосіб реконструкції, який базується на використанні LICAP-клаптя для відновлення дефекту центрального квадранту.

Альтернативним технічним прийомом використання регіонального клаптя для відновлення центрального квадранту є використання дорзального клаптя (LD – latissimus dorsi). Відмінною рисою в плануванні заміщення центрального дефекту за допомогою LICAP та LD-клаптя є тип артеріального

кровопостачання, мобільні властивості клаптя та об'єм донорської тканини. Слід зазначити, що для визначення дизайну LD-клаптя важливо розрахувати плече ротації від донорської до реципієнтної зони. Як правило, живлення LD-клаптя здійснюється за допомогою торакодорзальної гілки *a.subscapularis*, і в більшості випадків не потребує додаткової передопераційної ідентифікації. Для формування майбутнього LICAP-клаптя до уваги береться місце виходу домінантного перфоранта, що потребує чіткої ідентифікації перед оперативним втручанням. За даними результату одного з досліджень, де вивчались анатомічні особливостей перфорантних артерій LICAP-клаптів виявлено, що домінантним джерелом кровопостачання у 25% є перфорант 6-го, а у 25,5% - 7-го міжреберних просторів. Середньою відстанню від переднього краю широкого м'яза спини до місця виходу між'язевої гілки в даних випадках описувались як 3,5 см та 3,06 см відповідно. Саме живляча судинна ніжка є точкою ротації, і, як правило, обмежує мобільність сформованого клаптя. При достатній мобільності LICAP-клаптя, стає можливим заміщення центральних дефектів паренхіми та відновлення САК молочної залози після онкологічного хірургічного етапу. Якщо, використання LD-клаптя має всі передумови для успішної реконструкції центральних зон, то для використання LICAP-клаптів з метою заміщення даного варіанту дефіциту тканини залози потребує наступних умов - достатня кількість м'яких тканин бічної грудної стінки, надійна перфузія тканин мобілізованого клаптя.

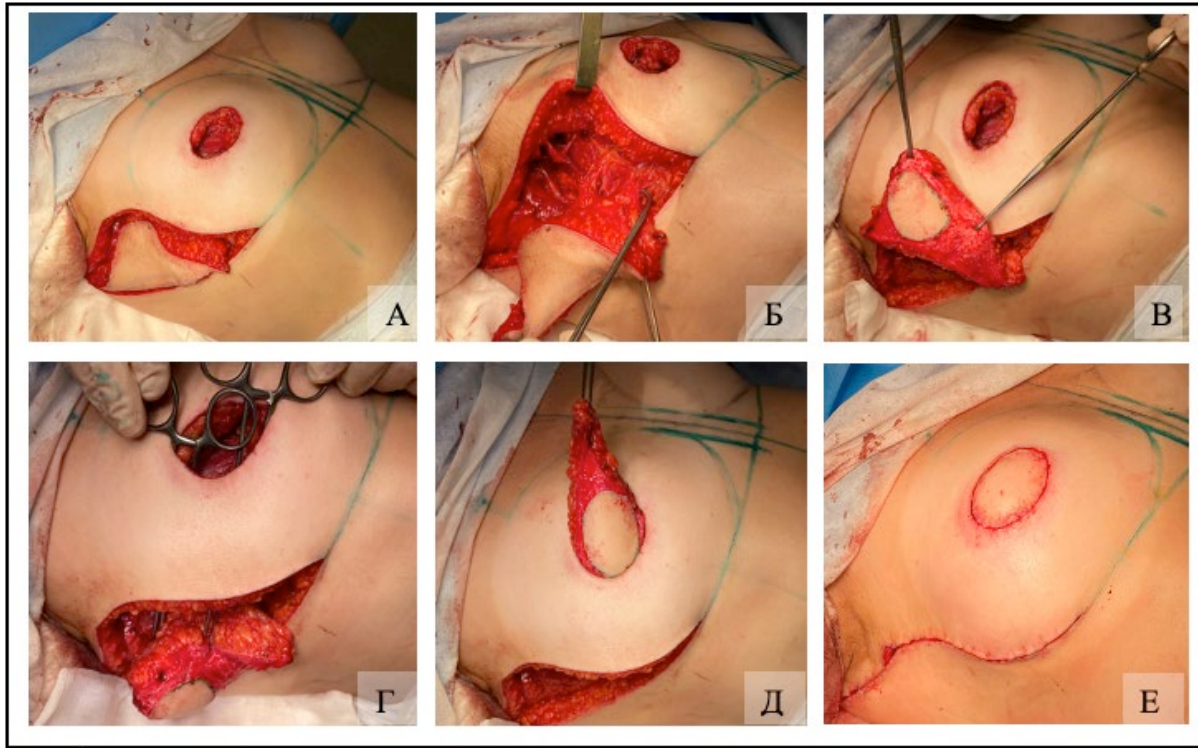


Рисунок 25. Хід операції: А. Видалення тканини центрального квадранта та формування LICAP-клатя; Б. Мобілізація клатя з виділенням перфорантної артерії (позначена дисектором); В. деепідермізація клатя з формуванням нео-ареоли. Г. Формування між волокон великого грудного м'яза отвору, що сполучає бічну поверхню грудної стінки з зоною видалення пухлини; Д. Переміщення регіонального клатя в зону дефекта; Е. Пошарове ушивання донорської та реципієнтної зон.

Показання до використання реконструкції дефекту центральної зони та ареоли за допомогою перфорантного клатя діляться на ряд критеріїв – морфологічні особливості пацієнта, тобто наявність домінантної перфорантної артерії та мобільність клатя, достатня кількість підшкірної жирової клітковини донорської зони. Визначення топографічної анатомії аксіальної судини на передопераційному етапі полегшує її пошук під час операції та дозволяє зменшити кількість післяопераційних ішемічних ускладнень.

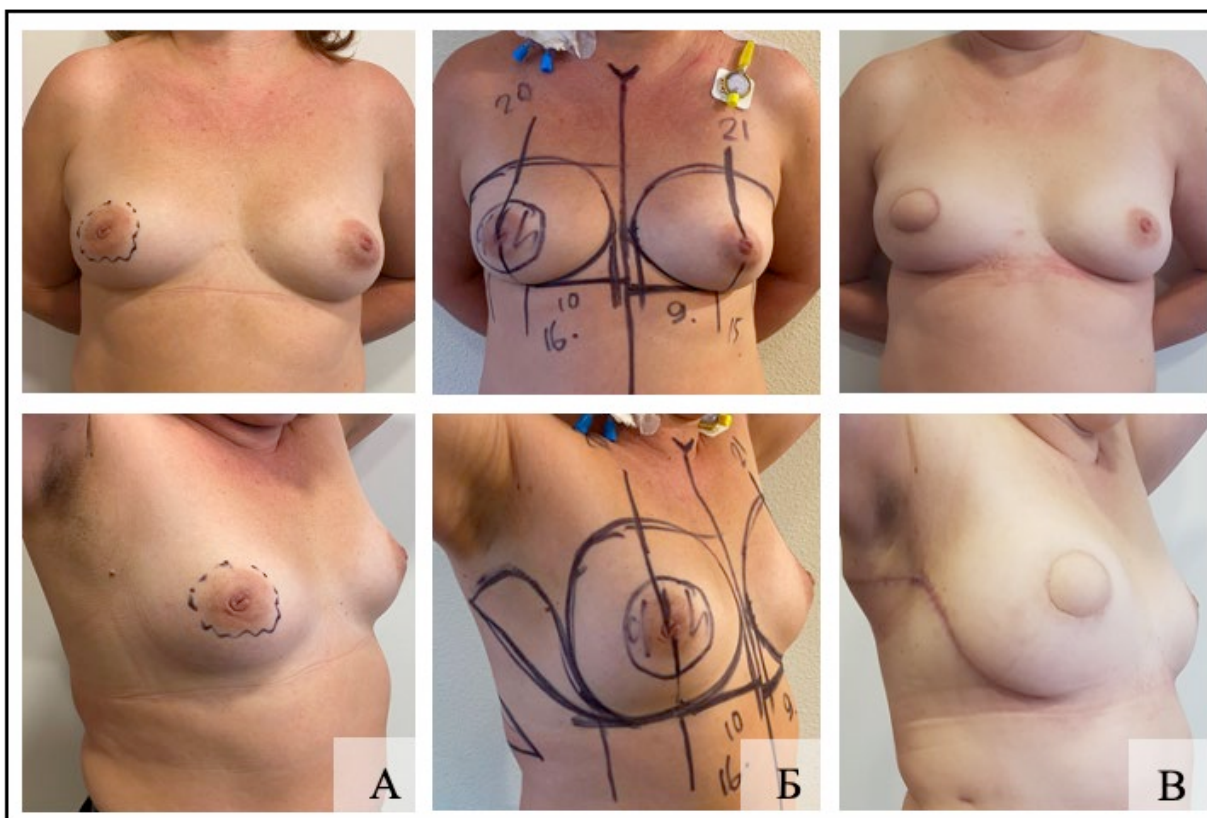


Рисунок 26. Пацієнтка 50 років з діагнозом інвазивна лобулярна карцинома правої молочної залози T2(3,3см)N1M0, Ki67-5%, ER+++, PR+++, Her2/neu - негативна, 2B стадія, 2 клінічна група. А – фото з першої консультації (пунктиром відмічено зона ураження); Б – передопераційна розмітка; В – стан після 3-х місяців після онкопластичної лампектомії з аксилярною лімфаденектомією та пластикою дефекта LICAP-кляпем.

Висновок. Комбінування технік перерозподілу та переміщення об'єму, певні модифікації вже існуючих технічних прийомів, дозволяє розширити показання для використання органозберігаючих методик. Прерставлені пластики дефекту верхньо-медіального квадранту та пластики центрального квадранту з відновленням ареоли за допомогою перфорантних кляптів дозволяють виконувати онкопластичні органозберігаючі втручання у пацієток із розміром грудей А та В.

Результати розділу висвітлені в наступних наукових статтях:

1. Fedosov A., Zhygulin A. Invisible Surgery Concept and Scenario Strategy: How to Get the Best Aesthetic Results in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. Plastic and Reconstructive Surgery. (2021) Dec 1;148(6):1209-1213. DOI:10.1097/PRS.00000000000008518.
2. Fedosov A., Zhygulin A. Modifications of the LICAP/LTAP Flap Technique in Partial Breast Reconstruction for Difficult Tumor Locations. Plastic and Reconstructive Surgery. (2022) Dec 1;150(6):1219-1222. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009697.

РОЗДІЛ 4.

Дослідження залежності антропометричних показників пацієнта, морфологічних характеристик пухлини та вибору техніки операції.

Одноцентрове ретроспективне дослідження

Враховуючи той факт, що поняття ООЗ операцій сформувалося на початку ХХІ століття і за цей час об'єднало численну кількість технічних прийомів, досить довгий час хірурги не мали систематизованої класифікації операцій, яка могла чітко об'єднати показання кожного типу втручання з характеристиками топографії пухлини та анатомії молочної залози. В даний час є дві робочі класифікації ООЗ втручань – дворівнева класифікація Krishna B. Clough та класифікація втручань на основі складності технічних прийомів за Jürgen Hoffmann [10,45]. Передумовою для ідеї систематизації оперативних онкопластичних втручань стали дефіцит доказової бази в галузі хірургічного лікування карциноми МЗ. Дослідження безпеки втілених онкопластичних втручань у стандарти лікування потребували стандартизації. Весь час існування ООЗ хірургії залози відбувався пошук балансу між онкологічно безпекою, тобто інтраопераційною чистотою країв резекції та зменшення кількості місцевих рецидивів, та задовільним естетичним виглядом оперованої МЗ. Питання безпеки хірургічного втручання включає в себе ряд критеріїв – кількість та характер післяопераційних ускладнень, а також частота залучених пухлинним ростом країв макропрепарату та несприятливих віддалених подій у вигляді місцевих та системних рецидивів. Роботам у сфері вибору ООЗ технік присвячено недостатньо уваги.

Метою нашого одноцентрового ретроспективного дослідження було вивчення параметрів, які можуть вплинути на оптимальний вибір ООЗ технічного

прийому, що в подальшому дозволить зменшити кількість хірургічних ускладнень та покращити естетичний результат оперованої молочної залози. Нами було проведено проведено одноцентровий ретроспективний аналіз залежності ряду параметрів пацієнта та пухлини на вибір техніки органозберігаючої операції. До уваги брались вік пацієнта, розмір грудей, а також параметри пухлини такі як її локалізація, маса видаленого препарату та розмір. Маса препарату визначалась інтраопераційно, звіт про розмір пухлини ми отримували за результатами післяопераційного гістологічного дослідження. Іммуногістохімічні властивості пухлини також враховувались, так як від них залежали етапність лікування. Основні дані, що ми оцінювали були чутливість до естрогену та прогестерону, рівень Ki67, наявність ампліфікації Her2/neu. Демографічні показники представлені в таблиці в таблиці №2.

Таблиця 2. Демографічні дані пацієнтів.

	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС	Загальна
Кількість пацієнтів	203 (24,7%)	61 (7,3%)	385 (46,4%)	84 (10,1%)	66 (8,6%)	799
Вік пацієнтів	53 (22-88)	55(29-76)	54 (25–81)	53(30-76)	46(27-64)	53(22-88)
Розмір грудей						
A	17 (8,33%)	2 (3,3%)	1 (0,3%)	2 (2,2%)	10 (15%)	32 (3,8%)
B	90 (44,1%)	10 (16,4%)	72 (18,7%)	26 (29,1%)	45 (67,5%)	243 (29,2%)
C	42 (20,6%)	28 (45,9%)	155 (40,3%)	32 (35,8%)	8 (12%)	265 (31,8%)
D	36 (17,6%)	15 (24,6%)	98 (25,5%)	18 (20,2%)	3 (4,5%)	170 (20,4%)
E	18 (8,8%)	6 (9,8%)	59 (15,4%)	6 (6,7%)	0	89 (10,7%)

ПП – прості переміщення);

ДГК – дермогландулярні клапті;

РМ – редукційні мамопластики;

ШРК – ротаційний клапоть на широкій основі;

ПК БГС – перфорантні клапті бічної грудної стінки.

Морфологічні та імуногістохімічні показники пухлини представлені у таблиці №3 і №4.

Таблиця 3. Морфологічні дані пухлини.

	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС	Загальна
МФ/МЦ	7	10	69	7	14	107
Середня маса (мін-макс), гр	44,6 (12-175)	107,8 (12-412)	158,2 (10-1034)	101,5 (5-550)	52,5 (10-204)	112,9 (2-1034)
Середній розмір (мін-макс), см	2,1 (0,6-2,5)	2,76 (0,5-3,7)	3,2 (0,2-15,8)	2,6 (0,8-7,0)	2,8 (1,2-5,5)	2,8 (0,2-15,8)
Локалізація пухлини						
ВЗ	108 (52,9%)	37 (60,7%)	196 (50,9%)	76 (85,1%)	52 (78%)	469 (56,3%)
НЗ	21 (10,3%)	8 (13,1%)	58 (15,1%)	5 (5,5%)	7 (10,5%)	99 (11,9%)
ВВ	46 (22,5%)	7 (11,5%)	49 (12,7%)	3 (3,4%)	0	105 (12,6%)
НВ	13 (6,4%)	3 (4,9%)	18 (4,7%)	0	1 (1,5%)	35 (4,2%)
Ц	15 (7,4%)	6 (9,8%)	64 (16,6%)	0	6 (13,5%)	91 (10,9%)
Уражена сторона						
Ліва	104 (51,2%)	26 (42,6%)	198 (51,5%)	37 (44%)	30 (45%)	395 (47,4%)
Права	97 (48,8%)	35 (57,4%)	187(48,5%)	47 (56%)	36 (55%)	402 (52,6%)

МФ/МЦ – мультифокальність/центричність. ВЗ – верхньо-зовнішній квадрант, НЗ – нижньо-зовнішній, ВВ – верхньо-внутрішній, НВ – нижньо-внутрішній, Ц – центральний.

Статистичний аналіз специфіки досліджуваних груп пацієнтів за їхніми медичними характеристиками і віком здійснювався у два етапи:

Спочатку був розрахований статистичний показник p-value, який використовувався для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними групами і їхніми характеристиками.

Таблиця 4. Гістологічні та ІГХ дані пухлини

	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС	Сума
Гістологічний тип пухлини						
DCIS	6 (2,9%)	1 (1,7%)	4 (1%)	1 (1,2%)	2 (3%)	14
Протокова	169 (82,8%)	55 (89,6%)	334 (87,5%)	73 (86,9%)	57 (86,4%)	688
Лобулярна	19 (9,3%)	5 (8,5%)	35 (8,3%)	6 (7,1%)	5 (7,6%)	70
Інші типи пухлин	9 (4,4%)	0	12 (3,1%)	4 (4,8%)	2 (3%)	27
GRADE						
1	27 (13,7%)	8 (13,1%)	37 (9,8%)	13 (15,5%)	9 (13,5%)	94
2	98 (49,9%)	24 (39,3%)	211 (55,5%)	38 (45,2%)	32 (48%)	403
3	71 (36,2%)	29 (47,6%)	132 (34,7%)	33 (39,3%)	25 (38,5%)	290
Імуногістохімія						
Люмінальний тип А	95 (48,2%)	24 (40%)	211 (58%)	31 (37,3%)	26 (40,5%)	387
Люмінальний тип В	50 (25,4%)	14 (23,2%)	63 (16,5%)	18 (21,6%)	14 (21,8%)	159
Тричі негативні	32 (16,1%)	10 (16,6%)	58 (15,2%)	8 (9,6%)	13 (20,3%)	121
HER-2neu статус	3+	20 (10,3%)	12 (19,9%)	49 (12,9%)	13 (15,6%)	105
	<2+ (нега)	169	48	332	70	672
НАХТ	34 (16,7%)	14 (22,9%)	137 (35,6%)	17 (20,2%)	31 (47%)	233
pCR	11 (32,3%)	3 (21,4%)	42 (30,7%)	4 (23,5%)	7 (22,5%)	67

НАХТ – неоад’ювантна хіміотерапія, pCR – повний лікувальний патоморфоз.

