

С.В. ЯНУШКЕВИЧ¹, А.Ю. СРЕБНЫЙ², У.Э. ВИКМАНИС¹, В.Ю. ЯНУШКЕВИЧ²

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В СОЧЕТАНИИ С БИОПСИЕЙ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Латвийский Университет, Факультет Медицины и Фармации¹,

Латвийский онкологический центр Рижской Восточной клинической университетской больницы²,
Латвийская Республика

Проанализированы результаты комбинированного лечения 176 больных раком молочной железы (РМЖ) в ранних стадиях, из которых у 89 больных (исследуемая группа) органосохраняющие операции (ОСО) сочетались с биопсией сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ), а у 87 (контрольная группа) – с аксиллярной диссекцией лимфатических узлов (АДЛУ). 33 (37,1%) больным при отсутствии метастазов в СЛУ и 11 (12,4%) при их наличии, проведена АДЛУ, а остальным 45 (50,6%) больным с негативными СЛУ стандартная АДЛУ не выполнялась. Отмечена взаимосвязь размеров опухоли и прогностических факторов с состоянием аксиллярного лимфоколлектора. Послеоперационные осложнения (раневая инфекция, гематома, лимфорея, серома, лимфостаз и т. д.) отмечены в группах с АДЛУ соответственно в 61,4% и 63,2% случаев, в то время как с БСЛУ без АДЛУ – 8,8%. Местные рецидивы (6,8%) выявлены в исследуемой группе у 5 (5,6%), и в контрольной у 7 (8,0%) больных на 3 (28–63 мес.) году после операции. Общая 5-летняя выживаемость составила в группах 93,4% и 94,8% соответственно ($p>0,05$).

Ключевые слова: рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, лимфодиссекция

The multimodal treatment results of 176 patients with the primary early breast cancer (BC) patients, who underwent in 89 cases breast conserving surgery (BCS) combined with the sentinel lymph nodes biopsy (SLNB) and in 87 (control group) with the axillary lymph nodes dissection (ALND) were analyzed. For 11 (12,4%) cases with SLN metastasis and in 33 (37,1%) without them, the standard ALND was performed, but 45 (50,6%) patients with the negative SLN were treated without a standard ALND. Correlation between the tumor size and prognostic factors with the status of axillary lymph-collector was registered. Postoperative complications (wound infection, haematoma, lymph discharge, seroma formation, lymphedema and shoulder disfunction) were marked in ALND groups in 61,4% and 63,2% of patients, but after SLNB without ALND – 8,8%. Local recurrences (6,8%) detected in 5 (5,6%) cases in SLNB group and 7 (8,0%) in control group. 5-year overall survival was 93,4% in case group, but 94,8% for controls.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node, lymph dissection

Введение

В последние годы, исходя из биологических особенностей опухолевого процесса [1], совершенствования диагностических методов, применения программ скрининга в выявлении ранних форм рака молочной железы (РМЖ) существенно изменились подходы к хирургическому лечению [2]. На основании многочисленных рандомизированных мультицентровых исследо-

ваний [3, 4] была показана целесообразность уменьшения объема оперативного вмешательства от радикальной мастэктомии до квадрантэктомии, радикальной резекции и даже лампэктомии [5, 6]. Однако онкологически обоснованные органосохраняющие операции (ОСО) по-прежнему сочетаются с обширной аксиллярной диссекцией лимфатических узлов (АДЛУ), сопровождающейся рядом послеоперационных осложнений и функциональных наруше-

ний. В то же время при ранних стадиях РМЖ вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) минимальная, в связи с чем необходимость выполнения лимфодиссекции в стандартном объёме сомнительна и порой нецелесообразна [7]. Обоснованное уменьшение объёма АДЛУ стало возможным благодаря внедрению метода идентификации и биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ), при исследовании которого можно получить адекватную информацию о состоянии аксиллярного лимфоколлектора [8, 9, 10, 11].

Цель данной работы – оценить результаты ОСО в сочетании с БСЛУ при лечении ранних форм РМЖ.

