

Частота поражения парастернального лимфоколлектора при раке молочной железы I клинической стадии

А.В.Триголосов¹, М.И.Нечушкин¹, В.А.Уйманов¹, С.Н.Барковская²,
Н.Р.Молодикова¹, В.С.Геворкян¹, В.Н.Гегамян¹

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, отделение радиохирургии, Москва (руководитель отделения – проф. М.И.Нечушкин);

²Российский государственный медицинский университет, кафедра онкологии, Москва (зав. кафедрой – проф. С.Б.Петерсон)

Проанализированы результаты 208 больных, перенесших удаление парастернальных лимфоузлов торакоскопическим способом при «раннем» раке молочной железы (РМЖ). Поражение этой регионарной зоны при РМЖ I клинической стадии составило 12,5% и увеличивалось с возрастанием стадии заболевания, размеров опухоли, поражения аксиллярных лимфоузлов, критерия G. Наличие смешанного рака и лимфоваскулярной инвазии явились неблагоприятными факторами. Поражение загрудных лимфоузлов происходит достоверно реже при наружном расположении опухоли. Включение видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии в алгоритм комплексного лечения «раннего» РМЖ обеспечивает достоверное стадирование опухолевого процесса и формирование адекватных лечебных мероприятий. **Ключевые слова:** рак молочной железы, парастернальный лимфоколлектор

Frequency of internal mammary lymph nodes metastasis in the 1st stage breast cancer patients

A.V.Trigolosov¹, M.I.Nechushkin¹, V.A.Uymanov¹, S.N.Barkovskaya²,
N.R.Molodikova¹, V.S.Gevorkyan¹, V.N.Gegamyan¹

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Radiosurgery Department, Moscow (Head of the Department – Prof. M.I.Nechushkin);

²Russian State Medical University, Department of Oncology, Moscow (Head of the Department – Prof. S.B.Peterson)

We analyzed 208 early breast cancer patients who underwent thoracoscopic internal mammary lymph node (IMN) dissection. IMN metastasis were observed in 12,5% of stage 1 patients and they escalated with the tumor size, grade and axillary metastasis growth, G criteria. Lobular-ductal cancer type and angiolymphatic invasion were shown to be poor prognostic factor. IMN metastasis are significantly rarer in outer tumor location. Thoracoscopic IMN dissection leads to exact staging and adequate treatment modality in early breast cancer patients. **Key words:** breast cancer, internal mammary lymph nodes

В течение многих лет рак молочной железы (РМЖ) прочно занимает первое ранговое место среди онкологических заболеваний у женщин [1]. По данным разных авторов 5-летняя общая выживаемость при I клинической стадии РМЖ колеблется в пределах 87–93%, 10-летняя – 56–90% [2–4]. Данная ситуация, по мнению многих авторов, может быть связана с нераспознанным поражением парастернального лимфатического коллектора и, как следствие, применением неадекватных адъювантных методов лечения [2, 5]. Вместе с тем, частота метастазирования в парастер-

нальный коллектор составляет 6–9% у пациенток с негативными лимфатическими узлами в подмышечной области и 28–52% у пациенток с положительными узлами [6]. Широко распространенная в прошлом операция Урбана, подразумевавшая открытое удаление парастернальных лимфоузлов, в настоящее время не используется ввиду ее крайней травматичности [7].

Основные критерии для выбора адъювантных системных методов лечения в настоящее время ограничены эндокринной реактивностью, состоянием подмышечных лимфоузлов, размером опухоли, степенью злокачественности и возрастом больных [8]. При этом определенный процент пациентов с негативными подмышечными лимфоузлами и опухолями T1 не получают адъювантной системной терапии по вышеуказанным критериям. Идентификация вовлеченных парастернальных лимфоузлов может радикально изменить эту ситуацию. Известные методы диагностики парастернальных лимфоуз-

Для корреспонденции:

Барковская Сабина Николаевна, аспирант кафедры онкологии
Российского государственного медицинского университета

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Телефон: (495) 324-1204

E-mail: sabinabarkovskaya@rambler.ru

Статья поступила 28.03.2008 г., принята к печати 30.06.2008 г.

лов недостаточно информативны ввиду труднодоступности этой зоны и недостаточно развитой семиотики поражения. Наиболее адекватным методом диагностики поражения парастерального коллектора остается морфологический. Популярная методика биопсии «сторожевых» аксиллярных лимфоузлов в парастеральном бассейне не обладает должной информативностью [9, 10]. Кроме того, эта процедура имеет свои осложнения, такие как вторичный пневмоторакс, кровотечение, разможнение реберного хряща, а также дополнительный рубец в случае радикальной резекции молочной железы при опухоли немедиальной локализации [11].