Таблиця 5. Асимптотична значущість за критерієм Колмогорова-Смірнова

Техніки	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС
Вік пацієнток	0,001	0,200	0,003	0,138	0,201
Розмір пухлини	0,000	0,000	0,000	0,000	0,009
Маса препарату	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000

Значущість менше 0,05 означає, що розподіл даних за досліджуваною характеристикою не є нормальним.

За тими характеристиками, за якими спостерігалися статистично значущі відмінності між групами в цілому, був зроблений подальший статистичний

аналіз для виявлення того, які саме з досліджуваних груп мають статистично значущі відмінності порівняно з розподілом даних у загальній вибірці:

1. Для виявлення груп, які мають статистично значущі відмінності за номінальними характеристиками (всіма крім віку, розміру пухлини, маси видаленого препарату) використовувався метод «аналізу стандартизованих залишків».
2. Для виявлення груп, які мають статистично значущі відмінності за метричними характеристиками (вік, розмір пухлини і маса видаленого препарату) було зроблене парне порівняння досліджуваних груп за критерієм Манна-Уїтні.

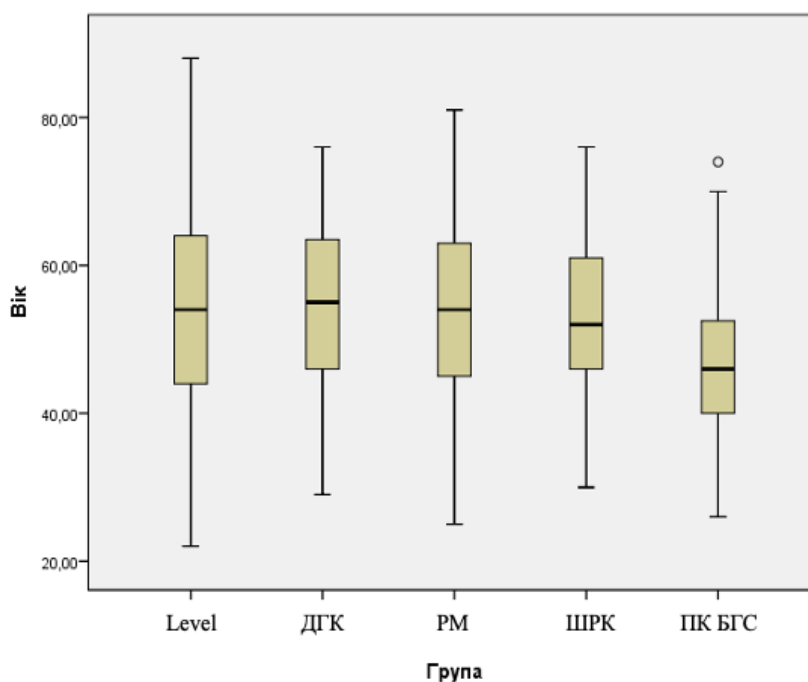


Рисунок 27. Середні значення показників віку у група

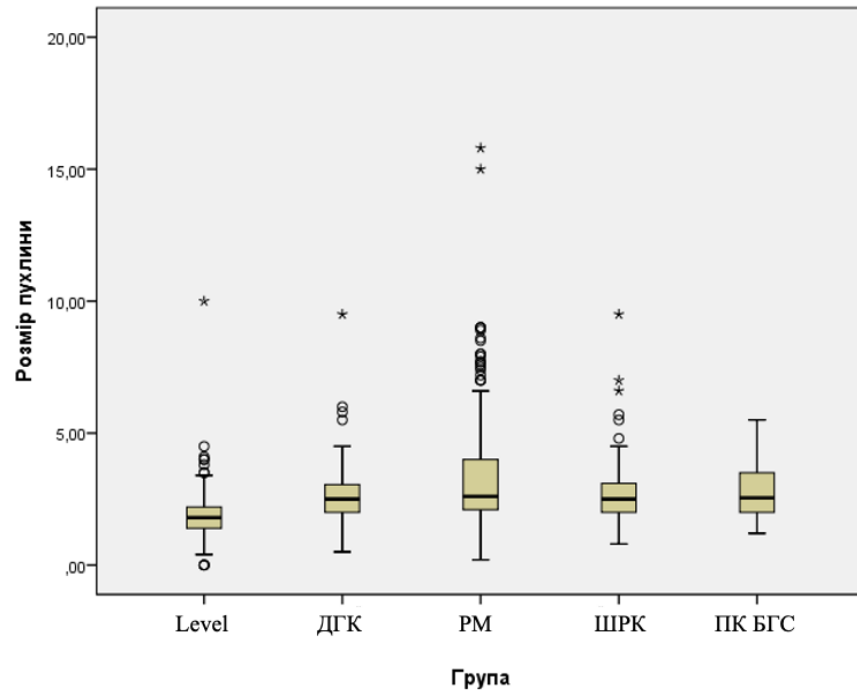


Рисунок 28. Середні значення показників розмірів пухлин

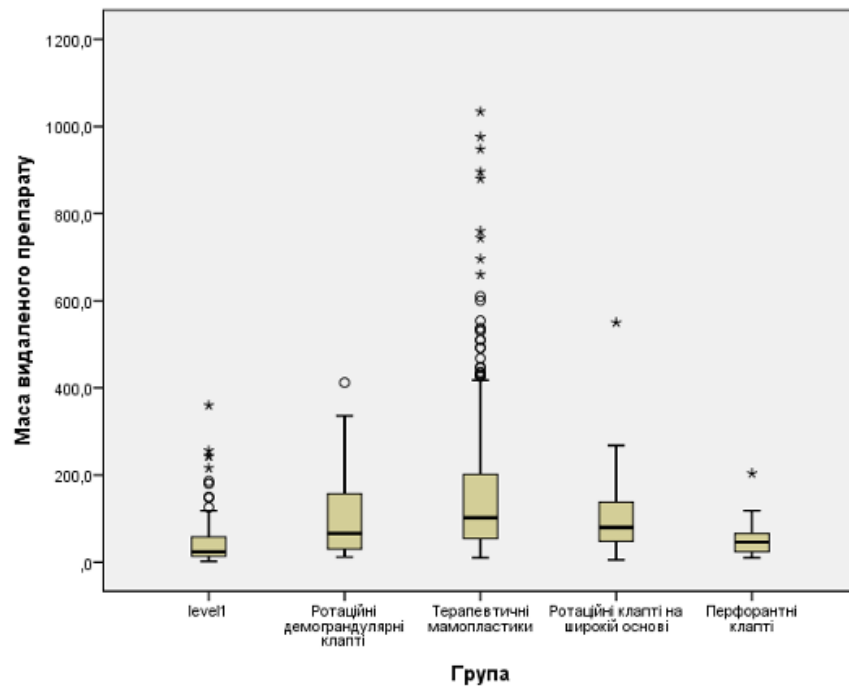


Рисунок 29. Середні значення показників маси видаленого препарату

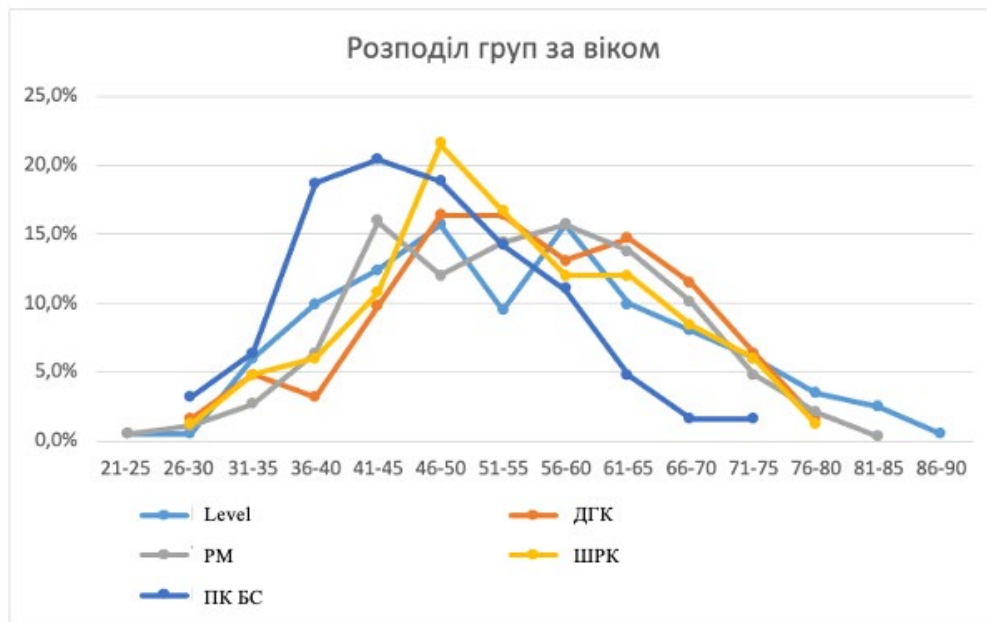


Рисунок 30. Відображення розподілу груп за віком

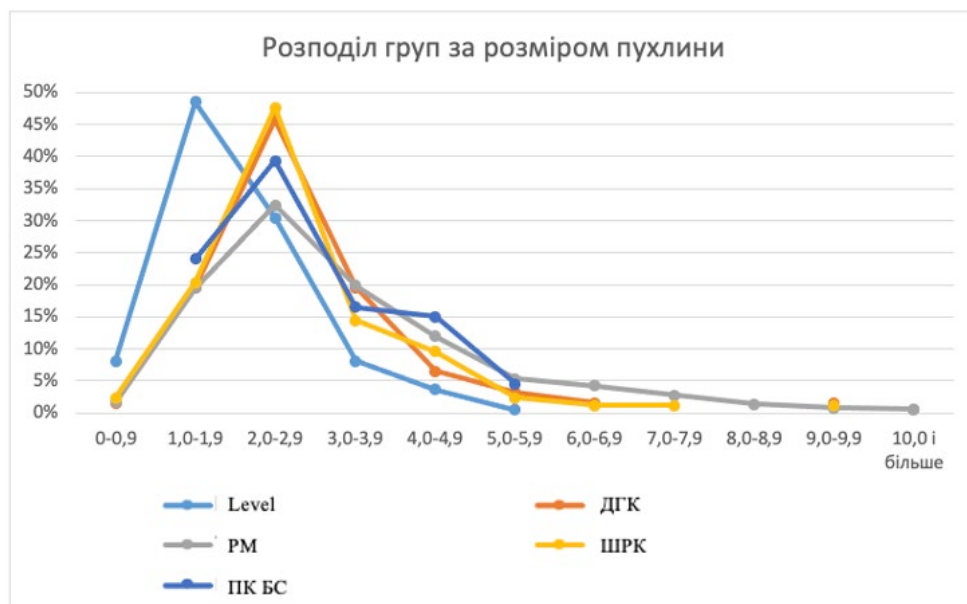


Рисунок 31. Відображення розподілу груп за розміром пухлини.

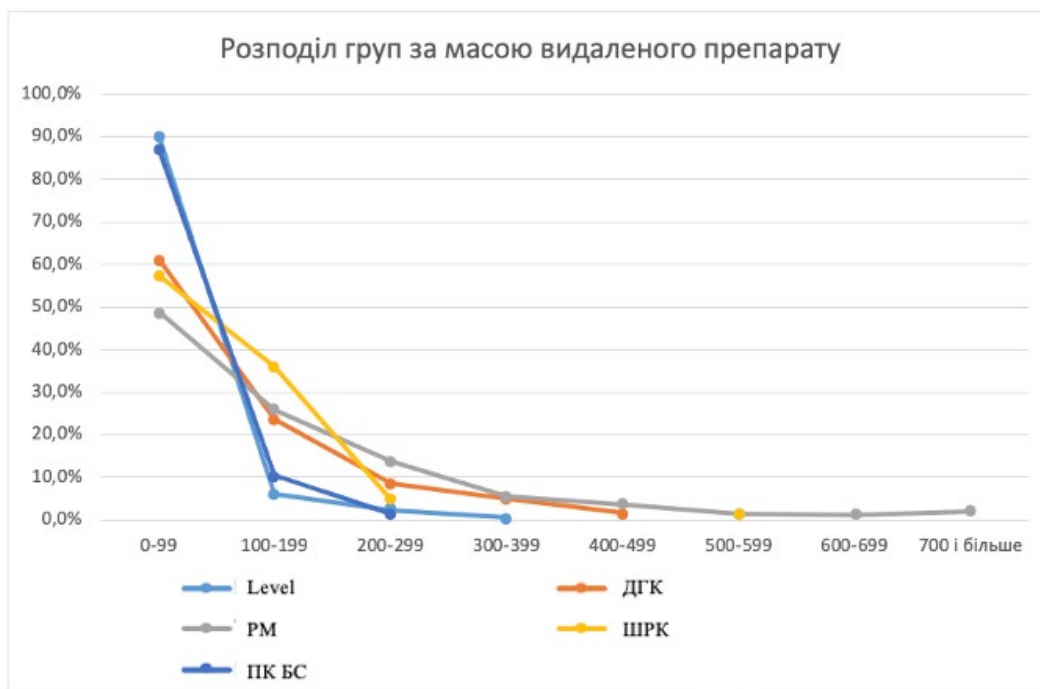


Рисунок 32. Відображення розподілу груп за масою видаленого препарату

У дослідження увійшли пацієнти (n=799), які отримали хірургічне лікування в об'ємі ООЗ операції в період з 2007 по 2021 рр. Отримані статистичні відмінності в досліджуваних параметрах представлені у таблиці.

Таблиця 6. Міжгрупова статистична відмінність антропометричних показників пацієнта та параметрів пухлини молочної залози.

	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС	p-value
Вік					Більш молода група	0,05
Розмір грудей	Значущо більше з А і В Значущо менше з С	Значущо менше з В	Значущо більше з С і Е Значущо менше з А і В		Значущо більше з А, В Значущо менше з С, D, E	0,001
Квадрант	Значущо більше з ВВ		Значущо більше з ЦК, значно менше з ВЗ	Значущо більше з ВЗ, значно менше з ВВ і ЦК	Значущо більше з ВЗ і значно менше з ВВ	0,001
МФ/МЦ			Значущо більше			0,001
Маса пухлини	Статистичні розбіжності наявні між всіма групами крім пари ДГК і ШРК					0,001
Розмір пухлини	Значно менший розмір порівняно з іншими групами		Значущо більший розмір порівняно з level та ШРК			
НАХТ	Значущо менша кількість		Значущо більша кількість		Значущо більша кількість	0,001

Отримано наступні параметри характерні для кожного типу техніки хірургічного втручання.

Для техніки простого переміщення (ПП) середній вік пацієнток склав 53(22-88) років, переважний розмір грудей пацієнток є розмір А n=17 (8,33% p<0,001), що статистично більше в міжгруповому порівнянні, переважна

локалізація пухлини у верхньо-внутрішньому квадранті $n=46$ (22,4% $p<0,001$), середня маса видаленого препарату склала 44,6(12-175)гр, що статистично менше в міжгруповому порівнянні ($p<0,05$), середній розмір пухлини склав 2,1(0,6-2,5)см, кількість проведених етапів неoad'ювантної хіміотерапії значно менше в міжгруповому порівнянні $n=34$ (16,7%, $p<0,001$);

Для техніки дермо-гландулярного переміщення (ДГП) середній вік пацієнток склав 55(29-76)років, розмір грудей пацієнток як і переважна локалізація пухлини у квадранті не мав статистично значимих відмінностей, середня маса видаленого препарату склала 107,8(12-412)гр, середній розмір пухлини склав 2,76(0,5-3,7)см, кількість проведених етапів неoad'ювантної хіміотерапії склала $n=14$ (8,54%, $p>0,05$);

Для техніки редукційних мамопластик (РМ) середній вік пацієнток склав 54 (25-81) років, переважний розмір грудей пацієнток є розмір С $n=155$ (39,4%) D $n=98$ (24,9%) та Е $n=59$ (14,9%), що статистично більше в міжгруповому порівнянні ($p<0,001$), переважна локалізація пухлини у міжгруповому порівнянні у центральному квадранті $n=64$ (16,2% $p<0,001$), середня маса видаленого препарату склала 158,2(10-1034)гр, що є статистично більшою в міжгруповому порівнянні ($p<0,05$), середній розмір пухлини склав 3,2(0,2-15,8)см, що є статистично більшою в міжгруповому порівнянні ($p<0,05$), кількість проведених етапів неoad'ювантної хіміотерапії $n=137$ (35,6%), кількість пацієнтів із люмінальним типом А статистично більша у міжгруповому порівнянні $n=211$ (58%, $p<0,05$);

Для техніки редукційних мамопластик (ШРК) середній вік пацієнток склав 53(30-76) років, розмір грудей пацієнток не мав статистично значимих відмінностей що більше в міжгруповому порівнянні, переважна локалізація пухлини у верхньо-зовнішньому квадранті $n=76$ (90,4% $p<0,001$), середня маса видаленого препарату склала 101,5(5-550)гр, середній розмір пухлини склав

2,6(0,8-7,0)см, кількість проведених етапів неoad'ювантної хіміотерапії n=17 (20,2%);

Для техніки перфорантних клаптів (ПК БГС) середній вік пацієнток склав 46(26-74) років, що в міжгруповому порівнянні є найнижчим показником ($p<0,05$), переважний розмір грудей пацієнток є розмір В n=45(69,2%), що статистично більше в міжгруповому порівнянні ($p<0,05$), середня маса видаленого препарату склала 52,5(10-204)гр, середній розмір пухлини склав 2,8(1,2-5,5)см, кількість проведених етапів неoad'ювантної хіміотерапії n=31 (46,9%),що є статистично більшим у міжгруповому порівнянні ($p<0,05$), кількість пацієнтів із «тричі-негативним» типом та гіперекспресією рецепторів Her2/neu статистично більша у міжгруповому порівнянні n=13 (20,3%, $p<0,05$) та n=11 (17,2% $p<0,05$) відповідно;

Висновок.

