

ВОРОТНИКОВ И. К., ЧХИКВАДЗЕ Н. В., РЯБЧИКОВ Д. А., РОДИОНОВА М. В., ОШКИНА Е. В., ТИТОВ К. С.
VOROTNIKOV I. K., CHKHIVADZE N. V., RYABCHIKOV D. A., RODIONOVA M. V., OSKINA E. V., TITOV K. S.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

Лимфаденэктомия при раке молочной железы:
за и против

Lymphadenectomy in breast cancer: pros and cons

Цитирование: VOROTNIKOV I. K., CHKHIVADZE N. V., RYABCHIKOV D. A., RODIONOVA M. V., OSKINA E. V. et al. Lymphadenectomy in breast cancer: pros and cons. *Malignant Tumours* 2016; 2: 37–42.**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–37–42**Резюме**

На сегодняшний день одним из обсуждаемых вопросов хирургического лечения первично-операбельного рака молочной железы является целесообразность выполнения лимфаденэктомии в различных объемах. Проведение маммографического скрининга способствует увеличению доли пациенток с минимальным раком молочной железы, у которых стандартная лимфаденэктомия в подавляющем большинстве случаев является избыточной и калечащей процедурой. Нами проанализированы результаты нескольких многоцентровых исследований, которые, на наш взгляд, изменили отношение клиницистов к целесообразности и объему лимфаденэктомии.

Abstract

Today one of the discussed issues of surgical treatment of primary operable breast cancer is the appropriateness of performing lymphadenectomy in different volumes. Conducting mammographic screening increases the proportion of patients with minimal breast cancer in which a standard lymphadenectomy in the majority of cases is excessive and crippling procedure. We have analyzed the results of several multicenter studies, which in our opinion have changed the attitude of clinicians to the advisability and scope of lymphadenectomy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, лимфаденэктомия, радикальная мастэктомия, сигнальный лимфоузел

KEY WORDS

breast cancer, lymph node dissection, radical mastectomy, sentinel lymph node

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Воротников Игорь Константинович – д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Чхиквадзе Нино Валерьяновна – к.м.н., врач хирургического отделения № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина, e-mail: ninochkhi@mail.ru

Рябчиков Денис Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина, e-mail: dr.densr@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Vorotnikov Igor Konstantinovich – MD, PhD, DSc, Professor, head.surgical Department No. 5 of Federal state institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Chkhikvadze Nino Valerianovna – MD, PhD, doctor of the surgical Department No 5 of Federal state institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: ninochkhi@mail.ru

Ryabchikov Denis Anatolevich – MD, PhD, senior researcher of the surgical Department No 5 of Federal state institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: dr.densr@mail.ru

Родионова Мария Валерьевна – врач-онколог хирургического отделения патологии молочных желез ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

Ошкина Елена Викторовна – врач-онколог хирургического отделения патологии молочных желез ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Титов Константин Сергеевич – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: ks-titov@mail.ru

Rodionova Maria Valer'evna – oncologist surgical Department of breast pathology fsbi scientific center for obstetrics, Minekologii and Perinatology academician V. I. Kulakov Ministry of health Russian Federation, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

Oskina Elena Viktorovna – surgical oncologist Department of breast pathology fsbi scientific center for obstetrics, Minekologii and Perinatology academician V. I. Kulakov Ministry of health of the Russian Federation

Titov Konstantin Sergeevich – MD, RhD, DSc, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Center, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

В онкологической заболеваемости женщин в России рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место. Заболеваемость неуклонно растет и ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев рака молочной железы. Заболеваемость РМЖ в Европе составляет 50–105, а смертность 20,6 случаев на 100 тыс женщин в год. Так, в 2012 году в России диагностировано около 60000 случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве – 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1 на 100 тыс женщин [1, 2, 3]. К сожалению, этиология и патогенез данного заболевания до конца не известны, в связи с чем не существует и этиологически обоснованных средств профилактики. Поэтому одной из возможностей улучшить результаты лечения является ранняя диагностика. Благодаря маммографическому скринингу резко возрастает число больных с начальными и минимальными формами рака молочной железы (РМЖ), у которых риск метастатического поражения регионарных лимфоузлов минимален. У данной категории пациенток «классическое» удаление всех уровней лимфоузлов является ненужной, избыточной и калечащей процедурой [4, 5, 6]. История осознанной хирургии рака молочной железы достаточно длительна и охватывает последние 120 лет: еще в 1895 г. всемирно известный хирург Вильям Холстед опубликовал, исходя из предложенной им теории развития опухолевого процесса, новую методологию радикальной мастэктомии (РМЭ), смысл которой заключался в удалении не только молочной железы, но и большой и малой грудных мышц с регионарной клетчаткой. После широкого внедрения операции Холстеда были получе-

