

О ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕРАХ МИНИМИЗАЦИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛИМФОРЕИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.И. Грушина¹, В.В. Жаворонкова^{2*}, М.В. Старкова³, Е.А. Турова¹

¹ ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

ON THE PATHOGENESIS AND MEASURES TO MINIMIZE LONG-PERSISTING POSTOPERATIVE LYMPHORRHEA IN BREAST CANCER PATIENTS

T.I. Grushina¹, V.V. Zhavoronkova^{2*}, M.V. Starkova³, E.A. Turova¹

¹ Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russian Federation

² Volgograd Regional Oncological Hospital, Volgograd, Russian Federation

³ Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

* E-mail: viktoriyavrach@mail.ru

Аннотация

Хирургическое вмешательство у больных раком молочной железы (РМЖ) сопряжено с риском возникновения различного рода осложнений, в том числе предсказуемой лимфорее после регионарной аксиллярной лимфаденэктомии и пересечения лимфатических сосудов. Патогенез длительной лимфорее с образованием послеоперационных сером до настоящего времени достоверно не известен. **Цель** – изучить факторы, увеличивающие риск длительной послеоперационной лимфорее у больных РМЖ. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских документов 1938 женщин, больных РМЖ, в возрасте от 20 до 71 года, перенесших противоопухолевое лечение. Исследовали статистическую зависимость частоты случаев длительной послеоперационной лимфорее от ряда факторов: возраста, стадии РМЖ, вида проведенного лечения, коморбидной патологии. **Результаты.** Длительная лимфорее была выявлена в 26.1% случаев. Увеличению частоты длительной послеоперационной лимфорее способствует наличие у больных сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни ($p = 0.03$), хронической венозной недостаточности ($p = 0.006$), болезни обмена веществ ($p = 0.01$), а также возраст больных ($p = 0.041$) с восходящим возрастным трендом с максимальной частотой (34.3%) лимфорее в период климактерия. На частоту длительной лимфорее не оказывают влияния стадия РМЖ ($p = 0.056$), вид операции ($p > 0.05$) и метод неoadъювантного лечения ($p > 0.05$). **Заключение.** На частоту длительной послеоперационной лимфорее не оказывают влияния стадия РМЖ, вид операции и метод неoadъювантного лечения, а увеличению ее частоты способствует наличие у больных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и болезни обмена веществ (ожирение, сахарный диабет), обусловленных нарушениями гормональной регуляции и развитием эндотелиальной дисфункции в период климактерия.

Ключевые слова: рак молочной железы, длительная обильная лимфорее, половые гормоны, эндотелиальная дисфункция, коморбидность.

Abstract

Surgical interventions in patients with breast cancer (BC) are associated with the risk of various complications, including predictable lymphorrhoea after regional axillary lymphadenectomy and transection of lymphatic vessels. Mechanisms of long-lasting lymphorrhoea with the formation of postoperative seromas is not clear up to now. **Purpose.** To study factors promoting the risk of prolonged postoperative lymphorrhoea in BC patients. **Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of 1938 women (aged 20–71) who were operated on for breast cancer was done. The researchers analyzed statistical dependence of prolonged postoperative lymphorrhoea on a number of factors: age, breast cancer stage, type of treatment, comorbid pathologies. **Results.** Prolonged lymphorrhoea was detected in 26.1% of cases. The incidence of prolonged postoperative lymphorrhoea is increased with: concomitant hypertension ($p = 0.03$), chronic venous insufficiency ($p = 0.006$), metabolic diseases ($p = 0.01$), age of patients ($p = 0.041$) with the trend to maximum lymphorrhoea incidence (34.3%) during menopause. BC stage ($p = 0.056$), type of surgery ($p > 0.05$) and type of neoadjuvant treatment ($p > 0.05$) do not influence the incidence of prolonged postoperative lymphorrhoea. **Conclusions.** BC stage, type of surgery and type of neoadjuvant therapy do not influence the risk of developing prolonged postoperative lymphorrhoea, but concomitant cardiovascular diseases, metabolic diseases (obesity, diabetes mellitus) caused by hormonal regulation disorders and endothelial dysfunction during menopause do have such an influence.

Key words: breast cancer, prolonged lymphorrhoea, sex hormones, endothelial dysfunction, comorbidity.