Используемая в Российском онкологическом научном центре РАМН с 1998 г. методика видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии (ВТПЛ) занимает промежуточное положение между избыточно травматичными расширенными вмешательствами и пока еще недостаточно информативными методами диагностики поражения парастерального лимфоколлектора [12].

Пациенты и методы

С 1998 г. по 2001 г. 208 пациенток с ранними формами рака молочной железы (carcinoma in situ и инвазивный рак молочной железы с размерами первичной опухоли 2 см и менее) подверглись на первом этапе комплексного лечения радикальному оперативному вмешательству на молочной железе в сочетании с одномоментной видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекцией на стороне поражения. Средний возраст составил $46,8 \pm 7,3$ года. Менструальная функция была сохраненной у 151 больной (72,6%); 57 женщин (27,4%) находились в состоянии менопаузы. В 105 наблюдениях (50,5%) опухоль локализовалась в левой молочной железе, в 103 (49,5%) – в правой.

Большинство женщин имели наружную локализацию опухоли – 97 больных, что составило 46,6% от общего числа больных. В 46 случаях (22,1%) опухоль располагалась во внутренних квадрантах, в 9 наблюдениях (4,3%) – в центральном отделе, а по границам верхних и нижних квадрантов молочной железы – в 41 (19,7%) и 15 (7,2%) случаях соответственно.

На основании данных комплексного обследования и изучения гистологических препаратов были установлены следующие стадии заболевания (без учета поражения парастеральной зоны): 0 стадия (carcinoma in situ) – 6 больных, что составило 2,9% от всей группы наблюдения. У 111 пациенток (53,4%) установлена I стадия, IIA стадия – у 72 (34,6%), IIIA – у 17 (8,2%), IIIC стадия – у 2 (1,0%) больных. При изучении гистологических препаратов выявлено, что в подавляющем числе первичные опухолевые очаги имели строение инфильтрирующего протокового, долькового или смешанного рака. Редкие формы злокачественных новообразований молочной железы не превысили 1% от общего количества наблюдений.

В 18 (8,7%) случаях оперативное вмешательство на молочной железе выполнено в объеме радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц, в 190 (91,3%) – в объеме радикальной резекции молочной железы.

Техника операции. Оперативное вмешательство выполнялось при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также при отсутствии не-

переносимости одноклассной вентиляции. Хирургическими причинами отказа могла служить спаечная облитерация плевральной полости. На первом этапе производилось радикальное оперативное вмешательство (радикальная резекция или мастэктомия) на молочной железе. После перевода на одноклассную вентиляцию производили поворот больной на операционном столе на здоровую сторону в положение для боковой торакотомии. В V межреберье по заднеподмышечной линии и III и V межреберьях по переднеподмышечной линии устанавливали торакопорты для видеокамеры и инструментов. После ревизии плевральной полости с помощью электрохирургического крючка рассекали париетальную плевру и fascia endothoracica с I по IV межреберье включительно, окаймляя загрудинную клетчатку с сосудами. Клипировали и пересекали внутренние грудные сосуды в I межреберье, захватывали дистальную культю сосудов с клетчаткой и сепаровали парастеральный комплекс в каудальном направлении. В IV межреберье вблизи верхнего края пятого ребра повторно клипировали сосуды и препарат отсекали. После санации плевральной полости извлекали торакопорты, дефекты в межреберных промежутках герметично ушивали. Плевральный дренаж выводили через контрапертуру в нижнем кожном лоскуте раны грудной стенки. Денировали подмышечную область и ушивали рану. Через сутки, после рентгенологического контроля, дренаж из плевральной полости удаляют. Дальнейшая курация аналогична таковой у больных, перенесших простое радикальное вмешательство при раке молочной железы.

Результаты исследования и их обсуждение

Интраоперационные проблемы возникли у 4 (1,9%) из 208 больных исследуемой группы: ранение ткани легкого – у 3 (1,4%) больных и кровотечение из внутренней грудной артерии – у 1 (0,5%) больной. Во всех случаях указанным осложнениям способствовал массивный спаечный процесс в плевральной полости. Указанные ситуации были исправлены с помощью эндоскопического инструментария, без конверсии. Послеоперационные осложнения, связанные с ВТПЛ, встретились в 2,9% случаев и ликвидированы консервативными мероприятиями.

В удаленном препарате парастеральной зоны обнаруживалось от 1 до 10 лимфатических узлов ($3,42 \pm 0,14$). Средние показатели количества лимфатических узлов по межреберьям практически одинаковы как с правой стороны, так и с левой. В равной степени наблюдается и достоверная тенденция к снижению вероятности обнаружения лимфоузлов в дистальном направлении (кроме II и III межреберных промежутков; $p < 0,05$).