Досліджено, що на вибір хірургічної техніки впливають: вік, розмір грудей, квадрант молочної залози, маса видаленого препарату, розмір пухлини, проведення неoad'ювантної хіміотерапії:

для техніки простого переміщення вік склав ± 53 (22-88) років, розмір грудей - А (8,33% $p<0,05$), достовірно частіше локалізація пухлини зустрічалась у верхньо-внутрішньому квадранті - 22,4%, $p<0,05$, маса видаленого препарату найменша в міжгруповому порівнянні - $\pm 44,6$ (12-175) г, $p<0,05$, розмір пухлини $\pm 2,1$ (0,6-2,5) см, рідше проводилась НАХТ в порівнянні з іншими техніками - 16,7%, $p<0,05$;

для дермо-гландулярного переміщення вік пацієнток ± 55 (29-76) років, розмір грудей, локалізація пухлини не мали статистичних відмінностей $p>0,05$, маса видаленого препарату $\pm 107,8$ (12-412) г, розмір пухлини $\pm 2,76$ (0,5-3,7) см, кількість пацієнтів із НАХТ - 8,54%, $p>0,05$;

для редукційних мамопластик вік пацієнток ± 54 (25-81) років, розмір грудей – С (39,4%), D (24,9%) та E (14,9%), $p < 0,05$, значно частіше локалізація пухлини у центральному квадранті - 16,2% $p < 0,05$, достовірно більші маса видаленого препарату $\pm 158,2$ (10-1034) г та розмір пухлини $\pm 3,2$ (0,2-15,8) см, $p < 0,05$, кількість пацієнтів із НАХТ - 35,6%, переважали пацієнтки із люмінальним типом А - 58%, $p < 0,05$;

для реконструкції клаптем на широкій основі вік пацієнток ± 53 (30-76) років, локалізація пухлини у верхньо-зовнішньому квадранті 90,4% $p < 0,05$, маса видаленого препарату $\pm 101,5$ (5-550) г, розмір пухлини $\pm 2,6$ (0,8-7,0) см, кількість пацієнток з НАХТ - 20,2%;

застосування реконструкції перфорантними клаптями бічної грудної стінки проведено у наймолодшій групі пацієнток 46 (26-74) років з розміром грудей В (69,2%), масою видаленого препарату $\pm 52,5$ (10-204) г, та розмір пухлини $\pm 2,8$ (1,2-5,5) см. Досліджено, що в цій групі найбільша кількість із «тричі-негативним» типом - 20,3% та гіперекспресією Her2/neu - 17,2%, $p < 0,05$.

Результати розділу висвітлені в наступних наукових статтях:

Zhygulin A, Fedosov A. Advanced Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Single Institution Experience with 823 Patients. Chirurgia (Bucur). 2021 Mar-Apr;116(2 Suppl):59-72. PMID: 33963695

РОЗДІЛ 5

Дослідження безпеки онкопластичних органозберігаючих втручань.

Ондроцентрове ретроспективне дослідження

Онкопластична хірургія молочної залози – оптимальне поєднання двох напрямів, що в результаті дозволяє провести дефінітивне лікування із відновленням або покращенням форми ураженої молочної залози. З огляду на останні літературні праці, маємо чіткі свідчення про закріплення даного напрямку в хірургії як «золотого стандарту», що покращує психологічну адаптацію пацієнтів в подальшому. Основним завданням хірургії є радикальне видалення пухлини із досягненням чистоти в краях резекції. Хоч ми не маємо на даний момент єдиного універсального визначення щодо критеріїв «чистого» краю резекції, рекомендації NCCN визначають безпечний статус як відсутність пухлинних компонентів у профарбовану краї [3]. Перевагою онкопластичної хірургії є широкий діапазон технічних можливостей для видалення пухлини із подальшим оптимальном варіантом пластики дефекту [10,13]. Володіння великою кількістю онкопластичних прийомів дозволяє хірургічній команді отримати надійний локальний онкологічний контроль.

Метою нашого наступного етапу дослідження стало вивчення безпекових параметрів у пацієнтів, які отримали лікування в онкоцентровому середовищі. Вивчення та оцінка таких параметрів як кількість хірургічних ускладнень та онкологічних місцевих подій дозволяє порівнювати ефективність лікування та інтегрувати отримані дані в світову бібліотеку досліджень безпеки онкопластичної хірургії при раку молочної залози.

В цьому розділі на попередній вибірці пацієнтів оцінювались частота та структура несприятливих онкологічних подій, тобто кількість локальних та системних рецидивів, безрецидивне та загальне виживання, та кількість ранніх хірургічних ускладнень у представлених групах онкопластичних операцій та їх вплив на відтермінування наступних етапів ад'ювантної терапії. Для визначення безпеки онкопластичних органозберігаючих втручань, були обрані наступні критерії: рівні виживання без місцевого та системного рецидиву, рівень загального виживання та кількість хірургічних ускладнень. Рівень виживання розраховувався шляхом побудови кривих Каплана-Майєра. При побудові кривих виключались пацієнти, які вибули зі спостереження після 12 місяців з моменту завершення основного етапу лікування (ад'ювантна хіміотерапія або променева терапія). Також ми визначали рівень хірургічних ускладнень, як фактор який мів вплинути на відтермінування строків проведення наступних етапів онкологічного лікування. Рівні хірургічних ускладнень порівнювались у відношенні до всіх пацієнтів.

Структура оперативних втручань та демографічні показники по групах представлені в таблиці в таблиці. Вибір техніки операції базувався на принципах перерозподілу та привнесення додаткового об'єму в ділянку дефекту МЗ з метою компенсації дефекту залози в залежності від показань. У кожному випадку ми керувалися двома групами параметрів: характеристики пухлини, тобто локалізація і розмір вогнища, та морфологічними параметрами оперованих грудей – розмір та форма МЗ, їх співвідношення з розмірами пухлини. Рівні хірургічних ускладнень відображені в таблиці №7.

Таблиця 7. Демографічні показники.

	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС	Сума
Кількість пацієнтів	203 (24,7%)	61 (7,3%)	385 (46,4%)	84 (10,1%)	66 (8,6%)	799
Вік пацієнтів (діапазон)	53 (22-88)	55(29-76)	54 (25–81)	53(30-76)	46(27-64)	53(22-88)
Уражена сторона						
Ліва	104 (51,2%)	26 (42,6%)	198 (51,5%)	37 (44%)	30 (45%)	395 (47,4%)
Права	97 (48,8%)	35 (57,4%)	187(48,5%)	47 (56%)	36 (55%)	402 (52,6%)
Розмір грудей						
A	17 (8,33%)	2 (3,3%)	1 (0,3%)	2 (2,2%)	10 (15%)	32 (3,8%)
B	90 (44,1%)	10 (16,4%)	72 (18,7%)	26 (29,1%)	45 (67,5%)	243 (29,2%)
C	42 (20,6%)	28 (45,9%)	155 (40,3%)	32 (35,8%)	8 (12%)	265 (31,8%)
D	36 (17,6%)	15 (24,6%)	98 (25,5%)	18 (20,2%)	3 (4,5%)	170 (20,4%)
E	18 (8,8%)	6 (9,8%)	59 (15,4%)	6 (6,7%)	0	89 (10,7%)
Локалізація пухлини						
BЗ	108 (52,9%)	37 (60,7%)	196 (50,9%)	76 (85,1%)	52 (78%)	469 (56,3%)
НЗ	21 (10,3%)	8 (13,1%)	58 (15,1%)	5 (5,5%)	7 (10,5%)	99 (11,9%)
ВВ	46 (22,5%)	7 (11,5%)	49 (12,7%)	3 (3,4%)	0	105 (12,6%)
НВ	13 (6,4%)	3 (4,9%)	18 (4,7%)	0	1 (1,5%)	35 (4,2%)
ЦК	15 (7,4%)	6 (9,8%)	64 (16,6%)	0	6 (13,5%)	91 (10,9%)

Таблиця 8. Структура хірургічних ускладнень.

	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС	Сума
Серома	18 (8,8%)	8 (13,1%)	30 (7,8%)	11 (13,1%)	5 (7,5%)	72 (9,4%)
Гематома	3 (1,5%)	1 (1,6%)	10 (2,6%)	5 (5,9%)	3 (4,5%)	24 (3,1%)
Інфекція	1 (0,5%)	0	10 (2,6%)	7 (8,3%)	1 (1,5%)	19 (2,5%)
Ішемія країв	5 (2,5%)	2 (3,3%)	37 (9,6%)	4 (4,8%)	2 (3%)	50 (6,5%)
Некроз клаття	0	0	5 (1,3%)	0	2 (3%)	7 (0,9%)
ТЕЛА	0	0	3 (0,8%)	0	0	3 (0,4%)
Інші	3 (1,5%)	0	3 (0,8%)	1 (1,2%)	2 (3%)	9 (1,2%)
R1	6 (2,9%)	2 (1,2%)	18 (4,7%)	3 (3,6%)	2 (3%)	30 (3,8%)
Загальна кількість	30 (14,7%)	11 (18%)	100 (25,9%)	28 (33,3%)	10 (15%)	184 (23,9%)
Ревізії	1 (0,5%)	1 (1,6%)	13 (3,4%)	10 (11,9%)	2 (3%)	27 (3,5%)

У дослідження увійшли пацієнти (n=799), які отримали хірургічне лікування в об'ємі онкопластичної органозберігаючої операції з приводу карциноми молочної залози в період з 2007 по 2021 рр. в одноцентрових умовах.

Отримано загальний рівень хірургічних ускладнень 23,9% (n=184). Структура всіх ускладнень мала наступні значення: сероми 9,4% (n=72), гематома 3,1% (n=24), інфекція 2,5%(n=19), ішемія країв рани 6,5%(50), некроз клаптя 0,9% (n=7). Загальна кількість пацієнтів із залученим краєм резекції за даними післяопераційного гістологічного дослідження склало n=30 (3,8%). Загальний рівень ускладнень для групи пацієнтів із реконструкцією молочної залози перфорантними клаптями бічної грудної стінки склали 15%(n=10), що статистично менше в міжгруповому порівнянні у групах РМ (25,9% проти 15%, $p<0,05$) та групі ШРК (33,3% проти 15% $p<0,05$). Рівень R1 в групі ПК БГС склав 3% (n=2), що немає відмінностей в міжгруповому порівнянні ($p>0,05$).

Структура ускладнень для групи пацієнтів із реконструкцією молочної залози перфорантними клаптями бічної грудної стінки мала наступні значення: сероми 7,5% (n=5), гематома 4,5%(n=3), інфекція 1,5%(n=1), ішемія країв рани 3%(n=2), некроз клаптя 3%(n=2). При міжгруповому порівнянні рівнів ускладнень виявлено, що в групі пацієнтів із ПК БГС статистично значимо менша кількість ускладнень із серомою в порівнянні з групою ШРК (13,1% проти 7,5%, $p<0,05$) та групою ДГК (13,1% проти 7,5%, $p<0,05$), із ішемією країв рани з групою РМ (9,6% проти 3%, $p<0,05$), та інфекційних ускладнень з групою ШРК (8,3% проти 1,5%, $p<0,05$).

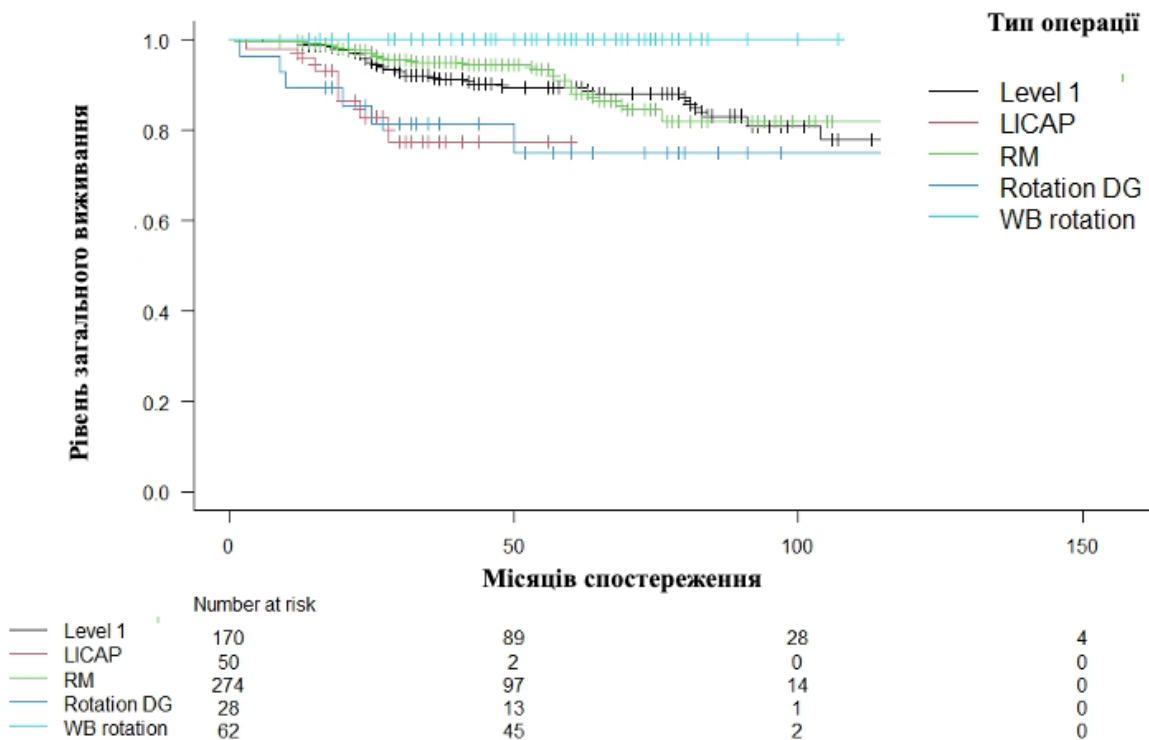
Середній термін спостереження пацієнтів склав 46 місяців (6-164 місяці). Відсоток відстежених пацієнтів склав 96,3% (774 пацієнти). Для аналізу віддалених результатів ми визначали відсотки локальних та системних рецидивів для відстежених пацієнтів, а також рівень смертності від прогресії онкологічного захворювання. Дані представлені в таблиці №9.

Таблиця 9. Структура онкологічних подій.

	ПП	ДГК	РМ	ШРК	ПК БГС	Загальна
Середній строк спостереження, місяці	62 (6-164)	51 (7-107)	40 (6-140)	54 (6-111)	24 (6-88)	46 (6-164)
Пацієнтів відстежено	202/203	56/61	372/385	80/84	66/66	776/799
Локальний рецидив	4 (2%)	0	4 (1,1%)	1 (1,3%)	0	9 (1,2%)
Системний рецидив	23 (11,4%)	8 (14,3%)	30 (8%)	13 (16,3%)	8 (12%)	82 (10,5%)
Смерть від прогресії	15 (7,4%)	5 (8,9%)	14 (3,8%)	9 (11,3%)	5 (7,5%)	48 (6,1%)

Рівень місцевих рецидивів склав 1,2% (95% ВІ 0,3-1,7%) із найбільшим показником у групі технік прості переміщення 2% (95% ВІ 0,9-2,4%), та

відсутністю місцевих рецидивів у групі перфорантних клаптів. Для всіх груп за типом техніки оперативного втручання були побудовані графіки Каплан-Меєра за рівнем загального виживання. Нам вдалось отримати рівні п'ятирічного виживання для пацієнтів з техніками ПП – 88,1% (95% ВІ 81,1-92,6%), терапевтичних мамопластик – 88,2% (95% ВІ 80,5-93,0%) та ротаційного клаптя на широкій основі – 75,1% (95% ВІ 51,5-88,4%).



Level 1 – ПП, LICAP – ПК БГС, RM - PM, Rotation DG - ДГК, WB rotation - ШПК.

Рисунок 33. Криві Каплан-Меєра рівнів загального виживання у пацієнтів з різноманітними техніками онкопластичних втручань.

Враховуючи малий термін спостереження не вдалось побудувати достовірну криву виживання для груп перфорантних клаптів та дермо-гландулярного клаптів. Для техніки з використанням перфорантного клаптя 2-річний рівень загального виживання склав 82,8% (95% ВІ 65,0-92,1%).

Для групи перфорантних клаптів рівень локальних рецидивів склав 0%. Даний показник не мав статистично значимих відмінностей в міжгруповому порівнянні. Рівень системних рецидивів у групі дослідження склали 12%. Визначаються статистично значимі відмінності в міжгруповому порівнянні у групі ДГР (14,3% проти 12%, $p < 0,05$) та у групі ШРК (16,3% проти 12%, $p < 0,05$). Також менша кількість системних рецидивів відзначається у групі РМ (8% проти 12%, $p < 0,05$).