ны весьма обнадеживающие результаты: частота местных рецидивов сократилась более чем в 3 раза. Однако эйфория достаточно быстро прошла, когда выяснилось, что показатели 10-летней выживаемости существенно не изменились, оставались удручающе низкими и находились на уровне 10–12%. Вместе с тем, у большинства пациенток после выполнения РМЭ по Холстеду развивался «постмастэктомический синдром», который являлся причиной инвалидизации 38–42% больных [7]. Неудовлетворительные результаты лечения привели к тому, что в 50-е годы прошлого столетия в клиническую практику стали внедряться функционально щадящие мастэктомии (Мадден, Пейти), которые позволили при тех же показателях выживаемости улучшить качество жизни радикально пролеченных пациентов. Стало понятно, что объем оперативного вмешательства принципиально не влияет на отдаленные результаты лечения. В то же время началась «эра химиотерапии» и начали разрабатывать TNM стадирование эпителиальных опухолей с целью стандартизации лечебных подходов. В 60-е годы XX столетия на смену центробежной теории РМЖ Холстеда пришла системная теория Фишера. Американский ученый в эксперименте показал, что лимфогенная и гематогенная диссеминация происходят одновременно. И на стадии клинической манифестации у более половины РМЖ является системным заболеванием. Поэтому основное усилие необходимо сосредоточить на системной лекарственной терапии при разумном уменьшении объема оперативного вмешательства. Таким образом, была подведена база под внедре-

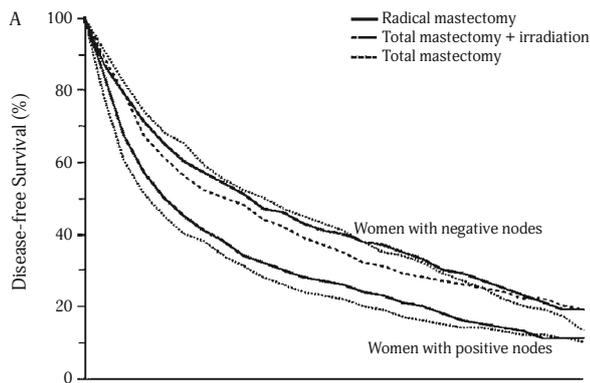


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования NSABP B-04

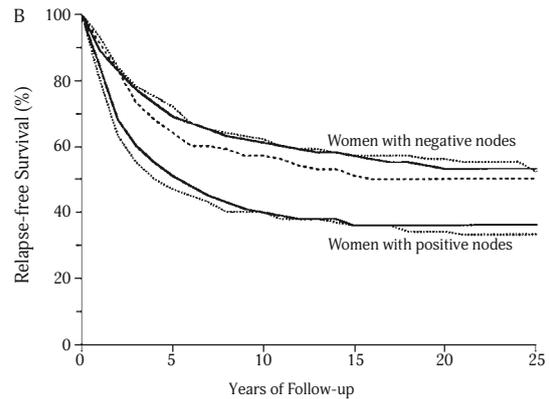


Рис. 2. Выживаемость без местного рецидива NSABP B-04

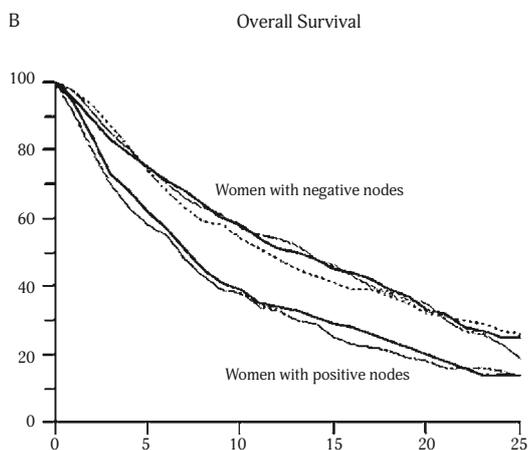


Рис. 3. Общая выживаемость NSABP B-04

ние в клиническую практику органосохранных операций и системной терапии [8].