Ссылка для цитирования: Грушина Т.И., Жаворонкова В.В., Старкова М.В., Турова Е.А. О патогенезе и мерах минимизации длительной послеоперационной лимфорее у больных раком молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 3: 18–22.

Введение

Хирургическое вмешательство у больных раком молочной железы (РМЖ) сопряжено с риском возникновения различного рода осложнений, в том числе предсказуемой лимфореи после регионарной аксиллярной лимфаденэктомии и пересечения лимфатических сосудов. Очевидной ее причиной является отсутствие лигитирования лимфатических сосудов. Это связано с тем, что, несмотря на значительный прогресс в развитии методов диагностики, адекватной предоперационной или интраоперационной визуализации мест повреждения лимфатических сосудов пока не предложено [1]. Что касается длительной (более трех-четырех недель вплоть до нескольких месяцев) послеоперационной лимфореи с дальнейшим образованием серомы, то ее патогенез до настоящего времени достоверно не известен. Авторы научных публикаций определили ряд факторов, способствующих длительной лимфореи: 1) большой объем и продолжительность операции, агрессивная оперативная техника, большие размеры молочных желез [2–5]; 2) увеличение числа удаляемых метастатически измененных лимфатических узлов [4, 6]; 3) использование гепарина, индивидуальные реологические свойства лимфы, пониженное содержание в плазме белка, низкий уровень содержания в плазме интерлейкина-6 [7]; 4) неоадъювантная дистанционная лучевая терапия и/или химиотерапия, интраоперационная лучевая терапия [3, 4, 8]; 5) возраст (старше 50 лет), особенно после 60 лет [2, 3, 6, 8]; 6) высокий индекс массы тела, сахарный диабет, гипертоническая болезнь [2, 3, 6, 8–11]; 7) курение [10].

По некоторым факторам данные противоречивы. Так, по мнению ряда авторов, увеличение числа удаляемых лимфатических узлов [9, 12], проведение неоадъювантной терапии [9] и сопутствующая патология [9] не влияют на длительность/тяжесть лимфореи.

Цель исследования – изучить факторы, коррелирующие с риском длительной послеоперационной лимфореи у больных РМЖ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование с анализом медицинских документов 1938 женщин, больных РМЖ, в возрасте от 20 до 71 года, перенесших противоопухолевое лечение. Исследовали статистическую зависимость частоты случаев длительной послеоперационной лимфореи от ряда различных факторов. Для проверки нулевой гипотезы в программе MS Excel использовали критерий с χ^2 с поправкой Йейтса с дальнейшим расчетом функции р для полученного значения с χ^2 при заданной степени свободы. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5% ($p < 0.05$).

Результаты

Во всей когорте больных длительная лимфорея была выявлена в 26.1% случаев. Частота возникновения длительной лимфореи в разных возрастных группах представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, четко прослеживается прямая зависимость частоты случаев длительной лимфореи от увеличения возраста больных. Для углубленного изучения предиктивного возрастного фактора все 1938 больных после ранжирования по возрасту были разделены не на шесть перечисленных выше возрастных групп, а на 19 групп, одинаковых по количеству – по 102 больных в каждой, при этом достаточно крупных, а значит, статистически значимых «слоев». При таком анализе была впервые выявлена немонотонность зависимости частоты лимфореи от возраста, что наглядно продемонстрировано на рис. 2.

Из данных рис. 2 видно, что есть прямая зависимость от возраста, но восходящий возрастной тренд имеется не во всем диапазоне. После 47 лет ранее четко прослеженная зависимость нарушается, частота случаев лимфореи снижается, и примерно в 52 года начинается второй период роста, который завершается приблизительно в 54–55 лет. Аналогичная «волна» отмечена с 57 до 61 года. Для проверки статистической значимости влияния возраста сравнивали две группы: со средним возрастом 49 лет (наличие лимфореи у 21 и отсутствие лимфореи у 81 больной)