Материал и методы

Наши исследования по изучению путей оптимизации объёма АДЛУ при ранних стадиях РМЖ ($T_{1a,b,c}$, T_2 , N_0) строились на сравнительном анализе данных о 176 больных, находящихся на лечении в период с 2001 по 2005 гг. Эти пациенты были разделены на две группы: основную с БСЛУ, состоявшую из 89 и контрольную – из 87 больных (таблица 1). Возраст больных в группах был в пределах 26–79 лет. При этом наибольшее число больных (56,8%) находилось в диапазоне 40–60 лет и в репродуктивном периоде – 50,6%. Размер опухоли $T_{1a,b,c}$ в исследуемой группе отмечен у 87 (97,8%) и T_2 – у 2-х (2,2%) больных, контрольной – у 58 (66,7%) и 29

(33,3%) больных соответственно, т.е. преобладали опухоли I стадии. Что касается больных с опухолью T_2 , то их размеры не превышали 3-х см. В исследования были включены, в основном, опухоли с локализацией в латеральных квадрантах (C50.4 и C50.5): с исследованием СЛУ у 72 (80,9%) и контрольной – у 71 (81,6%) больных.

На дооперационном этапе после морфологического подтверждения злокачественного процесса, обнаружение СЛУ производилась нами с помощью двух дополняющих друг друга методов: изотоп-ассоциированного и контрастно-визуального (методика и результаты БСЛУ нами были изложены в 3 номере данного журнала за 2009 г.).

В зависимости от соотношения величины опухоли и размеров груди, нами были выполнены: радикальная секторальная резекция – у 93 и квадрантэктомия – у 83 больных. При медиальной локализации опухолевого процесса у 16 больных ОСО с последующей АДЛУ выполнены из отдельных разрезов. Лимфодиссекция включала удаление аксиллярной жировой клетчатки с заключёнными в ней ЛУ всех трёх уровней по Berg. У 45 больных ОСО сочетались только с БСЛУ.

Адьювантную лучевую терапию на молочную железу (МЖ) и зоны регионарного метастазирования получили 92,1% больных по общепринятой методике на линейном ускорителе Clinac 2100C (Varian® Medical System, USA). По показаниям проводилась системная полихимиотерапия, в

Таблица 1

Распределение больных в подгруппах по размеру первичной опухоли

Размер опухоли (T)	Исследуемая группа БСЛУ		Контрольная группа АДЛУ	
	n	%	n	%
T_{1a} (<5 мм)	11	12,4	2	2,3
T_{1b} (6–10 мм)	51	57,3	20	23,0
T_{1c} (11–20 мм)	25	28,1	36	41,4
T_2 (20–50 мм)	2	2,2	29	33,3
Всего	89	100	87	100

основном, по схемам CAF, CMF и гормонотерапия.

Статистический анализ осложнений и результатов лечения проводился, используя программу *Prism® for Mac OS X*, версия 5.0b (*GraphPad® Software, San Diego California, USA*) и метод *Kaplan-Meier*.

Результаты и обсуждение

В зависимости от морфологической оценки состояния сторожевых и удалённых при аксиллярной диссекции несторожевых узлов был отдельно проведён анализ полученных данных (таблица 2). В исследуемой группе, как представлено в таблице, при негативных 77 сторожевых ЛУ у 32 больных после АДЛУ метастатического поражения других ЛУ аксиллярного коллектора не выявлено (истинно-отрицательный результат – 96,9%). Лишь у одной больной при T_2 с локализацией опухоли в верхнем медиальном квадранте были выявлены метастазы (в 1 из 13) в несторожевом ЛУ, т.е. констатирован ложно-отрицательный результат, составивший – 3,1% ($p < 0,001$ Fisher's exact test). При наличии метастазов в СЛУ у 11 больных (из 32 ЛУ у 14 выявлены метастазы) после АДЛУ у 2-х больных с опухолью T_{1c} было диагностировано метастатическое поражение (в 2-х из 9 и 1 из 8) ЛУ во втором уровне диссекции. У 45 больных с размерами опухоли T_{1a} – у 8, T_{1b}

– у 33 и T_{1c} – у 4-х больных и с наружной локализацией процесса при отсутствии метастазов в СЛУ диссекция аксиллярных ЛУ не производилась. Следует отметить, что частота поражения метастазами СЛУ коррелировалась в зависимости от размеров первичной опухоли. Так, при T_{1a} у 11 больных метастазов в сторожевых ЛУ морфологически не выявлено, при T_{1b} из 51 больных метастазы обнаружены у 6 (11,7%), при T_{1c} из 25 больных метастазы выявлены у 5 (20,0%) и при T_2 из двух больных в одном случае депозиты констатированы в несторожевом ЛУ.