Метастазы в парастеральный лимфоколлектор встретились в 26 случаях, что составило 12,5%. У 15 (57,7%) пациенток наблюдалось изолированное поражение коллектора в одном из четырех межреберных промежутков. При этом в I межреберье – 5 (19,2%), во II межреберье – 1 (3,8%), в III межреберье – 7 (26,9%) и в IV межреберье в 2 (7,7%) случаях. Опухолевые изменения в нескольких межреберьях наблюдались у 12 (46,2%) больных. В 4 (15,4%) случаях отмечено прорастание опухолевой ткани капсулы лимфатического узла с выходом раковых комплексов в жировую клетчатку. В 2 (7,7%) наблюдениях выявлены раковые эмбо-

Таблица 1. Частота поражения парастерального лимфоколлектора в зависимости от стадии заболевания

Стадия*	Число больных	MTS в парастеральную зону Количество	%
0 (TisN0M0)	6	–	–
I (T1N0M0)	111	3	2,7
IIA (T1N1aM0)	72	15	20,8
IIIA (T1N2aM0)	17	7	41,2
IIIC (T1N3aM0)	2	1	50,0
Всего	208	26	12,5

лы в кровеносных сосудах клетчатки парастеральной зоны. В одном случае обнаружен раковый эмбол в клетчатке парастерального коллектора при интактных лимфатических узлах, ставший единственным проявлением метастатической инвазии. Частота метастатического поражения парастерального лимфатического коллектора в зависимости от стадии заболевания отражена в табл. 1.

С возрастанием стадии достоверно ($p = 0,00004$) увеличивается вероятность метастазирования в парастеральный лимфоколлектор. Коэффициент корреляции $r = 368$.

В нашей работе из 105 больных с локализацией опухоли в левой молочной железе метастазы в парастеральную зону выявлены в 11 (10,5%) случаях, а из 103 больных с поражением правой молочной железы – в 15 (14,6%) случаях. Различия статистически незначимы ($p = 0,372887$).

В нашей работе в группе больных с наружной локализацией опухоли (97 человек) поражение парастерального коллектора выявлено в 5 случаях, что составило 5,2%. У больных с внутренней локализацией (46 чел.) метастазы выявлены также в 5 наблюдениях, что составило 10,9%. Данные статистически значимы ($p = 0,0210664$). Также статистически значимое различие обнаружено при сравнении наружной локализации опухоли с центральной (3 из 9 больных – 33,3%; $p = 0,002203$), с границей нижних квадрантов (5 из 15 больных – 33,3%; $p = 0,000369$) и границей верхних квадрантов молочной железы (8 из 41 больной – 19,5%; $p = 0,008327$). При анализе соотношения частоты поражения парастерального лимфоколлектора при остальных локализациях первичного очага статистической значимости не получено. Таким образом, расположение опухоли в наружных квадрантах молочной железы является прогностически более благоприятным фактором в отношении поражения парастерального лимфоколлектора, однако полностью не исключает возможность метастазирования в эту зону. Для анализа влияния точных размеров опухоли на поражение парастерального коллектора все больные были разбиты на следующие подгруппы (табл. 2).

Как видно из приведенной таблицы, метастатическое поражение загрудинной зоны отсутствует у больных с размерами опухоли 5 мм и менее. Далее частота поражения прогрессивно возрастает, однако статистической значимости при сравнении подгрупп не получено ($p = 0,237824$).

Таблица 2. Частота метастазирования в парастеральный коллектор в зависимости от точных размеров опухоли

Размеры опухоли, см	Число больных	MTS в парастеральную зону Абс. число	%
0,5 и менее	11	–	–
0,6–1,0	74	3	6,7
1,1–1,5	79	11	13,8
1,6–2,0	19	12	16,7
Всего	208	26	12,5

Таблица 3. Частота метастазирования в парастеральный коллектор в зависимости от степени поражения подмышечных лимфоузлов (N)

Подмышечные N+	Число больных	MTS в парастеральную зону Абс. число	%
0	117	3	2,6
1–3	72	15	20,8
4–9	17	7	41,2
10 и более	2	1	50,0
Всего	208	26	12,5

Частота поражения парастеральной зоны была практически одинакова у больных с самыми распространенными формами – инфильтрирующим протоковым и дольковым раком. При наличии смешанного дольково-протокового рака этот показатель был выше более чем в 2 раза. Данные статистически достоверны в сравнении и с инфильтративным протоковым ($p = 0,035332$) и с инфильтративным дольковым раком ($p = 0,020920$).

При анализе влияния степени злокачественности опухоли выявлена прямо пропорциональная зависимость частоты метастатического поражения парастерального лимфатического коллектора от возрастания степени этого критерия ($G1 - 0\%$, $G2 - 9,8\%$, $G3 - 23,8\%$, $p = 0,268842$).