Отримано загальний рівень ускладнень для групи пацієнтів із реконструкцією молочної залози перфорантними клаптями бічної грудної стінки, що склав 15%(n=10), який статистично менше в міжгруповому порівнянні у групах редукційних мамопластик (25,9% проти 15%, $p < 0,05$) та групі реконструкції клаптями на широкій основі (33,3% проти 15% $p < 0,05$). Структура ускладнень для групи пацієнтів із реконструкцією молочної залози перфорантними клаптями бічної грудної стінки мала наступні значення: сероми 7,5% (n=5), гематома 4,5%(n=3), інфекція 1,5%(n=1), ішемія країв рани 3%(n=2), некроз клаптя 3%(n=2). При міжгруповому порівнянні рівнів ускладнень виявлено, що в групі пацієнтів із ПК БГС статистично значимо менша кількість ускладнень із серомою в порівнянні з групою ШРК (13,1% проти 7,5%, $p < 0,05$) та групою ДГК (13,1% проти 7,5%, $p < 0,05$), із ішемією країв рани з групою РМ (9,6% проти 3%, $p < 0,05$), та інфекційних ускладнень з групою ШРК (8,3% проти 1,5%, $p < 0,05$). Рівень R1 в групі ПК БГС склав 3% (n=2), що немає відмінностей в міжгруповому порівнянні ($p > 0,05$). Величина інших

ускладнень не мала статистично значимих відмінностей у міжгруповому порівнянні ($p>0,05$).

Отримано, що при середньому строку спостереженні 24(6-88) місяців на 100% відстеєних пацієнтів із реконструкцією молочної залози технікою перфорантних клаптів рівень місцевих рецидивів склав 0%, а системних рецидивів 12% ($n=8$), що не має статистичних відмінностей у міжгруповому порівнянні ($p>0,05$).

Висновок: Визначено, що для реконструкції молочної залози перфорантними клаптями бічної грудної стінки загальний рівень ускладнень склав 15%, для редукційних мамопластик 25,9%, $p<0,05$ та для реконструкцій клаптями на широкій основі 33,3%, $p<0,05$. Сероми спостерігались у 7,5% пацієнток після реконструкції перфорантними клаптями порівнянно з клаптями на широкій основі 13,1% та дермо-гландулярними ротаціями 13,1%, $p<0,05$; гематома у 4,5%; інфекційні ускладнення у 1,5% порівнянно з клаптями на широкій основі у 8,3%, $p<0,05$; ішемія країв рани 3%, що менше ніж при редукційних мамопластиках - 9,6%, $p<0,05$; некроз клаптя у 3%. Рівень R1 в групі реконструкцій перфорантним клаптем склав 3%, що не має відмінностей в міжгруповому порівнянні ($p>0,05$). Досліджено, що проведені онкопластичні органозберігаючі операції із застосуванням перфорантних клаптів були безпечні за кількістю місцевих 0% та системних рецидивів 12%($n=8$), що не має статистичних відмінностей у міжгруповому порівнянні при середньому строку спостереженні 24(6-88) місяців на 100% відстежених пацієнтів ($p>0,05$).

Результати розділу висвітлені в наступних наукових статтях:

1. Ryspayeva D, Halytskiy V, Kobyliak N, Dosenko I, Fedosov A, Inomistova M, Drevytska T, Gurianov V, Sulaieva O. Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: do microRNAs matter? *Discov Oncol.* 2022 Jun 7;13(1):43. doi: 10.1007/s12672-022-00507-z. PMID: 35668332; PMCID: PMC9170858.
2. Zhygulin A, Fedosov A. Advanced Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Single Institution Experience with 823 Patients. *Chirurgia (Bucur).* 2021 Mar-Apr;116(2 Suppl):59-72. PMID: 33963695

РОЗДІЛ 6

Дослідження впливу використання перфорантних клаптів бічної грудної стінки як додаткового фактору розвитку лімфостазу верхньої кінцівки.

Одноцентрове проспективне дослідження

Сучасний розвиток методів ранньої діагностики РМЗ та досягнення в персоніфікованому підборі ад'ювантної терапії після хірургічного втручання призводить до стійкого зменшення смертності від прогресування даного типу захворювання [40,42,43,46,50]. Особливо відчувається вплив на зниження кривої смертності за рахунок виявлення пацієнтів із ранніми формами раку, тобто із локалізованими 0 та 1 стадіями (неінвазивна карцинома та інвазивна карцинома із загальним розміром вогнища не більше 2 см). За літературними даними рівень загального виживання пролікованих пацієток із початковими стадіями майже відповідає загальному популяційному віку жінок, що не хворіли на злоякісні захворювання молочних залоз [51].

Подібна тенденція створює необхідність врахування всіх аспекти якості життя після перенесеного лікування, що досягається методами виявлення післяопераційних ускладнень, їх корекцією та поглибленою програмою реабілітації пацієнта на всіх етапах терапії.

Лімфостаз асоційований з лікуванням раку молочної залози (ЛАЛ РМЗ) після хірургічного та променевого етапів лікування є досить поширеним ускладненням, що потребує особливої уваги на етапі фізичного та психологічного відновлення пацієнтів. Міжнародне товариство лімфології визначає термін лімфостаз як недостатність транспортної функції лімфи, що клінічно проявляється зовнішніми (набряк) та внутрішніми симптомами на ураженій ділянці відтоку [65]. Згідно даних літератури ЛАЛ РМЗ виникає

протягом перших 2х років з моменту проведеного лікування і розвивається приблизно у 22,3% пацієнтів після аксилярної лімфаденектомії [66,67].
Порушення функції іпсилатеральної кінцівки пов'язане зі зменшенням діапазону рухів в плечовому суглобі, як результату складного патогенетичного механізму, суттєво порушує адаптацію на побутовому рівні. Окрім цього, наявність лімфостазу асоціюється у пацієнток із перенесеним онкологічним захворюванням, що значно підвищує рівень тривоги, депресії та психічних розладів [52,53].

Сучасні огляди літератури вказують на ряд підтверджених факторів, які підвищують вірогідність розвитку даного ускладнення. Одним із домінуючих факторів впливу є об'єм хірургічного лікування. Дослідження останніх років свідчать, що проведення аксилярної лімфаденектомії може значно підвищити ризик розвитку ЛАЛ РМЗ [54,68]. Також, застосування ад'ювантної променевої терапії на зону регіонарного відтоку також асоційоване із факторами, які підвищують вірогідності розвитку лімфостазу [55]. Окрім того, маємо підтверджені результати про вплив високого ІМТ на розвиток ЛАЛ РМЗ [69,70]. При огляді актуальної літератури, яка б охоплювала вплив нових технік переміщення об'єму, а саме використання регіонарних клаптів підаксилярної ділянки на розвиток набряку верхньої кінцівки, виникає брак інформації.

Дослідження є когортним проспективним одноцентровим. З 2020 по 2023 рік було сформовано дві когорти пацієнтів із верифікованим діагнозом РМЗ. Пацієнти, яким була показана онкопластична операція методом перерозподілу (ПРО) власної тканини залози (терапевтична мамопластика верхнім, нижнім клаптем, модифікована мастопексія) склали групу контролю (n=52). У групу дослідження увійшли пацієнти (n=54), яким була проведена онкопластична операція методом переміщення (ПМО) додаткової донорської тканини (LICAP, LTAP-клапті).

З метою визначення достовірності аналізу двох досліджуваних груп ми виконали статистичне порівняння основних демографічних критеріїв та характеристик пухлини.

Таблиця 13. Демографічні дані пацієнтів. ПМО – техніка переміщення об'єму (група дослідження), ПРО – техніка перерозподілу об'єму (група контролю).

	ПМО, n=54	ПРО, n=52	p-value
Вік			
< 50	35 (64,8%)	16 (30,2%)	0,001
> 50	19 (35,2%)	36 (69,8%)	0,001
ІМТ			
Менше 18,5	2 (3,7%)	1 (1,9%)	0,98
18,5-24,9	27 (50,0%)	13 (24,5%)	0,05
25,0-29,9	19 (35,1%)	19 (38,5%)	0,45
30-34,9	3 (5,6%)	13 (24,5%)	0,01
35-39,9	3 (5,6%)	5 (9,3%)	0,71
Більше 40	0	1 (1,9%)	0,99
Mean	25,7 (17,4-39,5)	28,7 (16,7-45,9)	

Таблиця 14. TNM параметри пацієнтів.

	ПМО, n=54	ПРО, n=52	p-value
Статус пухлини			
pTis	2 (3,7%)	3 (5,7%)	0,98
pT1a	0	1 (1,9%)	0,99
pT1b	0	0	
pT1c	19 (35,2%)	12 (22,6%)	0,23
pT2	32 (59,3%)	34 (66,0%)	0,59
pT3	1 (1,9%)	2 (3,7%)	0,98
pN0	39 (72,2%)	31 (58,5%)	0,20
pN1	14 (25,9%)	16 (29,5%)	0,83
pN2	1 (1,9%)	4 (7,5%)	0,34
pN3	0	1 (1,9%)	0,99
Кількість видалених лімфатичних вузлів			
1-3	25 (46,3%)	24 (45,3%)	0,92
4-9	9 (16,7%)	7 (13,2%)	0,82
>10	20 (37,0%)	21 (39,4%)	0,93

Таблиця 15. Гістологія та іммуногістохімія.

	ПМО, n=54	ПРО, n=52	p-value
Гормональний статус			
Позитивний	45 (83,3%)	42 (79,2%)	0,77
Негативний	40 (74,1%)	37 (69,8%)	0,78
Люмінальний тип А	25 (46,3%)	21 (39,6%)	0,62
Люмінальний тип Б	17 (31,5%)	17 (34,0%)	0,94
«Тричі-негативна» карцинома	6 (11,1%)	8 (15,1%)	0,75
Her2/neu статус			
<2	48 (88,9%)	49 (94,3%)	0,50
>3	6 (11,1%)	3 (5,7%)	0,50
Гістологічний тип пухлини			
Карцинома in situ	2 (3,7%)	3 (5,7%)	0,98
Протокова	44 (81,5%)	45 (86,8%)	0,62
Лобулярна	5 (9,3%)	3 (5,7%)	0,46
Інший тип	3 (5,7%)	1 (1,9%)	0,92

6.1. Дослідження тенденції та закономірності розвитку лімфостазу у групах пацієнтів.

Першим етапом розрахунків було проаналізовано нормальність розподілу для кожної групи замірів у кінцівках. Пацієнти кожної групи були розподілені на підгрупи – із наявністю та відсутністю лімфостазу.

Контрольна група без лімфостазу.

Показник значущості критерію нормальності розподілу (за Шапіро-Уїлком) пацієнтів представлений нижче.

Таблиця 16. Показник статистичного значущості нормального розподілу пацієнтів контрольної групи без лімфостазу. $p\text{-value} < 0,05$ – статистично значимий.

	Іпсилатеральна кінцівка	Контрлатеральна кінцівка
Вимір 1	0,001	0,000
Вимір 2	0,004	0,085
Вимір 3	0,011	0,022
Вимір 4	0,100	0,098
Вимір 5	0,011	0,000
Вимір 6	0,112	0,065

Для аналізу нормальності розподілу, використовувався критерій Шапіро-Уїлка, оскільки, порівняно з іншим популярним критерієм аналізу нормальності розподілу Колмогорова-Смірнова, критерій Шапіро-Уїлка більш пристосований до невеликих вибірок. Ми беремо значення критерію значущості за Шапіро-Уїлком 5% і нижче.

Відповідно до цього:

	Не відповідають нормальному розподілу	Відповідають нормальному розподілу
Іпсилатеральна	Виміри 1, 2, 3, 5	Виміри 4, 6
Контрлатеральна	Виміри 1, 3, 5	Виміри 2, 4, 6

Контрольна група з лімфостазом.

Показник значущості критерію нормальності розподілу (за Шапіро-Уїлком) пацієнтів представлений у нижче.

Таблиця 17. Показник статистичного значущості нормального розподілу пацієнтів контрольної групи з лімфостазом. $p\text{-value} < 0,05$ – статистично значимий.

	Іпсилатеральна кінцівка	Контрлатеральна кінцівка
Вимір 1	0,283	0,053
Вимір 2	0,171	0,261
Вимір 3	0,552	0,217
Вимір 4	0,046	0,005
Вимір 5	0,121	0,011
Вимір 6	0,103	0,022

Згідно критерію Шапіро-Уїлка:

	Не відповідають нормальному розподілу	Відповідають нормальному розподілу
Іпсилатеральна	Вимір 4	Виміри 1, 2, 3, 5, 6
Контрлатеральна	Виміри 4, 5, 6	Виміри 1, 2, 3,

Другим етапом став аналіз отриманих даних по замірам.

Було виявлено, що в загальній вибірці в період з першого до четвертого виміру частка тих, в кого спостерігається різниця між діаметрами кінцівок, значно зростає. В четвертому і п'ятому вимірах вона стабільна. З п'ятого до шостого виміру ця частка суттєво спадає.

Таблиця 18. Аналіз відмінностей в замірах верхньої кінцівки у пацієнтів контрольної групи.
p-value < 0,05 – статистично значимий.

	Загальна n=52 (%)	З лімфостазом n=10 (%)	Без лімфостазу n=42 (%)	p-value
Вимір 1				
Наявна різниця	7,7	30,0	2,4	0,019
Відсутня різниця	92,3	70,0	97,6	
Вимір 2				
Наявна різниця	15,4	30,0	11,9	0,171
Відсутня різниця	84,6	70,0	88,1	
Вимір 3				
Наявна різниця	23,1	50,0	16,7	0,039
Відсутня різниця	76,9	50,0	83,3	
Вимір 4				
Наявна різниця	55,8	80,0	50,0	0,017
Відсутня різниця	44,2	20,0	50,0	
Вимір 5				
Наявна різниця	53,8	0,0	42,9	0,001
Відсутня різниця	46,2	100,0	57,1	
Вимір 6				
Наявна різниця	17,3	50,0	8,5	0,008
Відсутня різниця	82,7	50,0	90,5	

Схожа тенденція спостерігається і в групі пацієнток без лімфостазу, за виключенням того, що невелике зниження частки пацієнток з різницею в діаметрах кінцівок спостерігається вже на п'ятому вимірі.

Що стосується пацієнток з лімфостазом, то в цієї групи спостерігається зростання частки з різницею в діаметрах в період з першого до п'ятого виміру (до 100%), а потім у шостому вимірі вона спадає до 50% .

Частка тих, в кого спостерігалася різниця між діаметром кінцівок суттєво вище в групі пацієнток з лімфостазом порівняно з групою без лімфостазу. Ця розбіжність є статистично майже у всіх вимірах.

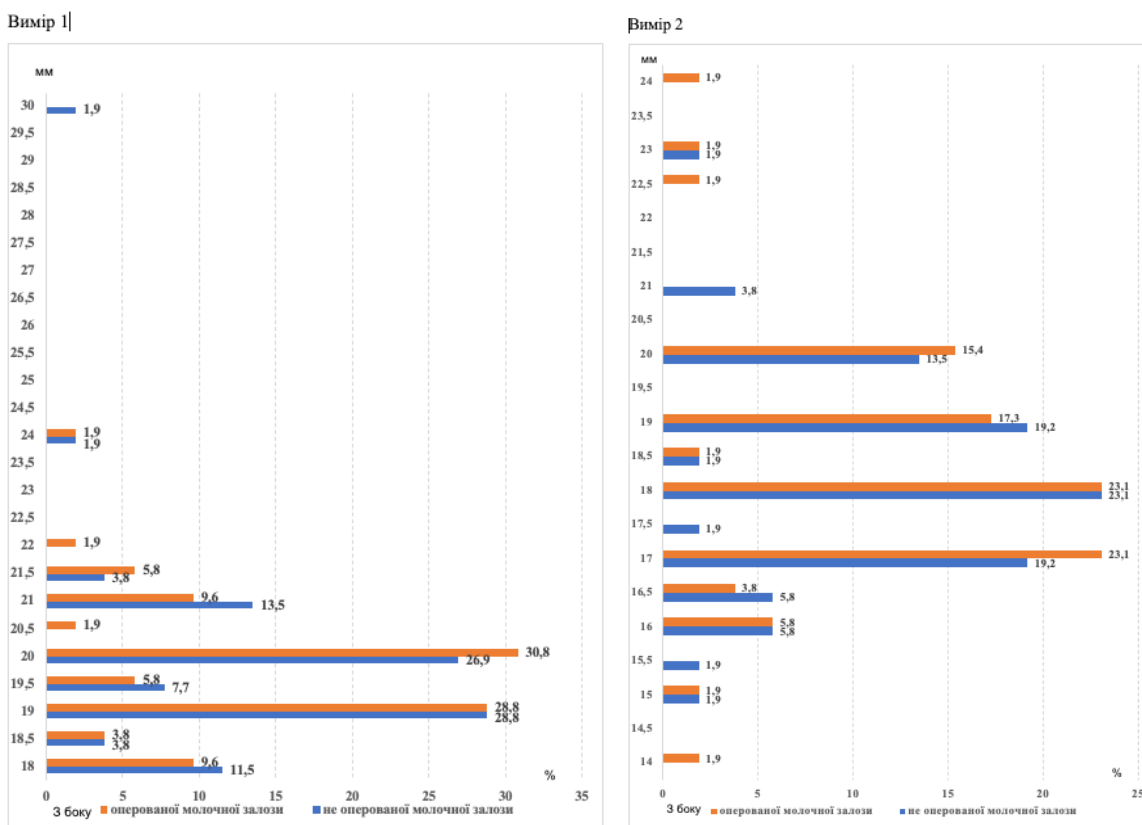


Рисунок 34. Розподіл діаметрів верхніх кінцівок у 1 та 2 вимірах у пацієнтів з технікою перерозподілу без урахування лімфостазу.