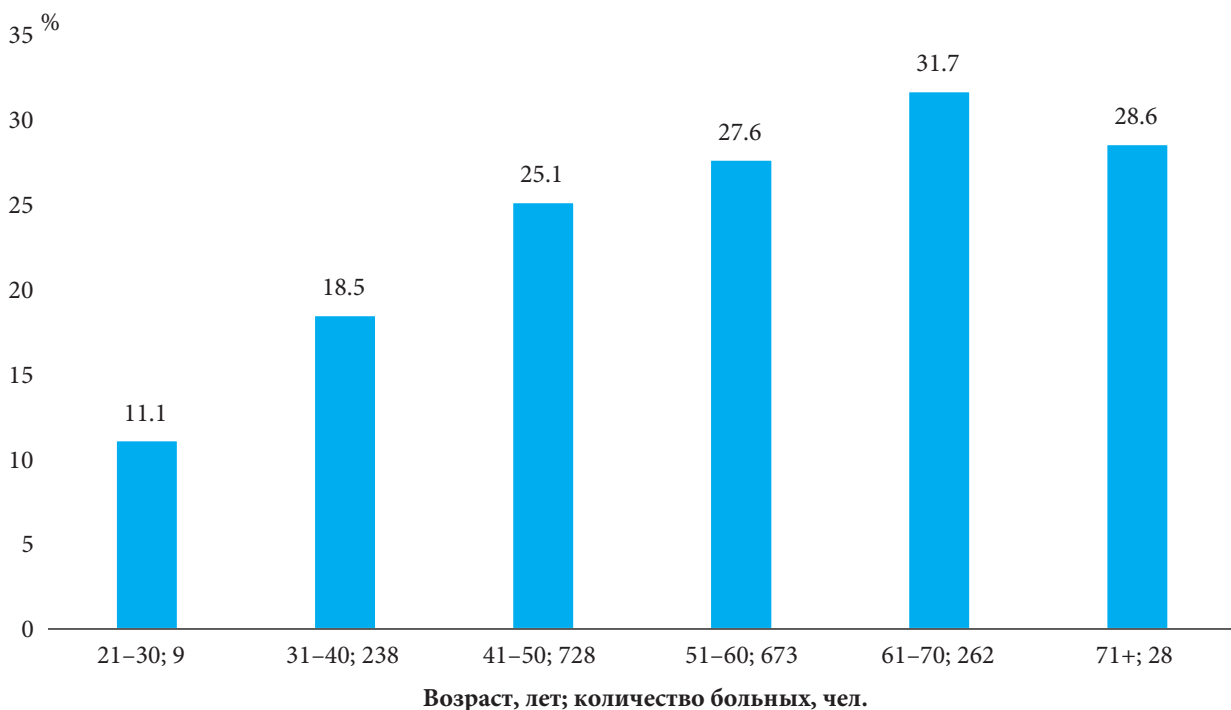
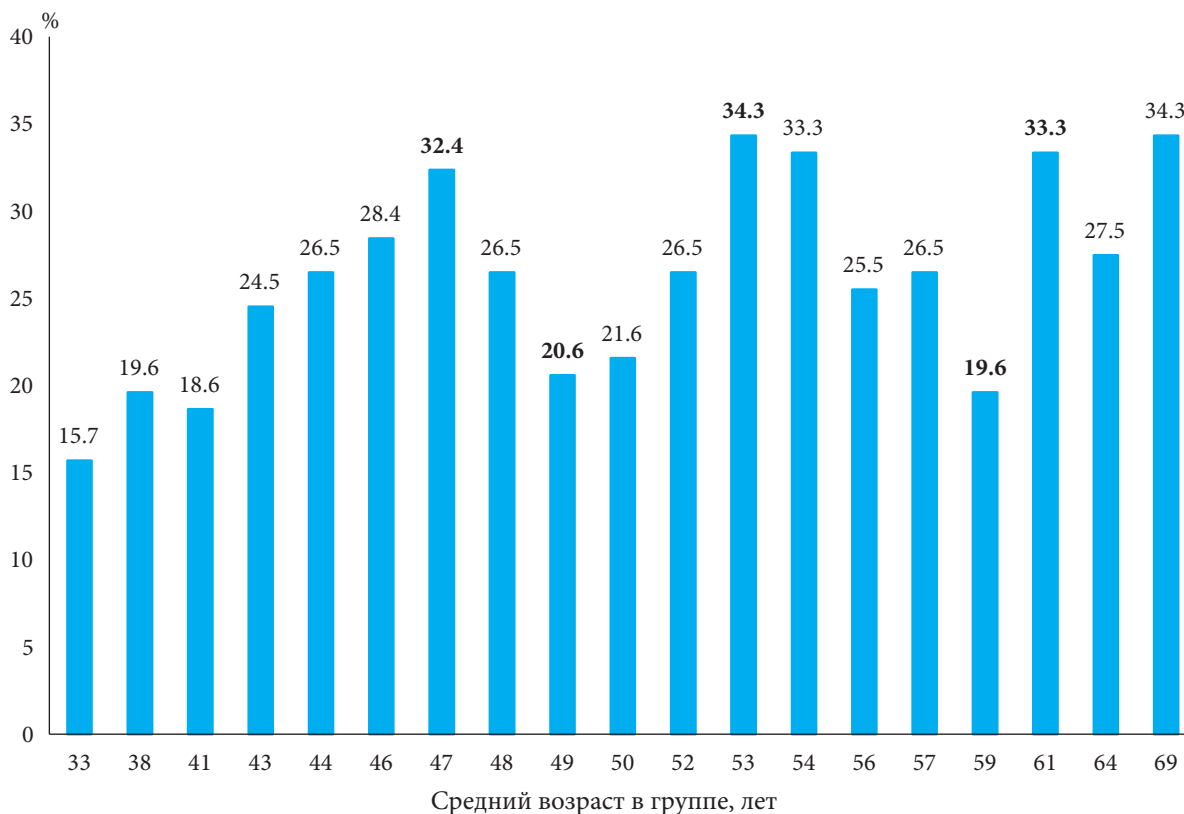