Наличие или отсутствие в опухоли рецепторов стероидных гормонов у этих больных не оказало достоверного влияния на частоту поражения парастерального лимфоколлектора ($PЭ+ - 10,0\%$, $PЭ- - 13,7\%$, $p = 0,485132$).

Наиважнейшим показателем, определяющим распространенность и прогнозирующим течение рака молочной железы, является степень поражения подмышечного лимфатического коллектора. Данные по влиянию этого фактора на поражение парастеральной зоны отражены в табл. 3.

Как и предполагалось, с нарастанием степени поражения подмышечного лимфатического коллектора прямо пропорционально возрастает частота метастазирования рака молочной железы в парастеральную зону ($p = 0,000001$, $r = 0,3566325$), что свидетельствует о высокой прогностической значимости этого показателя. Аналогичные данные получены при анализе влияния данного критерия в зависимости от локализации первичного очага в молочной железе.

Также получена высокая значимость влияния лимфоваскулярной опухолевой инвазии на метастазирование в парастеральный коллектор ($LVI+ - 31,7\%$ против $LVI- - 7,8\%$; $p = 0,000033$, $r = 0,29$). Особый интерес представляет группа больных с отсутствием метастатического поражения подмышечных лимфоузлов (117 человек). Инвазия парастерального коллектора у этой категории пациентов обнаружена в 3 случаях (2,6%). При этом двое пациентов имели наружное расположение первичного очага, что свидетельствует о существовании категории больных «ранним» РМЖ, у которых лимфоотток из любого квадранта молочной железы осуществляется преимущественно в парастеральный лимфоколлектор.

Заключение

Проведение ВТПЛ в сочетании с радикальными вмешательствами при начальных формах рака молочной железы технически и косметически обосновано, существенно не удлиняет время операции и не утяжеляет течение послеоперационного периода. ВТПЛ отвечает всем принципам абласти-

ки, обеспечивает наилучшее качество диагностики состояния парастерального лимфоколлектора, подтверждаемое подсчетом количества лимфатических узлов в гистологическом препарате. Поражение парастерального лимфатического коллектора при РМЖ I клинической стадии составляет 12,5% и увеличивается с возрастанием патоморфологической стадии заболевания, точных размеров первичной опухоли, степени поражения аксиллярных лимфоузлов, степени злокачественности первичной опухоли. Наличие смешанного инфильтративного рака и лимфоваскулярной опухолевой инвазии являются неблагоприятными факторами в отношении метастазирования в парастеральный лимфоколлектор. Поражение загрудных лимфоузлов происходит достоверно реже при наружном расположении опухоли в сравнении с остальными локализациями, однако полностью не исключено. Таким образом, включение ВТПЛ в алгоритм комплексного лечения ранних стадий рака молочной железы обеспечивает достоверное стадирование опухолевого процесса и формирование адекватных лечебных мероприятий.

Литература

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. – 2006. – №1. – С.9–13.
2. Colleoni M., Zahrieh D., Gelber R.D. et al. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience // J. Clin. Oncol. – 2005. – V.23. – №7. – P.1390–1400.
3. Dul X., Freeman J.L., Nattinger A.B., Goodwin J.S. Survival of women after breast conserving surgery for early stage breast cancer // Breast Cancer Res. Tr. – 2002. – V.72. – P.23–31.
4. Van der Velde N., Decker D.A., Vicini F. et al. Prognosis of T1bN0M0 breast cancer in patients receiving breast conservation therapy. – In: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–13, 2001. – P.266.
5. Gaffney D.K., Tsodikov A., Wiggins C.L. Diminished survival in patients with inner versus outer quadrant breast cancers // J. Clin. Oncol. – 2003. – V.21. – P.467–472.
6. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N. et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? // Int. J. Radiat. Oncol. Phys. – 2000. – V.46. – P.805–814.
7. Meier P., Ferguson D.J., Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results // Cancer. – 1989. – V.63. – P.188–195.
8. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005 // An. Oncol. – 2005. – V.16 (10). – P.1569–1583.
9. Peley G., Farkas E., Teglas M. et al. Feasibility and accuracy of the combined radioisotope and blue-dye guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer // Magy Seb. – 2000. – V.53. – P.241–246.
10. Xu M., Liu L., Sun Y., Chen S. Sentinel lymph nodes lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer // Chin. Med. J. (Engl.). – 2002. – V.115. – P.1137–1140.
11. Johnson N., Soot L., Nelson J. et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer // Am. J. Surg. – 2000. – V.179. – P.386–388.
12. Триголосов А.В., Нечушкин М.И., Уйманов В.А. и др. Поражение внутренних грудных лимфатических узлов при раке молочной железы: результаты 1026 видеоторакоскопических парастеральных лимфаденэктомий. – В кн.: Материалы 4-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Баку, 2006.