Група дослідження без лімфостазу.

Аналогічні етапи розрахунків були проведені і для пацієнтів групи дослідження.

Показник значущості критерію нормальності розподілу (за Шапіро-Уїлком) серед пацієнтів з технікою переміщення, у яких не виник лімфостаз.

Таблиця 19. Показник статистичного значущості нормального розподілу пацієнтів групи дослідження без лімфостазу. $p\text{-value} < 0,05$ – статистично значимий.

	Іпсилатеральна кінцівка	Контрлатеральна кінцівка
Вимір 1	0,000	0,000
Вимір 2	0,163	0,049
Вимір 3	0,522	0,122
Вимір 4	0,120	0,006
Вимір 5	0,031	0,025
Вимір 6	0,246	0,360

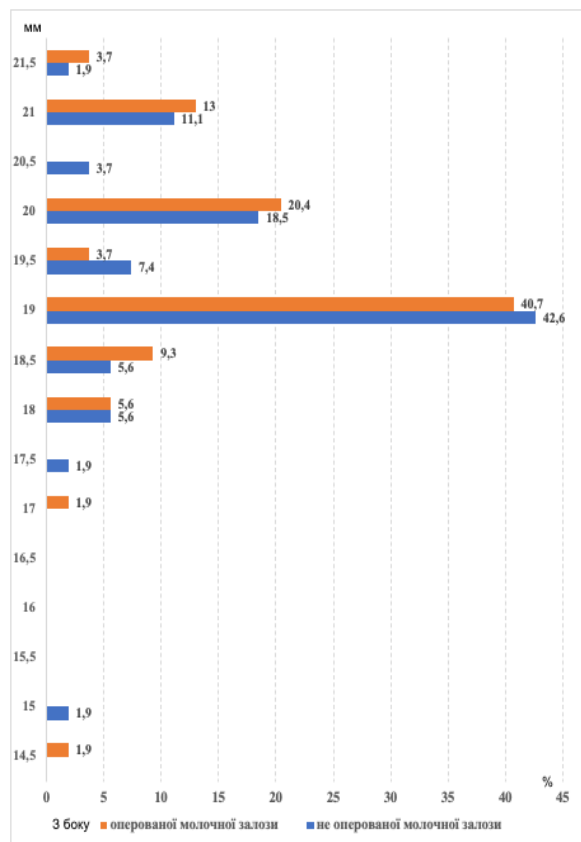
Для аналізу нормальності розподілу, які були описані вище, використовувався критерій Шапіро-Уїлка, оскільки, порівняно з іншим популярним критерієм аналізу нормальності розподілу Колмогорова-Смірнова, критерій Шапіро-Уїлка більш пристосований до невеликих вибірок.

Ми беремо значення критерію значущості за Шапіро-Уїлком 5% і нижче.

Відповідно до цього:

	Не відповідають нормальному розподілу	Відповідають нормальному розподілу
Іпсилатеральна	Виміри 1, 5	Виміри 2,3,4, 6
Контрлатеральна	Виміри 1, 2, 4, 5	Виміри 3, 6

Вимір 1



Вимір 2

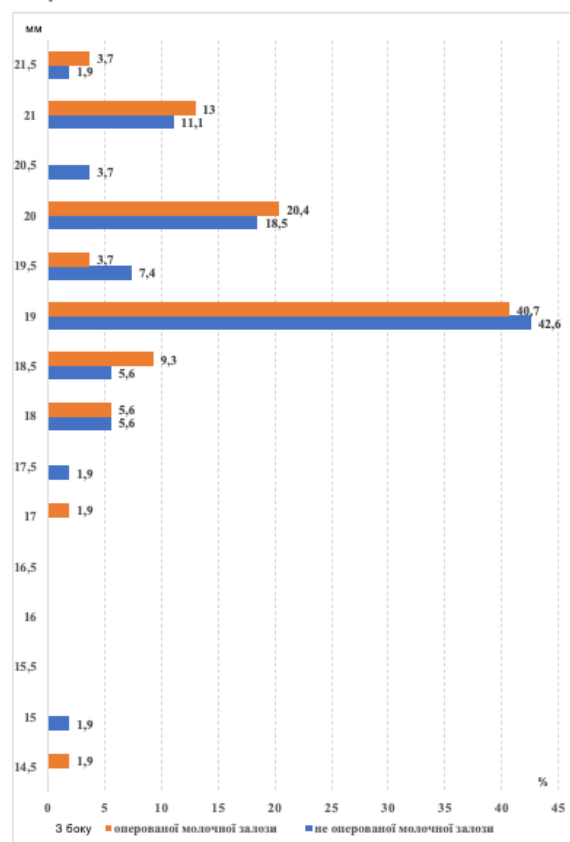


Рисунок 35. Розподіл діаметрів верхніх кінцівок у 1 та 2 вимірах у пацієнтів з технікою переміщення без урахування лімфостазу.

Група дослідження з лімфостазом.

Показник значущості критерію нормальності розподілу (за Шапіро-Уїлком) серед пацієнтів з технікою переміщення, у яких виник лімфостаз.

Таблиця 20. Показник статистичного значущості нормального розподілу пацієнтів групи дослідження з лімфостазом.

	Іпсилатеральна кінцівка	Контрлатеральна кінцівка
Вимір 1	0,354	0,004
Вимір 2	0,958	0,712
Вимір 3	0,837	0,876
Вимір 4	0,101	0,005
Вимір 5	0,328	0,011
Вимір 6	0,456	0,340

Згідно критерію Шапіро-Уїлка:

	Не відповідають нормальному розподілу	Відповідають нормальному розподілу
Іпсилатеральна		Всі виміри
Контрлатеральна	Виміри 1, 4, 5	Виміри 2, 3, 6

В загальній вибірці в період з першого до четвертого виміру частка тих, в кого спостерігається різниця між діаметрами кінцівок, значно зростає. Причому, якщо частка пацієнток з різницею між діаметрами кінцівок у першому вимірі в обох групах була майже однаковою (26,4% і 29,5%), то значно більший приріст частки пацієнток з різницею спостерігався в групі з лімфостазом (до 100% у четвертому вимірі).

В четвертому і п'ятому вимірах частка пацієнок з різницею в діаметрах незначно знижується. Розбіжності між досліджуваними групами є статистично значущими ($p\text{-value} < 0,01$). З п'ятого до шостого виміру ця частка суттєво спадає.

Вище зазначені тенденції спостерігалися в обох досліджуваних групах.

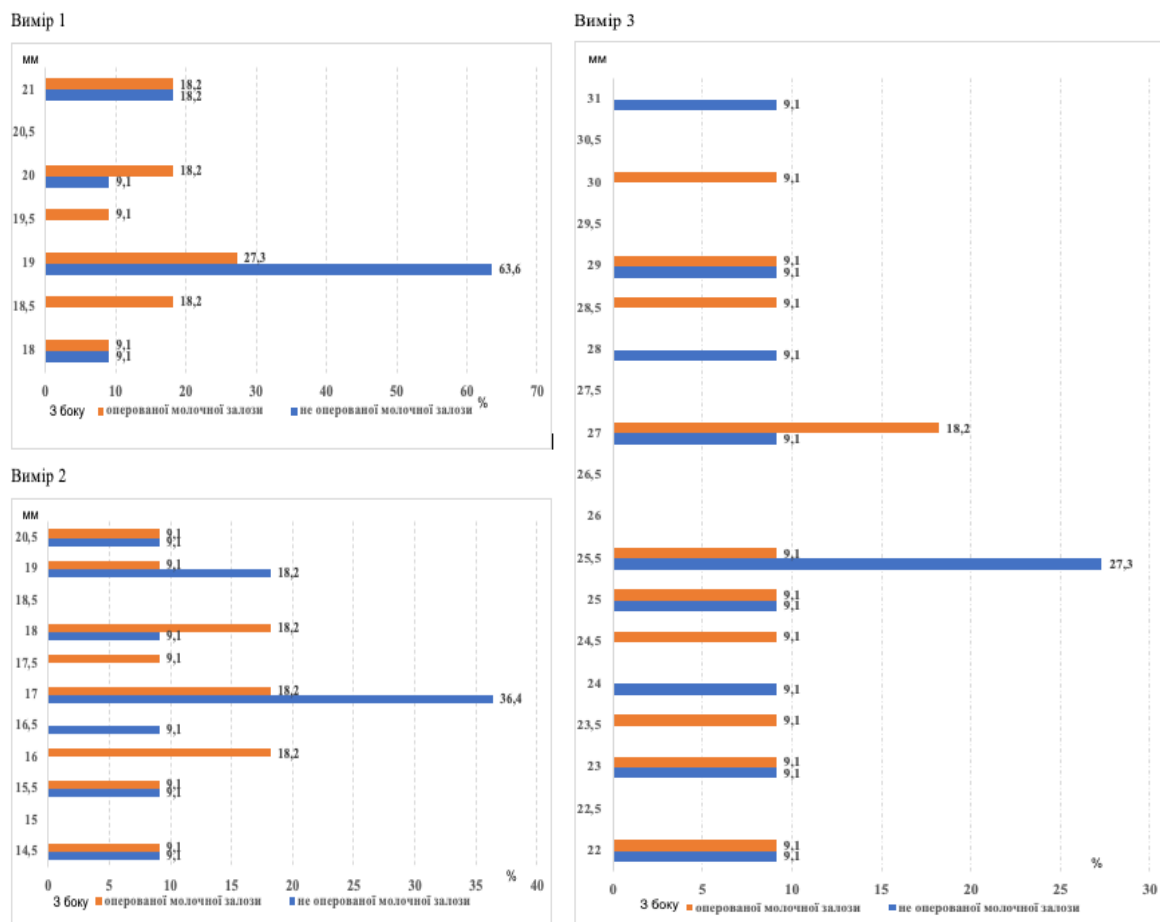


Рисунок 36. Розподіл діаметрів верхніх кінцівок у 1-3 вимірах у пацієнтів технікою переміщення з лімфостазом.

Таблиця 21. Аналіз відмінностей в замірах верхньої кінцівки у пацієнтів групи дослідження.

	Загальна n=54	З лімфостазом n=11	Без лімфостазу n=43	p-value
Вимір 1				
Наявна різниця	28,9	26,4	29,5	1,000
Відсутня різниця	61,1	63,6	60,5	
Вимір 2				
Наявна різниця	33,3	54,5	27,9	0,150
Відсутня різниця	66,7	45,5	71,1	
Вимір 3				
Наявна різниця	44,4	63,6	39,5	0,186
Відсутня різниця	55,6	36,4	60,5	
Вимір 4				
Наявна різниця	59,3	100,0	48,8	0,002
Відсутня різниця	40,7	0,0	51,2	
Вимір 5				
Наявна різниця	53,7	90,9	44,2	0,007
Відсутня різниця	46,3	9,1	55,8	
Вимір 6				
Наявна різниця	44,4	45,5	44,2	1,000
Відсутня різниця	55,6	54,5	55,8	

Результат.

Загальна кількість пацієнтів у групі контролю та групі дослідження склали 54 та 52 пацієнти відповідно. Пацієнтів із встановленим лімфостазом у групі контролю склало $n=11$ (20,3%) проти $n=10$ (19,2%) у групі дослідження. Згідно аналізу різниці між замірами верхніх кінцівок в двох групах пацієнтів, ми маємо більшу кількість статистично значимих відмінностей на різних рівнях замірів у групі контролю. Але при детальному вивченні показників виявляється наступні дані.

По-перше, у пацієнтів із діагностованим лімфостазом суттєва різниця у проксимальних відділах визначається в групі із переміщенням об'ємом - для четвертого заміру 100% проти 80% і для п'ятого 90,9% проти 0% для досліджуваної та контрольної групи відповідно.

По-друге, для випадків статистично значимої відмінності в діаметрах верхньої кінцівки у пацієнтів контрольної групи відсоткова перевага схиляється в бік відсутності різниці у замірах або рівного розподілу.

Також простежується демографічна відмінність між групами у рівнях ІМТ. В той час, як у контрольній групі, більша кількість пацієнтів з ІМТ=30-34,9 (5,6% проти 24,5% при $p=0,01$), то в досліджуваній групі визначається більша кількість пацієнтів з ІМТ=18,5-24,9 (50,0% проти 24,5% при $p=0,05$).

Висновок.

Досліджено, що лімфостаз верхньої кінцівки після хірургічного лікування раку молочної залози розвивається у 19,2% пацієнтів через 12 місяців, що проявляється різницею понад 1 см між замірами на рівні середини передпліччя (100% проти 0%, $p<0,05$) та зап'ястку (90,9% проти 9,1%, $p<0,05$).

Визначено, що техніка хірургічного втручання не впливає на розвиток лімфостазу верхньої кінцівки через 12 місяців після операції (20,3% проти 19,2%, $p>0,05$).

6.2. Дослідження факторів ризику розвитку лімфостазу асоційованого з лікуванням раку молочної залози.

Для аналізу ризиків розвитку лімфостазу асоційованого з лікуванням РМЗ використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В нашому дослідженні ми обрали наступні фактори ризику: індекс маси тіла, техніка оперативного втручання, неoad'ювантна хіміотерапія, кількість видалених та патологічно уражених лімфатичних вузлів, що визначалося на післяопераційному макропрепараті під час гістологічного дослідження, та ад'ювантна хіміотерапія зони регіонального лімфовідтоку. Аналіз проводився на досліджуваній та контрольній групах.

При побудові шестифакторної моделі прогнозування ризику розвитку лімфостазу верхньої кінцівки, площа під ROC-кривою $AUC = 0.77$ (95% ВІ 0,65 – 0,89), статистично значимо перевищує 0.5 ($p < 0,05$), що є свідченням адекватності побудованої моделі.

Для визначення мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з вихідною змінною, було використано метод покрокового відкидання змінних.

Згідно регресійного аналізу наступні факторні ознаки було покроково відкинуто:

- Опромінення зони регіонального лімфовідтоку ($p=0,802$);
- Кількість уражених лімфатичних вузлів ($p=0,639$);
- Техніка операції (За допомогою тесту Вальда $p=0,454$);
- Неoad'ювантна хіміотерапія ($p=0,155$).

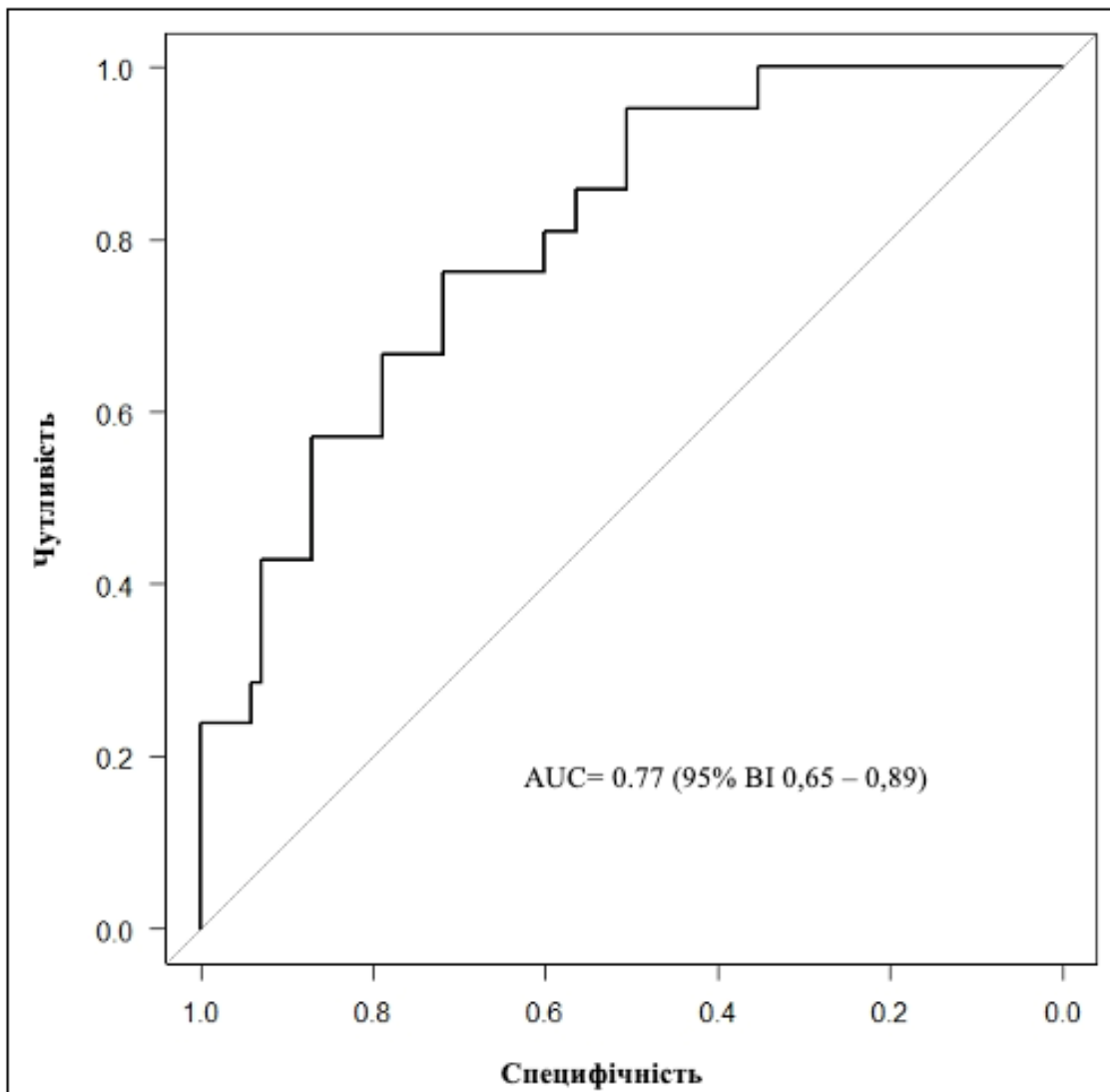


Рисунок 37. ROC-крива шестифакторної логістичної моделі регресії

В результаті виявлено дві факторні ознаки пов'язані з ризиком розвитку лімфостазу: ІМТ та кількість видалених лімфатичних вузлів.