Рис. 1. Частота возникновения длительной лимфореи в разных возрастных группах



Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Рис. 2. Частота возникновения длительной лимфореи в 19 группах по 102 больных, отсортированных по возрасту

и со средним возрастом 53 года (наличие лимфореи у 35 и отсутствие лимфореи у 67 больных). Для проверки нулевой гипотезы использовали критерий χ^2 : $p(4.16; 1) = 0.041 (< 0.05)$. Различия в частоте данного осложнения в группах, отличающихся по возрасту в среднем на четыре года, статистически значимо.

Распределение больных по стадиям РМЖ (классификация TNM, восьмой пересмотр, 2017 г.) и частоте возникновения длительной лимфореи представлено в табл. 1.

Влияние коморбидного статуса больных на частоту случаев длительной лимфореи в зависимости от вида проведенного лечения представлено на рис. 3.

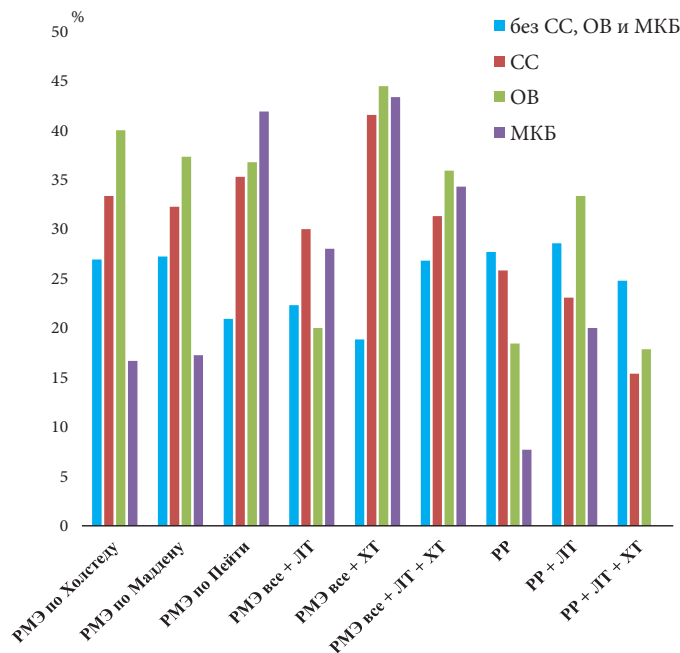
Для проверки влияния сопутствующих заболеваний на частоту случаев длительной лимфореи и исключения возрастного фактора

Таблица 1

Распределение больных по стадиям РМЖ и частоте возникновения длительной лимфореи

Стадия РМЖ	Число больных		Длительная лимфорея	
	абс.	%	абс.	%
I	348	17.9	82	23.6
IIA	499	25.7	286	25.4
IIВ	628	32.4		
IIIA	95	4.9	135	30.3
IIВ	296	15.3		
IIIC	55	2.8		
IV	17	0.9	2	11.8
Всего	1938	100.0	505	26.1

Примечание. Группы больных, распределенных по стадиям РМЖ, были достаточно равномерны по возрасту; статистически значимого влияния стадии РМЖ на частоту длительной лимфореи не было обнаружено.