Нами проанализированы результаты нескольких многоцентровых исследований, которые, на наш взгляд, изменили отношение клиницистов к целесообразности и объемам лимфаденэктомии. Одно из первых исследований – анализ результатов 25-летнего наблюдения (NSABP B-04), включающий 1765 пациенток, получивших лечение с июля 1971 по сентябрь 1974 гг.

Трети больных с негативными л/узлами проводилась только РМЭ по Холстеду, 1/3 – мастэктомия без ЛД (МЭ) с облучением регионарных л/узлов и 1/3 – ПМЭ (если в этой группе диагностировались метастазы в регионарные л/узлы – проводилась ЛД). Половине пациенток с позитивными л/узлами проводилась РМЭ по Холстеду, другой половине – ПМЭ с облучением регионарных

л/узлов. Следует отметить, что системная терапия пациенткам не проводилась. Около 70% пациенток в каждой группе были старше 50 лет. Конечно, выживаемость была разной в группе пациенток с клинически пораженными лимфоузлами и без их поражения. Но не было получено статистически достоверных различий в зависимости от метода лечения в каждой из групп.

В отношении местного рецидива отмечается аналогичная картина ($p=0,46$, $p=0,40$ соответственно рис. 2)

Частота местных и регионарных рецидивов была выше в группе МЭ. Эффективность ЛТ заключалась в существенном снижении вероятности возникновения местного рецидива. Однако на общей выживаемости частота местных рецидивов не отразилась. Главным открытием этого исследования является тот факт, что у 40% пациенток с клинически N0 после РМЭ были диагностированы метастазы в аксиллярные л/узлы. Т.к. все пациентки в исследовании были рандомизированы в несколько групп, авторы предполагают, что у 40% пациенток, которым не выполнялась ЛД на момент выполнения хирургического вмешательства, также имелись метастазы в регионарные л/узлы. Но только приблизительно у 1/2 этих пациенток регионарные метастазы себя реализовали в качестве первого рецидива заболевания. При 25-летнем сроке наблюдения не было получено улучшения показателей выживаемости при дополнении ПМЭ лучевой терапией у пациенток с N0 [8].

В 1999 году Orr публикует в *Ann Surg Onc* метаанализ, в котором сравнивалась выживаемость больных РМЖ в зависимости от выполнения лимфодиссекции. В анализ вошли 6 рандомизированных исследований и примерно 3000 пациенток в течение 4-х десятилетий. Все 6 исследований показали, что аксиллярная лимфодиссекция улучшает общую выживаемость на 4–16%. Объединяя данные исследований, выполнение аксиллярной лимфодиссекции дает улучшение выживаемости на 5,4%. Следует отметить,

что в исследованиях почти не было пациенток с T 1a, которые могли бы повлиять на результат. Также пациенты не получали адъювантного лечения и единственным на тот момент фактором, который мог бы оказать влияние на выживаемость, была лимфодиссекция [9].