Наступним кроком була побудована логістична модель прогнозування ризику із виділеними факторами. Модель може бути оцінено добре AUC=0,77 (95% ВІ 0,66-0,86), статистично значимо перевищує 0.5 ($p<0,05$).

Таблиця 22. Коефіцієнти шестифакторної моделі прогнозування ризиків

	Значення коефіцієнту моделі, $b+m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник ВІІ (95% ВІ)
Const	-5,82	0,005	-
Техніка втручання	0,56	0,4	-
Променева терапія	0,19	0,8	-
Хіміотерапія	-0,89	0,1	-
Кількість видалених лімфатичних вузлів	0,08	0,008	1,09 (1,02-1,16)
Кількість уражених лімфатичних вузлів	0,08	0,7	-
Індекс маси тіла	0,13	0,04	1,14 (1,00-1,29)

При порівнянні прогностичних характеристик двофакторної моделі з якістю моделі, побудованої на всіх шести змінних не виявлено їхнього погіршення.

Таблиця 23. Коефіцієнти двофакторної моделі прогнозування ризику розвитку лімфостазу верхньої кінцівки.

	Значення коефіцієнту моделі, $b+m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник ВІІ (95% ВІ)
Const	-5,47	0,005	-
Кількість видалених лімфатичних вузлів	0,09	0,0006	1,1 (1,04-1,16)
Індекс маси тіла	0,11	0,03	1,12 (1,01-1,24)

Отримана математична модель прогнозування ризику розвитку лімфостазу може бути виражена формулою:

$$\ln \left(\frac{Y}{1-Y} \right) = -5,47 + 0,09 * \text{Кількість видалених вузлів} + 0,11 * \text{ІМТ}$$

Висновок.

Визначено, що ризик розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози пов'язаний з підвищенням індексу маси тіла понад 29,17 (ВШ 1,12 (1,01-1,24), $p < 0,05$) та кількістю видалених лімфатичних вузлів понад 15 (ВШ 1,1 (1,04-1,16), $p < 0,05$).

6.3. Побудова математичної моделі прогнозування ризику виникнення лімфостазу асоційованого з лікуванням раку молочної залози

Наступним етапом нашої роботи стала оцінка якості логістичної моделі, яка складалась із побудови та аналізу ROC-кривої та оцінки прогностичних характеристик тесту. Ми використовували дані для прогнозування ризиків для груп дослідження та контролю, що отримали із попереднього дослідження.

$$1) \ln \left(\frac{P}{1-P} \right) = -5,47 + 0,09 * \text{Кількість видалених вузлів} + 0,11 * \text{ІМТ}$$

формула, що описує модель прогнозування ризику розвитку лімфостазу;

$$2) P = e^x / (1 + e^x)$$

формула, що дозволяє визначити значення ризику розвитку лімфостазу, де e - математична константа ($e=2,71828$), а x – коефіцієнт моделі ($x = -5,47 + 0,09 * \text{Кількість видалених вузлів} + 0,11 * \text{ІМТ}$).

Для побудови ROC-кривої ми використовували отриманні дані в таблицях, завантаживши їх у програму R-commander.

Параметри для побудови кривих були наступними: цінність прогнозу «випадку» та «не випадку» вважали як однакову, розповсюдженість випадку відповідає нашим даним.

Для нашої моделі $P_{\text{граничне}} = 0,191$, що веде до наступного твердження про те, що для $P(\text{пацієнта}) \geq P$ – прогнозується ризик гр. «випадку», в той час для $P(\text{пацієнта}) < P$ – гр. прогнозується «не випадок».

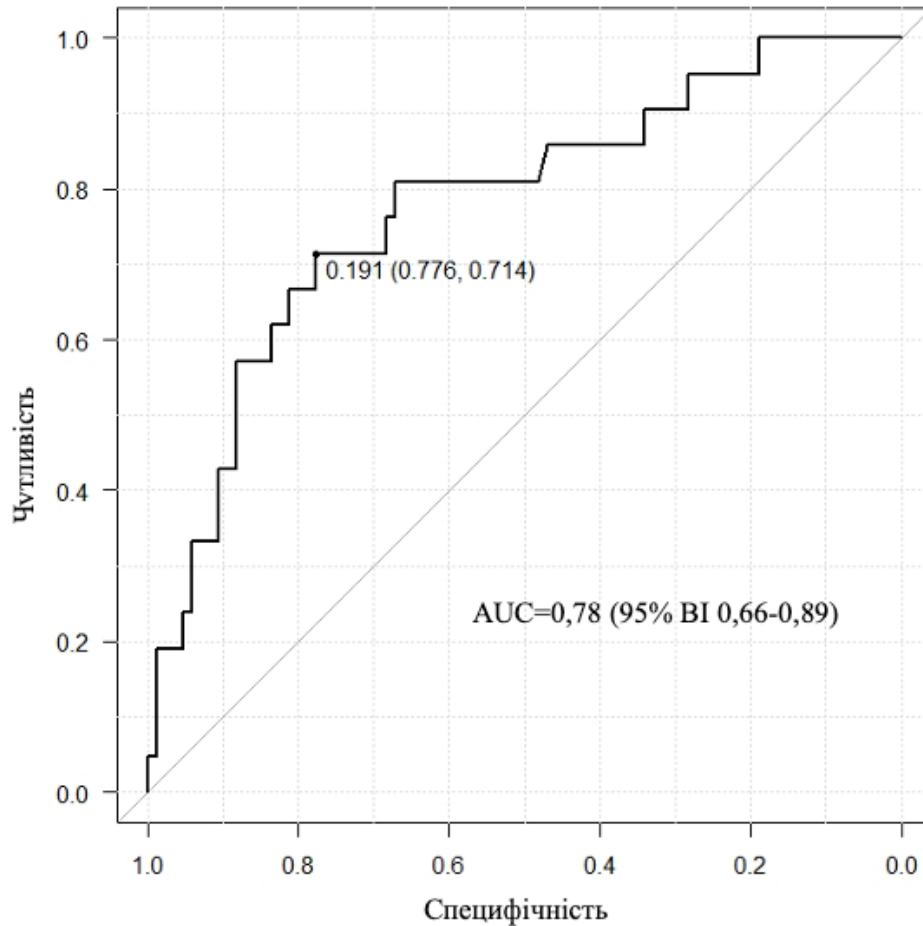


Рисунок 38. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку лімфостазу у пацієнтів після хірургічного лікування раку молочної залози.

Останнім нашим кроком було визначення кількості вірних та неправильних прогнозів при виборі отриманого граничного значення P .

Рішення, прийняте в тесті $P_{\text{граничне}} = 0,191$	Фактичний результат	
	Випадок	Не випадок
Позитивне	15	6
Негативне	66	19

Для визначення граничного значення $P_{гр.}$ запропонованого тесту прогнозування ризику розвитку лімфостазу верхньої кінцівки у пацієнтів, що отримали хірургічне лікування з приводу карциноми молочної залози при якому прогнозується розвиток хронічного набряку в залежності від визначених факторів ризику – кількість видалених лімфатичних вузлів та індекс маси тіла пацієнта, було використано метод побудови та аналізу операційних характеристик. Аналіз проводився на результатах лікування 106 пацієнтів (21 випадок розвитку лімфостазу).

Пропонований тест дозволяє прогнозувати ризик розвитку лімфостазу, $AUC=0,78$ (95% ВІ 0,66-0,89), статистично значимо ($p<0,05$) відрізняється від 0,5. Для вибору оптимального граничного значення тесту було використано метод розрахунку Yoden Index (J):

$$J = \max \{ \text{чутливість}_{гр.} + \text{специфічність}_{гр.} \}$$

де $\text{чутливість}_{гр.}$ – значення чутливості тесту при даному значенні P ,
 $\text{специфічність}_{гр.}$ – значення специфічності тесту при даному значенні P .

Згідно нашого дослідження ми отримали значення оптимальної границі прийняття рішення $P = 0,191$: для $P(\text{пацієнта}) \geq P_{гр.}$ прогнозується ризик розвитку лімфостазу, для $P(\text{пацієнта}) < P_{гр.}$ прогнозується сприятливий результат, що може виключати розвиток лімфостазу.

Для отриманого порогу прийняття рішення отримали наступні характеристики тесту:

- чутливість тесту складає 18% (95% ВІ 10,8% – 28,7%),
- специфічність тесту – 76% (95% ВІ 54,9% – 90.6%),
- прогностичність позитивного результату тесту PPV= 71,4% (95% ВІ 47,8% – 88,7%),
- прогностичність негативного результату тесту NPV = 22,4% (95% ВІ 14,0% – 32,7%).

Значення діагностичної точності досягає 32,1% (95% ВІ 23,3% – 41,8%).

Висновок.

Розроблено математичну модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози з урахуванням індексу маси тіла понад 29,17 та кількість видалених лімфатичних вузлів понад 15 (AUC=0,78 (95%ВІ 0,66-0,89, $p<0,05$). Значення діагностичної точності математичної моделі досягає 32,1% (95% ВІ 23,3% – 41,8%).

АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Перша міжнародна консенсусна конференція щодо стандартизації ООЗ хірургічних втручань відбулась у 2017 році [22]. Об'єднана асоціація мамологів та гінекологів Німеччини, Австрії та Швейцарії провели електронне опитування експертних груп учасників.

Більшість експертів обрали Дворівневу систему за Krishna B. Clough як стандарт в клінічній практиці для вибору показань та техніки онкопластичного втручання при передопераційному плануванні. Щодо використання класифікації для систематизації хірургічних втручань в медичній документації та в системі оплати медичних послуг, то група експертів визначила шляхом голосування описану систему не зручною. Думки експертів також розділились щодо зручності використання Дворівневої класифікації у клінічних дослідженнях. За результатами голосування було резюмовано відсутність необхідності формування нової системи класифікації.

В своїй повсякденній практиці в лікарні LISOD використовується модифікована класифікація на основі системи Krishna B. Clough. Впроваджений розподіл оснований на врахуванні ряду критеріїв – параметри пацієнта та пухлини. Вік, маса тіла, розмір та форма молочної залози, наявність супутньої патології, а також розмір пухлини, її локалізація, біологічні особливості та кількість вогнищ ураження – це основні фактори, що оцінює хірург перед проведенням оперативного втручання.

Питання раціонального підбору кандидатів для онкопластичних органозберігаючих втручань є актуальним по теперішній час. Ряд робіт, які вказують на важливість естетичного вигляду молочних залоз у пацієнток із перенесеним РМЗ, підтверджують перевагу в покращенні психологічного стану [46,47]. Однак важливо врахувати, що не всі пацієнти є кандидатами для

того чи іншого технічного прийому. Окрім того, важливим безпековим фактором є низький рівень післяопераційних ускладнень, що дозволяє підтримувати вчасність термінів проведення наступних етапів лікування.

Завдяки незгасаючій актуальності онкопластичних органозберігаючих операцій, наукова література поповнюється роботами щодо покращення підбору пацієнтів для певної категорії втручань. Так на тлі існуючих рекомендацій Асоціації грудних хірургів [48] та Британської асоціації пластичних, реконструктивних та естетичних хірургів [49], було створено стислі коментарі щодо менеджменту пацієнтів із РМЗ, які підлягали хірургічному втручанню [50]. Автори даної роботи вносять чіткі показання для підбору пацієнтів для різних варіантів оперативного втручання. Ці варіанти охоплюють конкретні ключові моменти підбору пацієнтів до органозберігаючих операцій методами ПМО та ПРО, а також прописують алгоритм інформованості пацієнтів щодо виникнення ускладнень та варіантів медикаментозної та психологічної допомоги при їх виникненні. Такий підхід дозволяє залучити пацієнта у вибір бажаного втручання, яке може відповідати їх потребам та очікуванням.

Слід не виключати той факт, що різноманіття ООЗ операцій вражає і має певні технічні складності, які потребують оцінки [45]. Саме тому завданням даної роботи було врахування певних факторів, які впливають на вибір того чи іншого варіанту операції. Нами було представлено 5 основних груп органозберігаючих методик відновлення форми молочної залози. Акцентом нашої уваги стали критерії вибору техніки переміщення об'єму. Реконструкція дефекту нептозованої молочної залози розміру А та В має певні технічні складнощі. Використання перфорантних клаптів бічної грудної стінки (ПК БГС) досить новий метод. Цей метод еволюціонував із варіантів пластики LD-клаптя (*latissimus dorsi*) та ротаційного клаптя на широкій основі (ШРК).

На відміну від використання ШРК, де мобільність донорської тканини обмежена діапазоном кута ротації, ПК не мають великої площі контакту із донорською зоною. Мобільність ПК обмежена лише довжиною та місцем виходу перфорантної судини. Такі умови мають ряд переваг. По-перше, більш мобільні властивості ПК дозволяють під час пластики дефекту МЗ ремоделювати форму деепідермізованого клаптя, адаптуючи його до форми видаленого макропрепарату. Цей прийом допомагає відновлювати об'єм та попередню природню форму залози. По-друге, закриття донорської зони не призводить до формування додаткових тілесних деформацій, що зустрічається при застосуванні ротаційних клапотів на різних широких основах або LD-клаптів. Модифікація дизайну перфорантного клаптя була представлена Farid Meybodi et al. у 2019 році [27]. Дизайн клаптя був адаптований до природних контурів залози, що дозволяло сховати післяопераційний рубець в нижньо-латеральному контурі залози. В технічному плані дана техніка відноситься до більш складних і «крива навчання» для виконання пластики ПК залежить від вміння ідентифікації та виділення перфорантної судини, але, на відміну від пластики вільними клаптями, не потребує додаткових мікросудинних навичок.

Неодмінно, відзначаються технічні переваги використання ТПО в подальшому естетичному результаті та кількості хірургічних ускладнень над звичайними операціями без використання методів онкопластики [47]. Але також є відкриті питання взаємодії ПК із новими протоколами ад'ювантної променевої терапії.

В нашій роботі ми не враховували коморбідні стани та віддалені результати пов'язані з віддаленими місцевими рецидивами через недостатній термін спостереження. Проте отримані результати можуть активно використовуватись у рекомендаціях щодо оптимізації алгоритму підбору пацієнтів для проведення онкопластичних органозберігаючих операцій.

В 1971 році асоціацією National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) було розпочато дослідження B-04, в якому порівнювались результати загального виживання серед групи пацієнтів, яким було проведено мастектомію та пацієнтів, у яких були проведені комбінація органозберігаючої операція та ад'ювантної променевої терапії. Перші результати показали відсутність різниці в загальному виживанні, що підтвердилось після 25 років дослідження обраних груп. Результатом цього глобального дослідження було всезагальне прийняття комбінації органозберігаюча операція та променева ад'ювантна терапія як «золотий стандарт» лікування ранніх стадій РМЗ.

Проте функціональність та кінцевий зовнішній вигляд органу не враховувалися при плануванні техніки видалення та закриття дефекту рани, що суттєво впливало на якість життя пацієнтів, особливо фізично та сексуально активної вікової групи. За даними досліджень більше ніж 30% пацієнтів після ОЗХ мали значні деформації форми залози, що потребували складних коригуючих втручань [38,39].

Поява великої кількості технік та значна актуальність онкопластичного підходу лікування потребувала визначення достовірності в безпеці.

Так, у 2016 році, науковий світ ознайомився з результатами великого метааналізу, у якому порівнювались ОЗХ та ООЗ хірургія МЗ [40]. Було проаналізовано 3 групи пацієнтів – група А включала пацієнтів з РМ, група В пацієнти із відновленням грудей за допомогою перфорантних клаптів бічної грудної стінки та передньої черевної стінки, та група С із пацієнтами, яким провели органозберігаючі втручання без онкопластичних принципів. Результати аналізу показали переваги ООЗ операцій у можливості зберегти груди при більш складних параметрах пухлини (середня маса видаленого препарата у групах А та С склали 249 гр. та 64 гр., а середні показники розміру пухлини склали 2,9 см та 1,2 см відповідно.)

Наступним недоліком ОЗХ стала залежність деформації залози від розміру та форми пухлинної маси в паренхімі тканини. На відміну від звичайної ОЗХ, при ООЗ втручаннях виконуються широкі контурні доступи, що не завжди відповідають проекції пухлини, але дають змогу хірургу більш технічно провести видалення пухлини та розширення країв резекції за потребою інтраопераційного гістологічного дослідження. Іншою перевагою таких втручань є змога видаляти більший відсоток об'єму залози з одномоментним відновленням дефекту перерозподілом власною тканини або заміщенням дефекту за допомогою клаптів. Основним питанням безпеки є чистота країв резекції при виконанні органозберігаючих операцій. Дискусії щодо визначення статусу R0 активно обговорюють на різних наукових майданчиках [44]. Описані технічні властивості та перевага ООЗ втручань в максимально-можливій величині маси видаленого макропрепарату дає можливість для додаткового розширення країв резекції, що особливо актуально для залучення одразу декількох країв. Можливість видалення більшої кількості паренхіми без погіршення остаточного естетичного вигляду залози надає переваги онкопластичним втручанням.