В контрольной группе отсутствие метастазов в ЛУ у 61 больной чаще всего наблюдалось при локализации процесса в наружных квадрантах (80,3%) и при размерах опухоли до 2 см (T_{1a}, T_{1b}, T_{1c}) – 41 против 20 (при T_2). При наличии метастазов в аксиллярных ЛУ у 26 больных констатировано: одиночное поражение ЛУ – у 4-х больных (микрметастазы в двух случаях). Поражение 2-х ЛУ отмечено у 12 больных, 3-х – у 8 и 4-х ЛУ – у 2-х больных. При этом размеры первичной опухоли T_{1b} отмечены у 1 больной, T_{1c} – у 7 и T_2 – у 18 больных. В контрольной группе так же при T_{1a} у 2-х больных метастазов в ЛУ выявлено не было, при T_{1b} из 20 больных метастазы констатированы в 1 (5,0%) случае, при T_{1c} из 36 больных у 7 (19,4%) и при T_2 из 29 – у 18 (62,0%) больных, т.е. в иссле-

Таблица 2

Состояние аксиллярных лимфатических узлов в исследуемых группах

Группа больных	СЛУ		АДЛУ	
	n	метастазы	n	метастазы
Исследуемая (n=89)				
$pN_{0\ sn}$ с АДЛУ (n=33)	77	-	314	1/13
$pN_{1\ sn}$ с АДЛУ (n=11)	32	10+4*	112	2/9 и 1/8
$pN_{0\ sn}$ без АДЛУ (n=45)	129	-	-	-
Контрольная (n=87)				
pN_0 (n=61)	-	-	629	-
pN_1 (n=26)	-	-	279	61

* - микрметастазы

дуемой и контрольной группах получены практически идентичные результаты.

По данным T.J. Visser et al. [12] и C. Changsri et al. [13], при размере опухоли 10 мм вероятность метастатического поражения ЛУ примерно 15% и возрастает до 25% при опухолях 20 мм. В то же время M. Greco et al. [7], M.J. Silverstein et al. [14] отмечают, что при T_{1a} и T_{1b} метастазы в сторожевые ЛУ встречались только 1,7% и 3% случаев, и которые тотально удалялись при их биопсии.

Ретроспективный анализ основных прогностических факторов опухолевого процесса выявил их возможную взаимосвязь с поражением метастазами ЛУ. Так, при метастазах в сторожевых и несторожевых ЛУ средняя и низкая степени дифференцировки опухоли отмечены в 91,9% случаев, негативная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона выявлена у 56,8%, наличие лимфоваскулярной инвазии у 70,3% больных. S.H. Choi et al. [15] и R.F. Saidi et al. [16], отмечая ценность БСЛУ при РМЖ, также указывают на роль биологических характеристик первичной опухоли на процесс регионарного метастазирования. Что касается определения онкогена HER2/neu, то на нашем материале, равно как и по данным других авторов [17, 18], наличие или отсутствие экспрессии HER2/neu не коррелировалось с состоянием регионарных ЛУ (при метастазах в ЛУ обеих групп наличие рецептора герцептина отмечено в 78,4%, а при отсутствии метастазов – в 82,3% случаев).

При выполнении ОСО во всех случаях для контроля радикальности операции проводилось гистологическое исследование краёв резекции, при этом у 3-х больных (одна с БСЛУ и две – контрольной группы) были выявлены одиночные опухолевые пулы, повлёкшие за собой увеличение объёма вмешательства (перезекцию). Общеизвестно, что тщательная оценка границ ре-

зекции является важнейшим показателем радикальности операции и способствует уменьшению числа рецидивов. В связи с этим оптимальным является отступление от края опухоли как минимум на 2 см, принимая во внимание данные R. Holland et al. [19], который обнаружил раковые клетки на расстоянии 1 см от видимых границ опухолевого процесса в 59% случаев. С этих позиций важным моментом в снижении частоты рецидивов считаем коррекцию объёма ОСО с учётом соотношений размера опухоли и размера самой груди. С другой стороны радикализм вмешательства при ОСО не должен нарушать косметические аспекты оперирования, в связи с чем нами у 25 больных для сохранения формы МЖ применена S-, B- и W-пластика [20] (рис. 1, см. цв. вкладыш).