Примечание. РМЭ – радикальная мастэктомия; РМЭ все – радикальная мастэктомия всех видов; РР – радикальная резекция; ЛТ – неoadъювантная лучевая терапия; ХТ – неoadъювантная химиотерапия; СС – сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, миокардиопатия, хроническая венозная недостаточность); ОВ – болезни обмена веществ (ожирение, сахарный диабет); МКБ – болезни почек (пиелонефрит, мочекаменная болезнь); без СС, ОВ и МКБ – контрольная группа.

Рис. 3. Частота длительной лимфореи в зависимости от метода радикального лечения

Таблица 2

Зависимость частоты возникновения длительной лимфореи от метода радикального лечения РМЖ и наличия определенного сопутствующего заболевания

Метод радикального лечения	Сердечно-сосудистые заболевания*				Болезни обмена веществ**				Заболевания почек***			
	Количество больных		Лимфорея		Количество больных		Лимфорея		Количество больных		Лимфорея	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РМЭ по Холстеду (n = 210)	33	15.7	11	33.3	25	11.9	10	40.0	6	2.9	1	16.7
РМЭ по Маддену (n = 359)	93	25.9	30	32.3	67	18.7	25	37.3	29	8.1	5	17.2
РМЭ по Пейти (n = 1071)	170	15.9	60	35.3	68	6.3	25	36.8	74	6.9	31	41.9
РМЭ (всех видов) + лучевая терапия (n = 394)	70	17.8	21	30.0	15	3.8	3	20.0	25	6.3	7	28.0
РМЭ (всех видов) + химиотерапия (n = 297)	65	21.9	27	41.5	45	15.2	20	44.4	30	10.1	13	43.3
РМЭ (всех видов) + лучевая терапия + химиотерапия (n = 620)	99	16.0	31	31.3	78	12.6	28	35.9	35	5.6	12	34.3
РР (n = 298)	31	10.4	8	25.8	38	12.8	7	18.4	13	4.4	1	7.7
РР + лучевая терапия (n = 122)	13	10.7	3	23.1	6	4.9	2	33.3	5	4.1	1	20.0
РР + лучевая терапия + химиотерапия (n = 150)	13	8.7	2	15.4	28	18.7	5	17.9	8	5.3	0	0.0
Всего (n = 1938)	327	16.9	109	33.3	198	10.2	67	33.8	122	6.3	38	31.1

Примечание. РМЭ – радикальная мастэктомия; РР – радикальная резекция; розовым цветом выделены варианты с малыми для статистики числами в абсолютном выражении, критерий с χ^2 неприменим; жирным шрифтом выделены варианты со статистически значимыми различиями.

* Сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, миокардиопатия, хроническая венозная недостаточность.

** Болезни обмена веществ: ожирение, сахарный диабет.

*** Заболевания почек: пиелонефрит, мочекаменная болезнь.

был проведен анализ каждой из 19 групп, внутри которых размах по возрасту был незначительный. Расчет частоты лимфореи для двух подгрупп (с заболеванием и без него) в каждой группе позволил оценить именно влияние интересующего признака (табл. 2).

Парное сравнение вариантов, отмеченных в табл. 2 зеленым цветом, показало различия, связанные с видом лечения/операции, статистически значимые в увеличении частоты лимфореи для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и для больных с ожирением/сахарным диабетом (всего 531 больная).