В начале 2003 года было опубликовано американское рандомизированное мультицентровое исследование B32. В исследование вошли женщины T 1–2 и N0 по клиническим и инструментальным данным. Стратификация проводилась по таким показателям, как возраст пациентки на момент включения в исследование (больше или меньше 50), размер опухолевого узла (≤ 2.0 см, 2.1–4.0 см, ≥ 4.1 см) и вид предполагаемого хирургического лечения (лампэктомия/мастэктомия). Пациентки получали стандартную адъювантную терапию, причем группы были хорошо сбалансированы как по системной терапии, так и по получаемой в дальнейшем лучевой терапии. Затем пациентки рандомизировались на группу БСЛУ+ЛД, причем лимфодиссекция выполнялась независимо от статуса сигнального лимфоузла. В анализ вошли только те пациентки этой группы, у которых отсутствовали метастазы в сигнальном лимфоузле. Вторая группа – группа биопсии сторожевого лимфоузла. В случае отсутствия метастаза в сигнальном лимфоузле, лимфодиссекция в этой группе не выполнялась. В анализ не вошли пациентки этой группы, у которых были метастазы в сигнальном лимфоузле (им выполнялась лимфодиссекция). В итоге в анализ вошли результаты лечения пациенток, которым проводилась БСЛУ или БСЛУ+лимфодиссекция при отсутствии метастатического поражения СЛУ. Следует отметить, что первоначально СЛУ исследовались только на наличие макromетастазов [10]. В 2010 году представлены результаты 8-летнего наблюдения и статистически достоверных результатов по всем показателям получено не было.

Годом позже, в 2011 году опубликованы результаты исследования по изучению влияния оккультных метастазов в сторожевом лимфоузле на выживаемость, проходившего также в рамках исследования B-32. Детальное исследование сторожевых л/у, в которых при стандартном исследовании (окраска G&E, толщина среза 2 мм) макromетастазы выявлены не были, позволило выявить оккультные метастазы в 15% случаев. Как мы знаем из дизайна исследования, дополнительную лимфодиссекцию эти пациентки не получали. Так как же влияют оккультные метастазы в сторожевом лимфоузле на выживаемость? Никак. Во всяком случае не ухудшают ни общую выживаемость, ни выживаемость без прогрессирования, ни выживаемость без отдаленных метастаз [11, 12].

Не менее революционным оказалось исследование Z0011. Исследование началось также в 1999 году, когда еще не было результатов исследования B-32 и не было еще твер-

дой уверенности (на примерах рандомизированных исследований) в том, что биопсия сторожевого лимфоузла вообще может быть равноценной альтернативой лимфодиссекции. Авторы смело захотели получить ответ на вопрос: «А может быть даже наличие ограниченного числа пораженных лимфоузлов не влияет на выживаемость?» [11]. До рандомизации всем женщинам была выполнена биопсия сторожевого лимфоузла и пациентки были стратифицированы по возрасту, ER, статусу, размерам опухоли. Затем пациентки были рандомизированы в группу ЛД и в группу БСЛ. Исключались из исследования – если более 3 метастатических л/узлов, выход за пределы капсулы л/узла, получали НТ. Всем больным выполнялась лампэктомия. ЛД выполнялась в пределах 1–2 уровня, удалялось как минимум 10 л/узлов. Всем пациенткам проводилась ЛТ на молочную железу. Вопрос об адъювантной терапии принимался лечащим врачом, а сам метод в протоколе не учитывался.

При среднем сроке наблюдения 6,3 года показатели общей выживаемости и специфической выживаемости оказались практически одинаковыми, также как и выживаемость без регионарного рецидива. Лимфодиссекция не оказывает существенного влияния на общую и специфическую выживаемость пациентов РМЖ с T 1–2 и позитивными сигнальными л/узлами, которым выполнялась лампэктомия, адъювантная системная терапия и ЛТ на молочную железу [11].

Результаты данного исследования легли в основу последних рекомендаций St. Gallen. Но следует подчеркнуть, что панель экспертов настоятельно не рекомендует ограничиваться только удалением сторожевых лимфоузлов в случае более чем 2-х пораженных СЛУ, если пациентке выполнена мастэктомия, не планируется проведение лучевой терапии, или пациентки получали неoadъювантную терапию вследствие отсутствия исследований, доказывающих обоснованность такого подхода [12]. Можно ли отказаться от лимфодиссекций, если да, то в каких случаях? Не менее трети больных РМЖ составляют пациентки старшей возрастной группы, страдающие сопутствующей патологией, для которых объем операции однозначно имеет значение. Вероятность развития РМЖ увеличивается с возрастом, достигая своего пика к 75–79 годам [13, 14]. Martelli G. и др. в 2011 году представили результаты 15-летнего наблюдения. Сравнивались две группы пациенток старше 70 лет с T 1–4 и отсутствием клинических данных метастатического поражения лимфоузлов. Всем пациенткам была выполнена органосохранная операция. Одной группе пациенток выполнялась аксиллярная лимфодиссекция, второй – не выполнялась ни БСЛУ, ни лимфодиссекция. Вне зависимости от экспрессии ЭР, пациентки получали гормонотерапию в течение 2-х лет (гормонозависимые опухоли были у 91% пациенток). Послеоперационную