Оперативные вмешательства на МЖ по поводу рака, как известно, сочетаются с АДЛУ. Показания и объём диссекций при отсутствии метастазов в аксиллярных ЛУ и выраженных послеоперационных осложнений, до сих пор являются предметом дискуссий [2, 6, 8, 21]. После лимфодиссекции, несмотря на вакуумное дренирование аксиллярной области, наиболее частыми осложнениями являются: лимфорея, серомы, лимфостаз и лимфедема, которые зачастую приводят больных к инвалидности. БСЛУ при отсутствии в нём метастазов, суживая объём лимфодиссекции, снижает при этом и число послеоперационных осложнений (таблица 3). Так, в группе только с биопсией СЛУ ранние послеоперационные осложнения отмечены у 4 (8,8 %) больных, а поздние (серома, лимфостаз, болевой синдром) отсутствовали вообще. В то время как после АДЛУ ранние и поздние осложнения такие, как лимфорея и лимфостаз встречались в обеих группах довольно часто. Данные осложнения усугубляются также постлучевыми реакциями (фиброз, нейропатия) [22].

Таблица 3

Послеоперационные осложнения								
Вид осложнений	Исследуемая группа				Контрольная группа		Всего	
	БСЛУ+АДЛУ (n=44)		БСЛУ (n=45)		АДЛУ (n=87)		(n=176)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ранние осложнения								
Раневая инфекция	3	6,8	1	2,2	6	6,9	10	5,7
Кровотечение	-		-		2	2,3	2	2,3
Гематома	1	2,2	1	2,2	1	1,1	3	1,7
Лимфорей	9	4,4	2	4,4	19	21,8	30	17,0
Поздние осложнения								
Серома	2	2,2	-		3	3,4	5	2,8
Лимфостаз	8	8,9	-		15	17,2	23	13,1
Дисфункция плеча	4	4,5	-		9	10,3	13	7,4
Всего	27	61,4	4	8,8	55	62,3	86	48,8

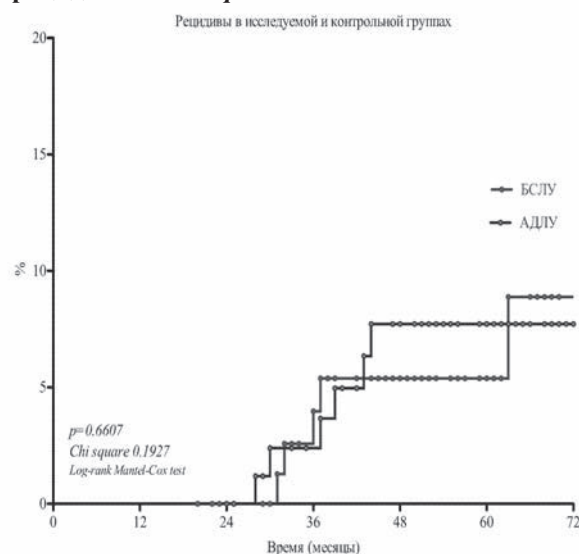
У больных с биопсией СЛУ, которым не выполнялась АДЛУ, наряду с незначительным числом осложнений, отмечено также уменьшение длительности стационарного лечения до $4,4 \pm 1,4$ дней против $7,5 \pm 1,4$ ($F=4,711$, $p<0,001$) дней у лиц с АДЛУ, что особенно актуально сегодня с экономической точки зрения.

При анализе результатов лечения было отмечено наличие локальных рецидивов у 12 (6,8%) больных, из них в исследуемой группе – у 5 (5,6%) и контрольной – у 7 (8,0%) больных (рис. 2). При наличии метастазов в СЛУ (pN_{lsn}) рецидивы выявлены у 2-х из 11 (18,2%) больных, при их отсутствии (pN_{0sn}), но с лимфодиссекцией – у 1 из 33 (3,0%), а при негативных СЛУ (pN_{0sn}) без лимфодиссекции – у 2-х из 45 (4,4%) больных. В контрольной группе рецидивы обнаружены при метастазах в аксиллярных ЛУ (pN_{+}) – у 4-х из 26 (15,4%) и при их отсутствии (pN_{0}) – у 3-х из 61 (4,9%) больных. Рецидивы в исследуемой группе выявлены в 4-х случаях в МЖ и в одном – в области послеоперационного рубца, а в контрольной – у 5 и 2-х соответственно. Ни в одном случае рецидивы не констатированы в аксиллярной области, в том числе и в группе больных с негативными СЛУ, где, как известно, АДЛУ не проводилась.