Дополнительный анализ контрольной группы больных (1407 больных) без данных сопутствующих заболеваний показал, что существует статистически значимое различие в частоте лимфореи, связанное с методом лечения и типом операции (рис. 3). Было впервые установлено, что в контрольной группе больных при сочетании РМЭ с химиотерапией частота лимфореи ниже, чем при сочетании РМЭ с лучевой терапией, а у больных с вышеуказанными сопутствующими заболеваниями, наоборот, выше, что для последних, по-видимому, можно объяснить отрицательным влиянием цитостатической терапии на коморбидный статус больных. Это положение требует дальнейшего исследования.

Результаты проведенного ретроспективного исследования представлены в табл. 3.

Обсуждение

Как показало исследование, в развитии длительной послеоперационной лимфореи большое значение имеет общее состояние больной РМЖ. Восходящий возрастной тренд с максимальной частотой лимфореи в период климактерия нуждается в изучении. Известно, что начиная с переходного периода (перехода к менопаузе) в организме женщины возникают и манифестируют гормональный дисбаланс с уменьшением количества эстрогенов и связанные с этим хронические заболевания. Как показали научные исследования, эстрогены играют важную роль в физиологии эндотелия кровеносных сосудов, обладая сосудистым защитным механизмом: ангиопротекторной и проангиогенной активностью. При их дефиците во

Таблица 3

Факторы длительного сохранения послеоперационной лимфореи

Фактор	Наличие статистически значимой связи	Уровень значимости критерия χ^2
Возраст	Да	0.041
<i>Вид оперативного вмешательства</i>		
РМЭ по Холстеду	Нет	> 0.05
РМЭ по Маддену	Нет	> 0.05
РМЭ по Пейти	Нет	0.311
Радикальная резекция	Нет	0.141
Стадия РМЖ	Нет	0.056
<i>Метод лечения РМЖ</i>		
Включение лучевой терапии	Нет	> 0.05
Включение химиотерапии	Нет	> 0.05
Включение гормонотерапии	Нет	0.767
<i>Сопутствующие заболевания</i>		
Гипертоническая болезнь	Да	0.027
ИБС, миокардиопатия	Да	0.0013
Ожирение, сахарный диабет	Да	0.011
Хроническая венозная недостаточность	Да	0.0064
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	Нет	0.224

Примечание. РМЭ – радикальная мастэктомия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

время климактерия развивается эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13]. Надо заметить, что исследования эстроген-защитного и пролимфангиогенного действия на лимфатический эндотелий единичные. Наше предположение, что такое действие эстрогенов на лимфатические эндотелиальные клетки существует, с возможным развитием эндотелиальной дисфункции и длительной обильной послеоперационной лимфореи, подтверждает

экспериментальное исследование на мышинных моделях [14]. На наш взгляд, именно усилением эндотелиальной дисфункции и уменьшением реактивности микрососудистого русла под действием курения и обусловлены результаты исследования [10]. Что касается немоности зависимости частоты лимфорей от возраста в период климактерия, то это, по-видимому, связано с вазомоторной нестабильностью, расстройством регуляции сосудистого тонуса, проницаемости и реактивности сосудов при колебаниях гормонального баланса.

Также было установлено, что в зависимости от наличия сопутствующего заболевания влияние метода лечения РМЖ на частоту длительной лимфорей будет различным. Схема лечения, оптимальная для больных без сердечно-сосудистых заболеваний и болезней обмена веществ, может оказаться неудачной для больных с данными сопутствующими заболеваниями из-за относительно большего риска возникновения длительной лимфорей. Следовательно, лечащему врачу необходимо сделать обоснованный выбор метода лечения конкретной больной с учетом этих разнонаправленных отличий.

По нашему мнению, предполагаемые методы минимизации длительной лимфорей у больных РМЖ могут быть следующими: 1) диета с изменением соотношения макронутриентов; 2) медикаментозные препараты различных групп с эндотелиопротективным действием [15], в том числе сердечно-сосудистые средства, антиоксиданты синтетической природы или природные флавоноиды (флавицин, салифен) и др.; 3) коррекция коморбидного статуса больной на этапе предреабилитации; 4) обоснованный выбор вида неoadъювантного лечения РМЖ с учетом коморбидности и гормонального статуса больной; 5) назначение протективной поддержки эстрогенами противопоказано.