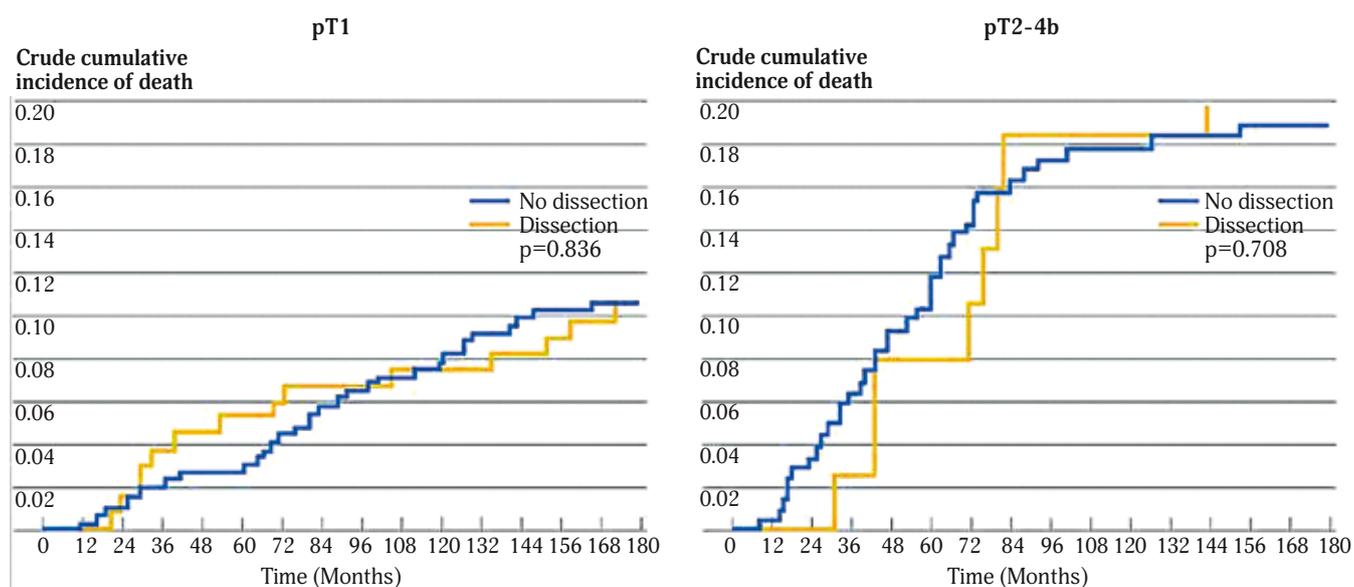


Рис. 4. Martelli G. et al. не получено статистически достоверных различий по показателю смертности

лучевую терапию получали треть пациенток (в зону облучения аксиллярные лимфоузлы не входили) [15]. Как показали результаты исследования, из 172 пациенток, которым была выполнена аксиллярная лимфодиссекция, у 58 (33,7%) были выявлены метастазы в аксиллярных лимфоузлах, в том числе при pT1(29%). Соответственно, в таком же проценте случаев можно предположить наличие метастатического поражения лимфоузлов в группе без лимфаденэктомии. Но лишь у 6% пациентов (4% в группе pT 1), которым аксиллярная лимфодиссекция не выполнялась, развился регионарный рецидив (средняя продолжительность безрецидивного периода составила 33 месяца). Соответственно, из 33% реализовали себя и потребовали обоснованной лимфодиссекции метастаз в л/узлах только в 6% случаев. Не получено статистически достоверных различий по показателю смертности от рака молочной железы в исследуемых группах рис. 4 [15].