Чаще всего рецидивы выявлялись на 3 (28 – 63 мес.) году после операции. Частота возникновения рецидивов коррелировалась с размерами опухоли и с наличием метастазов в аксиллярных ЛУ. Кроме того, у большинства больных констатированы низкая и средняя степени дифференцировки опухоли, негативная экспрессия стероидных гормонов с наличием лимфоваскулярной инвазии, т.е. эти больные находились в зоне повышенного и среднего риска возникновения рецидива [2, 5, 8, 10, 23].

Отдалённые метастазы в наших иссле-

Рис.2. Обратные кривые появления рецидивов по Kaplan-Meier



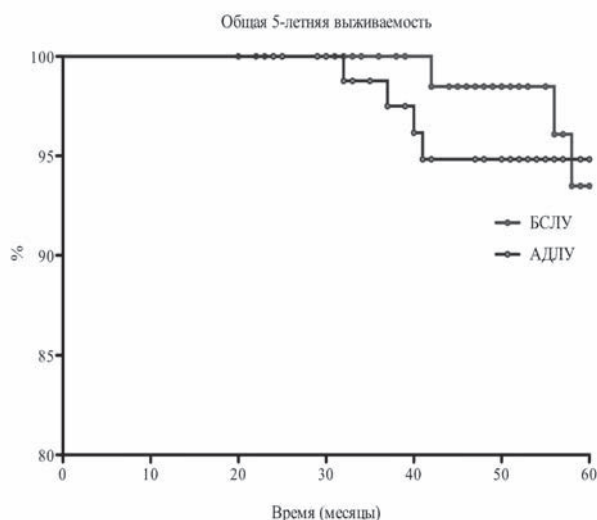
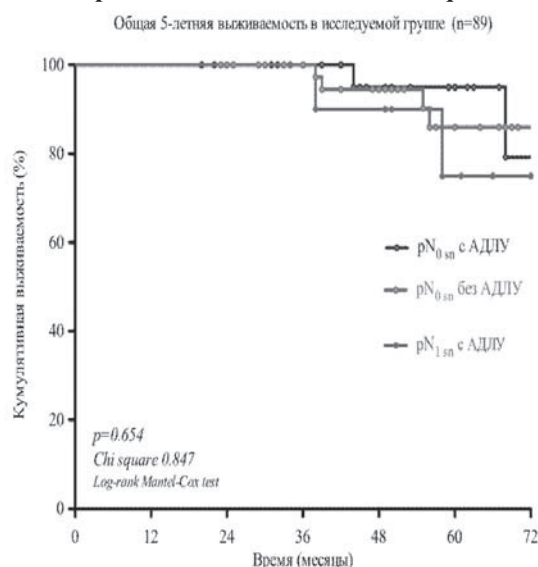


Рис. 3. Кривые выживаемости в исследуемых группах по *Kaplan-Meier*

дованиях были выявлены у 10 (5,7%) больных, из них в группе с биопсией СЛУ – у 3 (3,4%) и в контрольной – у 7 (8,0%) больных. При этом метастазы в кости диагностированы у 2-х больных исследуемой группы и у 5 – контрольной, в лёгкие – у одной и у 2-х больных соответственно.

Сравнительная оценка результатов лечения в обеих группах (рис. 3) не показала различия общей 5-летней выживаемости, которая составила – 93,4% в исследуемой группе и 94,8% – в контрольной ($p=0.558$).

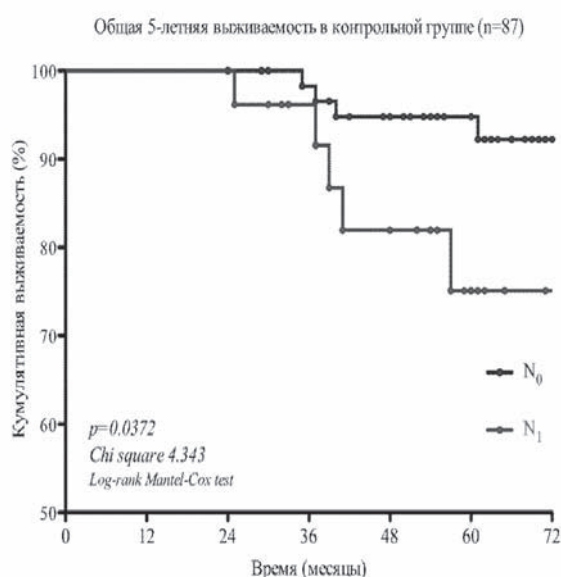
Рис.4. Кривые выживаемости по *Kaplan-Meier*



При дальнейшем анализе (рис. 4) отмечено статистически достоверное уменьшение продолжительности жизни больных при метастазах в аксиллярных ЛУ обеих групп. 5-летняя выживаемость при pN_{0sn} с АДЛУ и pN_{0sn} без лимфодиссекции в исследуемой группе и pN_0 с АДЛУ в контрольной не выявила существенной разницы показателей, что подтверждает и обосновывает концепцию диссекции СЛУ при отсутствии в них метастазов.