Таблиця 24. Показники параметрів пухлини та оперативних втручань.

	ПРО	ПМО	ОЗХ
Розмір пухлини, см	2,51(1,5-4,0)	2,92(2-4,4)	1,23(0,7-1,5)
Маса препарату, гр	249(200-338)	184(94-310)	64
Позитивний край, %	12,4	12,2	20,6
Релампектомія, %	2,94	5,66	14,6

Таблиця 25. Віддалені результати та задоволення пацієнтів.

	ПРО	ПМО	ОЗХ
Спостереження, міс	34,9	40,6	69,8
Місцеві рецидиви, %	4,71	3,64	6,97
Задоволення результатом, %	89,2	91,9	82,9

ПРО- техніка перерозподілу об'єму, ПМО – переміщення об'єму,
ОЗХ – органозберігаюча хірургія без принципів онкопластики.

У тому ж 2016 році у «The journal of cancer surgery» опублікували результати огляду 40 публікацій, щодо віддалених онкологічних подій у пацієнтів з РМЗ залози після ООЗ операцій. Розділ пацієнтів відбувався за принципом вибору техніки - ПМО та ПРО. При вираженій гетерогенності популяції пацієнтів та не уніфікованому тлумаченні терміну країв резекції діапазон частоти R1 при використанні різних онкопластичних технік склав 0-36%. Рівні локальних рецидивів склали 0-10,8% та 0-8% для пацієнтів із ПМО та ПРО техніками відповідно [41]. Важливим фактором безпеки хірургічних онкологічних втручань є низький рівень післяопераційних ускладнень як фактор, що вплив на затримку початку наступного етапу лікування. Представлені дані Метааналізу в якому порівнювались органозберігаючі та онкопластичні хірургічні втручання, рівні ускладнень склали 14% проти 24% у групах ООЗ та ОЗХ відповідно [42]. Структура ускладнень склала серому ложа пухлини, розходження країв рани, інфекція рани, некроз країв рани та гематома рани. Відсоток пацієнтів, які потребували хірургічного втручання, склав - 3%. За даними літератури найбільш частою потребою в повторному втручанні стала рання післяопераційна кровотеча [42, 43].

Також слід відмітити, що наявність післяопераційних ускладнень у групах ООЗ втручань не впливали на терміни проведення наступних етапів лікування.

Метою нашого дослідження було визначення рівнів хірургічних ускладнень та несприятливих онкологічних подій у пацієнтів, що отримали лікування в одноцентрових умовах, а також порівняння отриманих даних із світовою статистикою. Структура основних хірургічних ускладнень не відрізнялась від представлених у літературі [41]. При різних термінах спостереження у групах порівняння 40,6 місяців проти 24 місяці рівні місцевих рецидивів відрізнялись у групі дослідження (0% проти 3,64%). Так само ми бачимо відмінність у питомій масі пацієнтів із залученим краєм резекції (2% проти 12,2%).

Таблиця 26. Порівняння показників пухлин та онкологічних подій у пацієнтів з технікою переміщення об'єму.

	Світові дані	LISOD
Розмір пухлини, см	2,92 (2-4,4)	2,8 (1,2-5,5)
Маса макропрепарату, гр	184 (94-310)	52,5 (10-204)
Позитивний край, %	12,2	2
Спостереження, міс	40,6	24
Місцеві рецидиви, %	3,64	0

В основі дослідження факторів розвитку лімфаостазу лежить розуміння патогенезу та причин, які провокують розвиток цього багатокомпонентного стану. До всього цього ми додаємо той факт, що галузь клінічної анатомії лімфологія є досить молодого і продовжує розвиватись. Так, фундаментальне розуміння базових принципів розташування магістральних лімфатичних судин та вузлів не відчуло суттєвих змін. І, якщо розглядати зміни у розумінні анатомії лімфатичних шляхів м'яких тканин, то погляди науковців більше сконцентровані на пошуку додаткових коллатералей між поверхневими, та глибокими судинами, та методах їх візуалізації [56,57]. Ряд останніх досліджень підтверджують ключові моменти у розумінні анатомії лімфатичної системи верхньої кінцівки.

Розглянемо основні принципи, на які ми будемо опиратись у нашому дослідженні:

1. Анатомія лімфатичних шляхів аксилярного басейну не має суттєвих відмін у чоловіків та жінок (58);
2. Поверхневі лімфатичні судини ділянки МЗ дренують значну кількість лімфи у домінантні для цієї зони дренування вузли першого порядку аксилярної ділянки, так звана група вартових вузлів. На основі цього принципу побудована оперативна тактика у лікуванні пацієнтів ранніх форм РМЗ без клінічних та інструментальних даних про їх ураження.
3. Поверхневі лімфатичні судини верхньої кінцівки пов'язані із аксилярним колектором лімфатичних вузлів. Вартовий вузол, через який дренується значна кількість лімфи верхньої кінцівки не завжди є таким для лімфи зони відтоку з молочної залози. На основі цього принципу побудовані дослідження про реверсивне аксилярне картування [59].

За даними літератури існують варіанти анатомії поєднання (11%) аферентних протоків вартового вузла верхньої кінцівки із вартовим вузлом від зони дренажу залози. Також дослідники описують близьке розташування цих двох вузлів без їх чіткого зв'язку (13%), що може трактуватись технічними особливостями роботи із різними контрастними речовинами [59].

В нашому дослідженні були поставлені низка завдань. В першій частині ми аналізували отримані результати замірів верхніх кінцівок через 1 рік після оперативного втручання. Отримане співвідношення різниці між кінцівками у групах дослідження та контролю вказують на переважання набряку у нижній третині плеча та верхній та середній третинах передпліччя. Але враховуючи незначний термін після основного лікування, слід враховувати особливості патогенетичних змін в тканинах.

Зважаючи на важливість розуміння патогенезу розвитку хронічного набряку верхньої кінцівки для адекватного лікування, свого часу були змодельовані умови розвитку лімфостазу на тваринах, що дозволило визначити основні етапи тканинних та гуморальних змін в досліджуваних тканинах. Так Jamie C. Zampell у своїй роботі зазначає наступні твердження: в умовах інтерстиціального набряку тканин лімфатичним екссудатом, збагаченим білковими компонентами, рівень запальних профакторів переважав над таким у тканинах з нормальною системою лімфовідтоку [60]. Імуногістохімічний аналіз тканин, що перебували в умовах хронічного лімфостазу, показував 4-х кратне збільшення рівня CD45 в підшкірній жировій тканині, а також збільшення кількості волокон колагену I типу, що відповідало активації фіброгенезу. Гістологічний аналіз досліджуваної тканини виявив збільшення рівня адипоцитів за рахунок інтенсивного ліпогенезу. Автор дослідження пояснює це активною міграцією макрофагів та мононуклеарів в зону

порушеного лімфовідтоку. Роль макрофагів у лімфо- та ангіогенезі полягає у продукуванні прозапальних цитокінів та диференціації у лімфатичні ендотеліоцити [61]. Також макрофаги беруть участь у розвитку хронічного запалення жирової тканини при ожирінні [62]. На даний час ведуться дискусії щодо прямого впливу лімфогенезу на розвиток надмірної кількості жирової тканини [63]. Прямий вплив місцевого порушення цілісності лімфатичної системи на формування умов жирової гіпертрофії пояснюється за рахунок транспортної функції першої. Так як лімфатичні колектори відповідають за повернення в циркуляторне русло інтерстиційного білку, то, вірогідніше за все стосується і транспортних ліпопротеїдів [64].

Якісне визначення розподілу жирового та рідинного компоненту в анатомічних шарах ураженої кінцівки до останнього часу було ускладненим і обмежувалось стандартним замірами рук в контрольних точках, що обмежувало індивідуальний підбір пацієнтів для персоніфікованого лікування. Встановлення факту лімфостазу за рахунок збільшення об'єму ураженої кінцівки, не полегшувало вибір методу впливу на патологічну зону. Так компресійна білизна не є методом вибору при переважному надлишку жирової тканини. Розвиток візуальних методів діагностики дозволяють проводити диференційний аналіз морфологічних змін ділянок тіла із порушеною системою лімфовідтоку. Серед представлених сучасних діагностичних можливостей широко використовуються ультразвукова та рентгенологічна системи візуалізації, хромолімфографія із використання індоціаніну зеленого в інфрачервоному світлі та магнітно-резонансна томографія, а також імпедансометрія. Кожен метод має ряд вимог та недоліків. Так ультразвукова діагностика як стандартний метод візуальної оцінки м'яких тканин дозволяє

диференціювати жировий компонент від рідинного, але якісна оцінка обмежується лише визначенням товщини шкіри та підшкірної клітковини на певних досліджуваних ділянках, що не дає змоги панорамно вивчити загальний перерозподіл патологічних процесів у тканинах в різних анатомічних компартментах [71]. Marco Borri, Mphys et al. у своїй праці представляє можливість високої роздільної здатності магнітно-резонансної томографії визначати анатомію набряку. Техніка Dixon використана в дослідженні дозволяє відтворювати зображення з різним часом відповіді, допомагаючи диференціювати жирову тканину від інших структур. Представлені результати зображують детальні морфологічні зміни верхніх кінцівок у пацієнтів після хірургічного та/або променевого лікування на регіональні шляхи лімфовідтоку [72]. Жировий компонент переважав в епіфасціальному просторі в домінуючій кількості пацієнтів з боку ураження. Відносно кількості рідини до жиру, то різниця переваги жирової тканини досягала 94% відсотків над неураженою стороною. Тим не менше, накопичення рідини є значним і знаходиться переважно нижче ліктя. Враховуючи розподіл навколо центральної осі руки, рідина накопичується в нижній частині зовнішньої сторони кінцівки, з більшим відкладенням безпосередньо під шкірою і, меншою мірою, над м'язом. Автори праці рекомендують використовувати досліджуваний метод візуалізації з метою підбору персоніфікованого лікування лімфостазу - визначення когорти пацієнтів, яким все ще буде корисно стандартне компресійне лікування або тих, хто підходить для ліпосакції, при умові домінування жирової тканини над набряком. В цілому отримані метричні показники у пацієнтів із набряком верхньої кінцівки в лікарні LISOD відповідають розподілу, представленому у дослідженні Marco Borri.

Аналіз результатів дослідження, яке спрямована на визначення факторів, що підвищують ризик розвитку лімфостазу асоційованого лікуванням карциноми молочної залози.

Ми звернулись до результатів роботи команди Інститута Здоров'я та біомедичних інновацій Квінсленду [15]. Аналіз літератури відносно причин розвитку цього патологічного стану вказує на сильний зв'язок із проведенням аксиллярної лімфодисекції, кількістю видалених лімфатичних вузлів та показником індексу маси тіла. Помірний зв'язок існує між розвитком хронічного набряку та проведенням ад'ювантної променевої терапії, кількістю уражених лімфатичних вузлів, та фізичною активністю пацієнта. А вплив таких чинників як вік пацієнта, розвиток інфекційних ускладнень та артеріальна гіпертензія, діагностована ще до операції, мали мінімальну ступінь доказовості.

Ряд робіт підтверджує пряму залежність розвитку ЛАЛ РМЗ у пацієнтів із високим ІМТ [69,70,73].

В нашій роботі було вперше в Україні розроблено модель прогнозування ризиків лімфостазу асоційованого з лікуванням раку молочної залози.

Нещодавні результати спільноти вчених Барселони представили модель прогнозування ризику ЛАЛ РМЗ на великій популяції пацієнток [75]. Дизайн дослідження включав ретроспективний аналіз когортних груп пацієнток із наявністю та відсутністю лімфостазу. Серед факторів, які досліджувались, були представлені ІМТ, рівень виконаної лімфаденектомії, проведення ад'ювантної променевої терапії та неоад'ювантної хіміотерапії, наявність хірургічних ранніх ускладнень та коморбідних станів таких як артеріальна

гіпертензія. Використовуючи мультифакторний регресійний аналіз, дослідники отримали сильний зв'язок розвитку лімфостазу із кількістю видалених лімфатичних вузлів та надлишковою масою тіла пацієнтки.

Завданням нашого дослідження було введення додаткового фактору – типу онкопластичної органозберігаючої операції.

За нульову гіпотезу ми брали наступне твердження – техніка переміщення перфорантного клаптя бічної грудної стінки при онкопластичній операції на молочній залозі не підвищує ризик розвитку лімфостазу верхньої кінцівки зі сторони втручання.

Альтернативна гіпотеза мала наступний вигляд – техніка переміщення перфорантного клаптя бічної грудної стінки є фактором підвищення ризику розвитку хронічного лімфостазу.

Підтвердження альтернативної гіпотези дозволяє припустити існування варіативної анатомії поверхневих лімфатичних судин верхньої кінцівки, а отже підняти питання в подальшому вивченні та удосконаленню методів їх візуалізації.

Нам вдалось отримати аналогічні результати подібного дослідження при проведенні логістичного регресивного аналізу. Це вказує на важливість рутинного використання біопсії вартового лімфатичного вузла та селективної аксилярної лімфаденектомії згідно показань. Хоча ми не враховували такі факти як наявність коморбідних станів та наявність хірургічних ускладнень, в світових роботах не простежується взаємозв'язок цих факторів із підвищенням ризику розвитку ЛАЛ РМЗ. Вибір техніки ООЗ операції не впливає на розвиток лімфостазу.

Недоліком проведеного нами дослідження є величина популяції та терміни спостереження, що буде враховано в наступних роботах. Окрім того залишається неможливість рандомізації за техніками втручання, так як це потребує індивідуального підбору в залежності від параметрів пухлини та форми та розміру молочної залози.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено, що на вибір хірургічної техніки впливають: вік, розмір грудей, квадрант молочної залози, маса видаленого препарату, розмір пухлини, проведення неоад'ювантної хіміотерапії:

для техніки простого переміщення вік склав ± 53 (22-88) років, розмір грудей - А (8,33% $p < 0,05$), достовірно частіше локалізація пухлини зустрічалась у верхньо-внутрішньому квадранті - 22,4%, $p < 0,05$, маса видаленого препарату найменша в міжгруповому порівнянні - $\pm 44,6$ (12-175) г, $p < 0,05$, розмір пухлини $\pm 2,1$ (0,6-2,5) см, рідше проводилась НАХТ в порівнянні з іншими техніками - 16,7%, $p < 0,05$;

для дермо-гландулярного переміщення вік пацієнток ± 55 (29-76) років, розмір грудей, локалізація пухлини не мали статистичних відмінностей $p > 0,05$, маса видаленого препарату $\pm 107,8$ (12-412) г, розмір пухлини $\pm 2,76$ (0,5-3,7) см, кількість пацієнтів із НАХТ - 8,54%, $p > 0,05$;

для редукційних мамопластик вік пацієнток ± 54 (25-81) років, розмір грудей – С (39,4%), D (24,9%) та E (14,9%), $p < 0,05$, значно частіше локалізація пухлини у центральному квадранті - 16,2% $p < 0,05$, достовірно більші маса видаленого препарату $\pm 158,2$ (10-1034) г та розмір пухлини $\pm 3,2$ (0,2-15,8) см, $p < 0,05$, кількість пацієнтів із НАХТ - 35,6%, переважали пацієнтки із люмінальним типом А - 58%, $p < 0,05$;

для реконструкції клаптем на широкій основі вік пацієнток ± 53 (30-76) років, локалізація пухлини у верхньо-зовнішньому квадранті 90,4% $p < 0,05$, маса видаленого препарату $\pm 101,5$ (5-550) г, розмір пухлини $\pm 2,6$ (0,8-7,0) см, кількість пацієнток з НАХТ - 20,2%;

застосування реконструкції перфорантними клаптями бічної грудної стінки проведено у наймолодшій групі пацієнток 46 (26-74) років з розміром

грудей В (69,2%), масою видаленого препарату $\pm 52,5$ (10-204) г, та розмір пухлини $\pm 2,8$ (1,2-5,5) см. Досліджено, що в цій групі найбільша кількість із «тричі-негативним» типом - 20,3% та гіперекспресією Her2/neu - 17,2%, $p < 0,05$.

2. Визначено, що для реконструкції молочної залози перфорантними клаптями бічної грудної стінки загальний рівень ускладнень склав 15%, для редукційних мамопластик 25,9%, $p < 0,05$ та для реконструкцій клаптями на широкій основі 33,3%, $p < 0,05$. Сероми спостерігались у 7,5% пацієнток після реконструкції перфорантними клаптями порівнянно з клаптями на широкій основі 13,1% та дермо-гландулярними ротаціями 13,1%, $p < 0,05$; гематома у 4,5%; інфекційні ускладнення у 1,5% порівнянно з клаптями на широкій основі у 8,3%, $p < 0,05$; ішемія країв рани 3%, що менше ніж при редукційних мамопластиках - 9,6%, $p < 0,05$; некроз клаптя у 3%. Рівень R1 в групі реконструкцій перфорантним клаптем склав 3%, що не має відмінностей в міжгруповому порівнянні ($p > 0,05$). Досліджено, що проведені онкопластичні органозберігаючі операції із застосуванням перфорантних клаптів були безпечні за кількістю місцевих 0% та системних рецидивів 12% ($n=8$), що не має статистичних відмінностей у міжгруповому порівнянні при середньому строку спостереженні 24(6-88) місяців на 100% відстежених пацієнтів ($p > 0,05$).

3. Досліджено, що лімфостаз верхньої кінцівки після хірургічного лікування раку молочної залози розвивається у 19,2% пацієнтів через 12 місяців, що проявляється різницею понад 1 см між замірами на рівні середини передпліччя (100% проти 0%, $p < 0,05$) та зап'ястку (90,9% проти 9,1%, $p < 0,05$).