Итак, можно ли отказаться от выполнения лимфодиссекции? Если да, то в каких случаях? В 2015 году на конференции в St.Gallen были даны следующие рекомендации: в случае отсутствия метастатического поражения сигнальных лимфоузлов от выполнения аксиллярной

лимфодиссекции можно отказаться. Пациентам с клинически «негативными» лимфоузлами, которым была выполнена лампэктомия, планируется облучение тангенциальными полями. В случае наличия метастазов в 1–2 сигнальных лимфоузлах, лимфодиссекцию также можно не выполнять, но обязательным условием является проведение лучевой терапии на подмышечную область. (По результатам исследования ACOSOG Z0011, медиана наблюдения 6,3 года). Однако эксперты уверены, что данная практика не должна распространяться на общую популяцию, в частности, на тех пациентов, которым планируется выполнение радикальной мастэктомии, которым не планируется проведение лучевой терапии. В случае пациенток с клинически определяемыми лимфатическими узлами, которым после проведения неoadъювантного лечения можно выполнить биопсию сигнальных лимфатических узлов. Но в этом случае считается обязательным выполнение подмышечной лимфаденэктомии при поражении даже 1 лимфатического узла (частота ложноположительных ответов остается высокой, если не исследованы 3 и более лимфатических узла) [12].

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аксель Е. М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология. 2006; (1): 9–15.
Axel E. M. Malignant tumors of the breast: State of cancer care, morbidity and mortality. Mammalogy. 2006; (1): 9–15.

2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010; 21(2): (прил. 1).

Davydov M. I., Aksel E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries. Bulletin of ronts. N. N. Blokhin of the RAMS. 2010; 21(2): (ADJ. 1).

3. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11(4):203–216.

Kuligina, E. S. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. Practical Oncology. 2010; 11(4):203–216.
4. Семиглазов В. Ф. и др., Проблемы хирургического лечения рака молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11(4):217–220.

Semiglazov V. F. and others, Problems of surgical treatment of breast cancer. Practical Oncology. 2010; 11(4):217–220.
5. Peitzsch C, Kurth I, Kunz-Schughart L, Baumann M, Dubrovskaya A. Discovery of the cancer stem cell related determinants of radioresistance. Radiother Oncol 2013;10(8):378–387.
6. Проллиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Новикова И. А., Шатова Ю. С., Златник Е. Ю., Пржедецкий Ю. В., Ульянова Е. П., Черникова Е. Н. Международный журнал прикладных и фундаментальных. 2014; 11:116–119.

Novikova I. A., Shatov S., E. J. Zlatnik, Przelecki Y. V., ul'yanova, E. P., Chernikova E. N. Proliferative and immunological characteristics of molecular-biological subtypes of breast cancer international journal of applied and fundamental. 2014; 11:116–119.
7. Halsted W. S. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. Ann.Surg 1907; 46:1–5.
8. B. Fisher, et al. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. N. Engl. Med., 2002; 347(8): 567–575.
9. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol. 1999; 6109: 116–27.
10. Rag et al. Ann of Surg Oncol. 2003; 10 (10): 1–8.
11. A.E. Giuliano et al., Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. JAMA. 2011;305(6): 569–575.
12. Семиглазов В. Ф. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 3: 43–60.

Semiglazov V. F., et al. General recommendations for treatment of early breast cancer St. Gallen-2015 adapted by experts of Russian society of oncomammology. Tumors of the female reproductive system. 2015; 3: 43–60.
13. Иванов В. М., Лetyagin В. П., Высоцкая И. В., Погодина Е. М., Абашин С. Ю., Перадзе Н. А. Лечение рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста. Монография. Москва 2001; 9–45.

Ivanov V. M, Letyagin V. P., Vysotskaya I. V., Pogodin, E. M., Abashin S. Yu., Peradze N.. The treatment of breast cancer patients of elderly and senile age. Monograph. Moscow 2001; 9–45.
14. Cuna G., Treatment of breast cancer in in elderly patients. J. Surg.Oncol. 1993; 103(4):379–85.
15. Martelli G. et al. Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Elderly Patients with Breast Cancer and No Palpable Axillary Nodes: Results After 15 Years of Follow-Up. Ann Surg Oncol. 2011; 18(1): 125–133.