Заключение

Таким образом, методика БСЛУ в сочетании с ОСО, отвечая современным принципам оперирования ранних форм РМЖ не только сохраняет молочную железу, но и, суживая объём лимфодиссекции, способствует уменьшению частоты осложнений со стороны аксиллярной области и плечевого пояса, что в конечном итоге, позволяет значительно повысить качество жизни данной категории больных без ухудшения ближайших и отдалённых результатов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher, B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective / B. Fisher *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 10007-100020.
2. Role of biopsy of signaling (“sentinel”) lymph nodes in the assessment of regional lymph collectors in patients with breast cancer / V. F. Semiglazov [et al.] // *Vopr. Onkol.* – 2002. – Vol. 48. – P. 106-109.
3. Veronesi, U. Breast conservation: current results and future perspectives at the European Institute of Oncology / U. Veronesi, S. Zurrada // *Int. J. Cancer* 2007. – Vol. 120. – P. 1381-1386.
4. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit / U. Chetty [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol. 87. – P. 163-169.
5. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer / B. Fisher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1233-1241.
6. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer / U. Veronesi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1227-1232.
7. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis / M. Greco [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 1-7.
8. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer / A. E. Giuliano [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2553-2559.
9. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma / A. Lucci [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2001. – Vol. 192. – P. 453-458.
10. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases / U. Veronesi [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – P. 1381-1388.
11. Hieken, T. J. Selective or routine axillary disease staging for patients with clinically lymph node-negative breast cancer? / T. J. Hieken, J. M. Velasco // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140. – P. 500-507. – Disc. 7-8.
12. T1a and T1b breast cancer: a twelve-year experience / T. J. Visser [et al.] // *Am. Surg.* – 1997. – Vol. 63. – P. 621-626.
13. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery / C. Changsri [et al.] // *Breast J.* – 2004. – Vol. 10. – P. 392-397.
14. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? / M. J. Silverstein [et al.] // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 664-667.
15. Choi, S. H. Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer / S. H. Choi, S. H. Barsky, H. R. Chang // *Breast J.* – 2003. – Vol. 9. – P. 153-162.
16. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer / R. F. Saidi [et al.] // *Am. Surg.* – 2004. – Vol. 70. – P. 101-105. – Disc. 5.
17. Kaptain, S. Her-2/neu and breast cancer / S. Kaptain, L. K. Tan, B. Chen // *Diagn. Mol. Pathol.* – 2001. – Vol. 10. – P. 139-152.
18. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase / S. K. Rabindran [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 3958-3965.
19. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast / R. Holland [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 113-118.
20. Schondorf, N. K. The technique of B-, S-, or W-reduction mammoplasty in the conservative therapy of breast carcinomas: experiences with a new surgical technique / N. K. Schondorf // *Breast.* – 2001. – Vol. 10. – P. 501-507.
21. Kelley, M. C. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer / M. C. Kelley, N. Hansen, K. M. McMasters // *Am. J. Surg.* – 2004. – Vol. 188. – P. 49-61.
22. Johansson, S. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients / S. Johansson, H. Svensson, J. Denekamp // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52. – P. 1207-1219.
23. What is the evidence for a reduced risk of local recurrence with age among older patients treated by breast conserving therapy? / I. H. Kunkler [et al.] // *Breast.* – 2001. – Vol. 10. – P. 464-469.

Адрес для корреспонденции

RAKUS

Latvian Oncology Center,

4th dept of oncosurgery,

Hipokrata 4,

Riga, Latvia,

LV-1079,

тел.: +371 6 704-20-84,

тел.моб.: +371 29 25-26-51,

e-mail: sergejs.jan@gmail.com,

Янушкевич С.В.

Поступила 18.01.2010 г.