Закключение

Выявлено, что на частоту длительной послеоперационной лимфорей не оказывают влияния стадия РМЖ, вид операции и метод неoadъювантного лечения, а способствуют увеличению ее частоты наличие у больных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, болезней обмена веществ (ожирение, сахарный диабет), обусловленных нарушениями гормональной регуляции и развитием эндотелиальной дисфункции в период климактерия.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Байтингер В.Ф. и др. Современные клинические методы визуализации лимфатической системы при раке молочной железы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 30–41. [Baytinger V.F. et al. Modern clinical methods for imaging of the lymphatic system in breast cancer // Issues of reconstructive and plastic surgery. – 2018. – V. 21. – № 3. – P. 30–41. In Russian].
2. Щепотин И.Б. и др. Комплексный анализ факторов, влияющих на длительное существование подкожных сером после хирургического лечения больных раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 37–40. [Schepotin I.B. et al. Comprehensive analysis of the factors affecting the duration of the existence of subcutaneous seroma after surgical treatment of breast cancer patients // Tumors of the female reproductive system. – 2014. – V. 10. – № 2. – P. 37–40. In Russian].
3. Добренский М.Н. и др. Влияние конституциональных особенностей больных, объема хирургического вмешательства и неoadъювантной терапии на про-

4. нозирование течения постмастэктомической лимфорей // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 9. – С. 42–44. [Dobrenkij M.N. et al. Influence of the constitutional characteristics of patients, the volume of surgical intervention and neoadjuvant therapy on predicting the course of postmastectomy lymphorrhea // Basic Research. – 2009. – № 9. – P. 42–44. In Russian].
4. Ebner F. et al. Seroma in breast surgery: all the surgeons fault? // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – V. 298. – № 5. – P. 951–959.
5. Богданов А.В. и др. Профилактика длительной и обильной лимфорей при раке молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 34–40. [Bogdanov A.V. et al. Prevention of prolonged and profuse lymphorrhea in breast cancer // Oncology. P.A. Herzen Journal. – 2020. – V. 9. – № 3. – P. 34–40. In Russian].
6. Contreras N. et al. The achilles heel of minimally invasive inguinal lymph node dissection: seroma formation // Am J Surg. – 2020. – V. 219. – № 4. – P. 696–700.
7. Van Bastelaar J. et al. Analysis of TNF- α and interleukin-6 in seroma of patients undergoing mastectomy with or without flap fixation: is there a predictive value for seroma formation and its sequelae? // Surg Oncol. – 2019. – № 28. – P. 36–41.
8. Пак Д.Д. и др. Лимфорей после радикальных мастэктомий // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–40. [Pak D.D. et al. Lymphorrhea after radical mastectomies // Russian journal of oncology. – 2011. – № 2. – P. 35–40. In Russian].
9. Корнеев К.В. и др. Интраоперационные способы профилактики лимфорей после хирургического лечения рака молочной железы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 4. [Korneev K.V. et al. Intraoperative methods of lymphorrhea prevention after surgical treatment of breast cancer // Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology. – 2013. – V. 13. – № 1. – P. 4. In Russian].
10. Sforza M. et al. Unraveling factors influencing early seroma formation in breast augmentation surgery // Aesthet Surg J. – 2017. – V. 37. – № 3. – P. 301–307.
11. Vasileiadou K. et al. Cyanoacrylate adhesive reduces seroma production after modified radical mastectomy or quadrantectomy with lymph node dissection – a prospective randomized clinical trial // Clin Breast Cancer. – 2017. – V. 17. – № 8. – P. 595–600.
12. De Rooij L. et al. A systematic review of seroma formation following drain-free mastectomy // Eur J Surg Oncol. – 2021. – V. 47. – № 4. – P. 757–763.
13. Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 32. – С. 32–40. [Kuznetsova I.V. Endothelial dysfunction as a link between climacteric syndrome and cardiovascular diseases // Effective pharmacotherapy. – 2019. – V. 15. – № 32. – P. 32–40. In Russian].
14. Morfioise F. et al. Sex hormones in lymphedema // Cancers. – 2021. – № 13. – P. 530.
15. Тюренков И.Н. и др. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов // Вестник РАМН. – 2012. – № 7. – С. 50–57. [Tyurenkov I.N. et al. Endothelial protection drugs – a new class of pharmacological agents // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2012. – № 7. – P. 50–57. In Russian].