Визначено, що техніка хірургічного втручання не впливає на розвиток лімфостазу верхньої кінцівки через 12 місяців після операції (20,3% проти 19,2%, $p > 0,05$).

4. Визначено, що ризик розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози пов'язаний з підвищенням індексу маси тіла понад 29,17 (ВШ 1,12 (1,01-1,24), $p<0,05$) та кількістю видалених лімфатичних вузлів понад 15 (ВШ 1,1 (1,04-1,16), $p<0,05$).
5. Розроблено математичну модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу асоційованого з хірургічним лікуванням раку молочної залози з урахуванням індексу маси тіла понад 29,17 та кількості видалених лімфатичних вузлів понад 15 ($AUC=0,78$ (95%ВІ 0,66-0,89, $p<0,05$). Значення діагностичної точності математичної моделі досягає 32,1% (95% ВІ 23,3% – 41,8%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Впроваджено в практику застосування науково обґрунтованих параметрів вибору технік онкопластичної операції в залежності від розташування, розміру та типу пухлини, від розміру молочної залози та від віку пацієнтки.

Розширено показання для органозберігаючих операцій при розташуванні пухлини у верхньо-внутрішньому та центральному квадрантах нептенованої молочної залози на основі доповнених модифікацій перфорантного клаптя бічної грудної стінки.

Впроваджено в практику програма раннього виявлення та корекції лімфостазу верхньої кінцівки на основі отриманих результатів динаміки його розвитку у пацієнток після хірургічного лікування раку молочної залози.

Розроблено і впроваджено в практику математичну модель прогнозування ризиків розвитку лімфостазу з урахуванням індексу маси тіла та кількості видалених лімфатичних вузлів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Злоякісні новоутворення молочної залози. Бюлетень національного канцер-реєстру України №24. Київ. (2023)
2. Comparison of surgical and oncological outcomes between oncoplastic breast-conserving surgery versus conventional breast-conserving surgery for treatment of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 31 studies. Ali Mohamedahmed, S Zaman. Surg Oncol. Jun;42:101779. (2022)
3. Margin status recommendations after BCS for invasive cancers and DCIS. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 4.(2023).
4. Outcomes in volume replacement and volume displacement techniques in oncoplastic breast conserving surgery: A systematic review. Raufdeen F, Murphy J, J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021 Nov;74(11):2846-2855. (2021).
5. Locoregional perforator flaps in breast reconstruction: An anatomic review & quadrant algorithm. C Chartier, T Safran. Plast Recons Aesthet Surg. Apr;75(4):1328-1341. (2022).
6. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. Akriti Nanda, Jesse Hu, ochrane Database Syst Rev. Oct 29;10(10):CD013658. (2021).
7. Oncoplastic versus conventional breast-conserving surgery in breast cancer: a pooled analysis of 6941 female patients. Mohammed Tarek Hasan 1 2, Mohamed Hamouda. Breast Cancer. Mar;30(2):200-214. (2023).
8. Paving the way for changing perceptions in breast surgery: a systematic literature review focused on oncological and aesthetic outcomes of oncoplastic surgery for breast cancer. I Papanikolaou, C Dimitrakakis. Breast Cancer. Jul;26(4):416-427. (2019).

9. Prospective Surveillance for Breast Cancer-Related Arm Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. B S Rafn, J Christensen. Clin Oncol. Mar 20;40(9):1009-1026. (2022).
10. Improving Breast Cancer Surgery: A Classification and Quadrant per Quadrant Atlas for Oncoplastic Surgery. Krishna B. Clough, Gabriel J. Kaufman. Ann Surg Oncol 17:1375–1391. (2010).
11. Breast Imaging Reporting and Data System. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan (2023).
12. Patient factors associated with novel EAR-Q appearance, psychosocial, and social scales: A cross-sectional study and regression analysis. Gallo L, Churchill IF. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2024 Apr 10;93:62-69. (2024)
13. Oncoplastic partial breast reconstruction: concepts and techniques. Carrie K Chu, Summer E Hanson. Gland Surg. Jan;10(1):398-410. (2021).
14. Increasing Role of Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. Cary Kaufman. Oncol Rep. Dec 14;21(12):111. (2019).
15. Long-term Quality of Life in Patients With Breast Cancer After Breast Conservation vs Mastectomy and Reconstruction. Hanson SE, Lei X, Roubaud MS. JAMA Surg. 2022 Jun 1;157(6):e220631. (2022).
16. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. Fisher B, Anderson S. N Engl J Med, 347(16):1233-1241. (2002).
17. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Huan Wang, Xiaoyun Mao. Drug Des Devel Ther. Jun 18;14:2423-2433. (2020)

18. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. Amanda J Kerr 1, David Dodwell. *Cancer Treat Rev.* Apr;105:102375. (2022)
19. First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast conserving surgery. W. Weber, S. Soysal. *Cancer Res Treat* 165:139–149 (2017)
20. Editorial: New Approaches to Breast Cancer Radiotherapy. G. Jacobson, C. Takita. *Front Oncol* 11, 645615 (2021).
21. Radiation Boost After Adjuvant Whole Breast Radiotherapy: Does Evidence Support Practice for Close Margin and Altered Fractionation? S. Gulstene, H. Raziee. *Front Oncol* 10, 722 (2020)
22. First international consensus conference on standardization of oncoplastic breast conserving surgery. W. Weber, S. Soysal. *Front Oncol.* Jun 26;10:772. (2020)
23. Biological or artery flaps of the face. Esser J. Monaco: Institut Esser de Chirurgie Structrice; 1931.
24. The free transfer of skin flaps by microvascular anastomoses. An experimental study and a reappraisal. Daniel R, Williams H. *Plast Reconstr Surg* 52:16–31. (1973)
25. Use of a long island flap to bring sensation to the sacral area in young paraplegics. Dibbell D. *Plast. reconstruct. surgery* 54.220. (1974)
26. Hamdi M, Kapila AK, Waked K. Current status of autologous breast reconstruction in Europe: how to reduce donor site morbidity. *Gland Surg.* 2023 Dec 26;12(12):1760-1773. (2023)
27. The Modified Lateral Intercostal Artery Perforator Flap. F. Meybodi et al. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* Feb 5;7(2):e2066. (2019)

28. Locoregional perforator flaps in breast reconstruction: An anatomic review & quadrant algorithm. Chartier C. J Plast Reconstr Aesthet Surg. Apr;75(4):1328-1341. (2022)
29. Local Flaps to Cover Skin Necrosis after Skin-sparing Mastectomy and Prepectoral Reconstruction from PreQ-20 Trial. García-Novoa A, Acea-Nebril B, López-Domínguez C. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2024 Jan 8;12(1):e5510. (2024).
30. Intercostal and lumbar flap. Perforator Flaps: Anatomy, Technique, & Clinical Applications. Hamdi, M., Van Landuyt, K. Quality Medical, P. 514. (2006)
31. The anatomy of the subscapular-thoracorsal arterial system: study of 100 cadaver dissections. Rowsell A, Davies D. Br J Plast Surg;37:574-6. 1984
32. Successful clinical transfer of two free thoracodorsal axillary flaps. Baudet, J., Guimberteau, J.-C. and Nascimento, E. Plastic and Reconstructive Surgery, 58, 680. (1976)
33. Anatomical basis of the thoracodorsal axillary flap with respect to its transfer by means of microvascular surgery. Cabanie, H., Garbe, J. F. and Guimberteau, J.-C, Anatomia Clinica, 2, 65, (1980)
34. Advanced breast conservation and partial breast reconstruction - a review of current available options for oncoplastic breast surgery. Alder L, Zaidi M, Zeidan B, Mazari F. Ann R Coll Surg Engl. 2022 May;104(5):319-323 (2022)
35. A review of visualized preoperative imaging with a focus on surgical procedures of the breast. Rodkin B, Hunter-Smith D J. Gland Surg. Oct;8(Suppl 4):S301-S309. (2019)

36. Timing of Lymphedema After Treatment for Breast Cancer: When Are Patients Most At Risk? Mina AI, Brunelle CL, Salama L *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Jan 1;103(1):62-70 (2019)
37. The need to tailor the omission of axillary lymph node dissection to patients with good prognosis and sentinel node micro-metastases. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Chopin N. *Cancer Med.* 2023 Feb;12(4):4023-4032. (2023)
38. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. Nanda A, Hu J, Hodgkinson S. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 29;10(10):CD013658. (2021).
39. Breast-Conserving Surgery or Mastectomy?: Impact on Survival. Christiansen P, Mele M, Bodilsen A, Rocco N, Zachariae R. *Ann Surg Open.* 2022 Oct 5;3(4):e205. (2022).
40. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. Losken A, Dugal C. *Ann Plast Surg.* Feb;72(2):145-9. (2014)
41. A systematic review of oncoplastic volume replacement breast surgery: oncological safety and cosmetic outcome. Rutherford CL, Barker S, Romics L. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022 Jan;104(1):5-17. (2022)
42. ANTHEM Study Steering Group. Current practice and provision of oncoplastic breast-conserving surgery in the UK: results of the ANTHEM national practice questionnaire. Davies C, Whisker L, Skillman J *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Jul;200(2):163-170.(2023)
43. Oncoplastic surgery for breast cancer: Global perspectives and trends. Armstrong K, Maxwell J. *J Surg Oncol.* 2023 Nov;128(6):967-971. (2023)
44. Can We Do Breast-Conserving Surgery Without Intraoperative Frozen Section of Margin? Xu D, Wang K, Lin C, Li D, Pan C, Hu K, *Clin Breast*

- Cancer. 2024 Apr;24(3):191-198. doi: 10.1016/j.clbc.2024.01.019. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38368247. (2024)
45. Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. Hoffmann J, Wallwiener D. BMC Cancer Apr 8;9:108. (2009)
 46. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. Gilmour A, Cutress R. Eur J Surg Oncol. Sep;47(9):2272-2285. (2021)
 47. Increasing Role of Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. Kaufman CS. Curr Oncol Rep. Dec 14;21(12):111. (2019)
 48. <https://associationofbreastsurgery.org.uk/professionals/> (2022).
 49. <https://www.bapras.org.uk/professionals/clinical-guidance>. (2022).
 50. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. Nanda A, Hu J, Hodgkinson S. Cochrane Database Syst Rev. Oct 29;10(10):CD013658. (2021)
 51. American Cancer Society web page, “breast cancer facts and figures.” <https://www.cancer.org/> (2023)
 52. Upper-Limb Disability and the Severity of Lymphedema Reduce the Quality of Life of Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema. Ramirez-Parada K, Gonzalez-Santos A. *Current Oncology*. 30(9):8068-8077. (2023).
 53. The impact of arm lymphedema on healthcare utilization during long-term breast cancer survivorship: a population-based cohort study. Cheville A, Lee M. J Cancer Surviv. Jun;14(3):347-355. (2020).
 54. Lymphedema symptoms and limb measurement changes in breast cancer survivors treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary dissection: results of American College of Surgeons Oncology Group

- (ACOSOG) Z1071 (Alliance) substudy. Armer JM, Ballman KV. Support Care Cancer. Feb;27(2):495-503. (2019).
55. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature. Allam O, Park KE. Gland surg jour. Vol 9, No 2 April 28, (2020)
 56. Axillary reverse mapping in patients undergoing axillary dissection: A short review of the literature. Noguchi, M., Inokuchi, M., Noguchi, M., Morioka, E., & Kurita, T. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(12), 2218–2220. (2020).
 57. Mapping the Anatomy of the Human Lymphatic System. Bustos VP, Wang R, Pardo J, Boppana A. J Reconstr Microsurg. Mar 28. (2024)
 58. Superficial and functional imaging of the tricipital lymphatic pathway: a modern reintroduction. Friedman R, Bustos VP, Pardo J. Breast Cancer Res Treat. 2023 Jan;197(1):235-242. (2023).
 59. Axillary reverse mapping in breast cancer surgery - functional study. Pavlista D, Dostalek L, Velenska Z. Neoplasma. 2022 Mar;69(2):425-429. (2022).
 60. Regulation of Adipogenesis by Lymphatic Fluid Stasis: Part I. Adipogenesis, Fibrosis and Inflammation. Jamie C. Zampell, M.D. Seth Aschen Evan S. Plastic and Reconstr Surg, April Volume 129, Number 4. (2012).
 61. Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, et al. J Clin Invest. 115:2363–2372. (2005)
 62. Fats, inflammation and insulin resistance: Insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. Harford KA, Reynolds CM. Proc Nutr Soc. 70:408–417. (2011)

63. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. Mortimer PS, Rockson SG. *J Clin Invest.* 124:915–921. (2014)
64. Lymphatic lipid transport: sewer or subway? Dixon JB. *Trends Endocr Metab.* Aug;21(8):480-7. (2010)
65. Lymphedema: A Practical Approach and Clinical Update. Bittar S, Simman R, Lurie F. *Wounds.* 2020 Mar;32(3):86-92. PMID: 32163039. (2020)
66. Timing of Lymphedema After Treatment for Breast Cancer: When Are Patients Most At Risk? McDuff SGR, Mina AI, Brunelle CL *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Jan 1;103(1):62-70. (2019)
67. Breast cancer treatment-related arm lymphoedema and morbidity: A 6-year experience in an Australian tertiary breast centre. Huang YY, Toh PY, Hunt C, *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022 Feb;18(1):109-117. (2022)
68. Breast Lymphedema After Conservative Breast Surgery: An Up-to-date Systematic Review. Abouelazayem M, Elkorety M, Monib S. *Clin Breast Cancer.* 2021 Jun;21(3):156-161. (2021)
69. Body mass index as a major risk factor for severe breast cancer-related lymphedema. Leray, H., Malloizel-Delaunay, J., Lusque, A., Chantalat, E., Bouglon, L., Chollet, C., Chaput, B., Garmy-Susini, B., Yannoutsos, A., & Vaysse, C. *Lymphatic Research and Biology,* 18(6), 510–516. (2020)
70. Risk factors affecting breast cancer-related lymphedema: Serial body weight change during neoadjuvant anthracycline plus cyclophosphamide followed by taxane. Park, S., Lee, J. E., Yu, J., Paik, H.-J., *Clinical Breast Cancer,* 18(1), e49–e54. (2018).
71. Postmastectomy lymphoedema: different patterns of fluid distribution visualised by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging. Tassenoy A, De Mey J. *Physiotherapy.* Sep;97(3):234-43. (2021)

72. Magnetic Resonance Imaging-Based Assessment of Breast Cancer-Related Lymphoedema Tissue Composition. Borri M, Gordon KD. *Invest Radiol.* Sep;52(9):554-561. (2017)
73. Complex decon-gestive therapy in breast cancer-related lymphedema: Does obesity affect the outcome negatively? Duyur Caklt, B., Pervane Vural, S., & Ayhan, F. F. *Lymphatic Research and Biology*, 17(1), 45–50. (2019).
74. Breast cancer-related lymphoedema: Risk factors and prediction model. Martínez-Jaimez P, Armora Verdú M, Forero CG, Álvarez Salazar S, Masia J. *J Adv Nurs.* Mar;78(3):765-775. (2022)
75. Advanced Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Single Institution Experience with 823 Patients. Zhygulin A, Fedosov A, Palytsia V, Vinnytska D, Nedielchev V, Uspenskyi M, Rybak N. *Chirurgia (Bucur).* Mar-Apr;116(2 Suppl):59-72. (2021)
76. Invisible Surgery Concept and Scenario Strategy: How to Get the Best Aesthetic Results in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. Zhygulin A, Fedosov A, Palytsia V. *Plast Reconstr Surg.* Dec 1;148(6):1209-1213. (2021)
77. Modifications of the LICAP/LTAP Flap Technique in Partial Breast Reconstruction for Difficult Tumor Locations. Zhygulin A, Fedosov A, Palytsia V. *Plast Reconstr Surg.* Dec 1;150(6):1219-1222. (2022).
78. Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: do microRNAs matter? Ryspayeva D, Halytskiy V, Kobylak N, Dosenko I, Fedosov A, Inomistova M, Drevytska T, Gurianov V, Sulaieva O. *Discov Oncol.* Jun 7;13(1):43. (2022).
79. Oncoplastic Breast conservation in central tumors. Definition, classification and the analysis of single institution experience. Zhygulin A, Fedosov A. *Plast Reconstr Surg.* (2023)

80. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. *Ann Surg.* Mar;269(3):432-442. (2019)
81. Prospective study of shoulder strength, shoulder range of motion, and lymphedema in breast cancer patients from pre-surgery to 5 years after ALND or SLNB. Belmonte R, Messaggi-Sartor M, Ferrer M, Pont A, Escalada F. *Support Care Cancer.* Sep;26(9):3277-3287. (2018)
82. Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients Through Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green: The INFLUENCE Trial. Bargon CA, Huibers A, Young-Afat DA, Jansen BAM, Borel-Rinkes IHM, Lavalaye J, van Slooten HJ, Verkooijen HM, van Swol CFP, Doeksen A. *Ann Surg.* Nov 1;276(5):913-920. (2022)
83. Diagnostic accuracy of de-escalated surgical procedure in axilla for node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. Song YX, Xu Z, Liang MX, Liu Z, Hou JC, Chen X, Xu D, Fei YJ, Tang JH. *Cancer Med.* Nov;11(22):4085-4103. (2022)
84. Comparing Early-Stage Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Metastasis with and without Completion Axillary Lymph Node Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Heiranizadeh N, Rafiei Shahamabadi M, Amooei A, Shir Yazdi SM, Broomand MA, Moravej MT, Sadri Z. *Asian Pac J Cancer Prev.* Aug 1;23(8):2561-2571. (2022)