

Національний інститут раку, Київ

ОБҐРУНТУВАННЯ РЕЗЕКЦІЇ СТОРОЖОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ З ПРИВОДУ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр,
О.І. Костриба

Адреса:
Скляр Світлана Юрїївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: sskliar@yandex.ru

Ключові слова: рак грудної залози, резекція сторожових лімфовузлів, регіонарна лімфодисекція, ефективність лікування.

Резекція сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) була розроблена з метою мінімізації ускладнень при радикальних операціях з приводу раку грудної залози (РГЗ). Доведено, що виконання тільки резекції СЛВ у хворих на РГЗ при ранніх стадіях захворювання, а саме при N0, дозволяє досягти результатів, аналогічних таким при проведенні повної регіонарної лімфодисекції. У статті наведено дані рандомізованих досліджень, які демонструють можливість застосування органозберігаючих операцій на шляхах лімфовідтоку при комплексному лікуванні РГЗ, а також представлено досвід авторів, за даними Національного інституту раку.

Перевага органозберігаючих операцій перед розширеними при лікуванні хворих на рак грудної залози (РГЗ) є важливим фактором, який зумовлює оптимальну соціально-трудова реабілітацію пацієнтів. Актуальною є індивідуалізація операцій на шляхах лімфовідтоку та ідентифікація стану регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ). Виконання повної дисекції регіонарних ЛВ (ДРЛВ) при лікуванні пацієнтів з РГЗ проводять з метою визначення статусу ЛВ, контролю регіонарного метастазування, точного стадіювання (pN) та максимального підвищення виживаності хворих. Підставами для рекомендації виконання повної лімфодисекції при лікуванні РГЗ є лімфогенний шлях розповсюдження пухлинних клітин та, на думку більшості фахівців, відсутність вірогідних методик визначення ураження ЛВ пухлинними клітинами. Існуючі досі методи оцінки стану регіонарних ЛВ при РГЗ у 47–50% випадків не дозволяють адекватно визнати наявність або відсутність їх метастатичного ураження [1, 2].

Найбільш високу вірогідність визначення стану ЛВ відмічено при виконанні тонкоголкової біопсії під контролем ультразвукового дослідження; точність методу при поєднанні цих методик підвищується до 87%, однак при розмірі ЛВ < 1 см вона також становить до 40% [1]. Відомо, що видалення регіонарних ЛВ I–III рівня при оперативних втручаннях майже у 30% випадків призводить до виникнення ранніх і віддалених післяопераційних ускладнень, які проявляються тривалою серомою — лімфореею, больовим синдромом в аксиллярній ділянці, обмеженням рухливості у плечовому суглобі, виникненням набряків

верхньої кінцівки (лімфостазів) та ін. [2–5].

Методи детекції та резекції сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) розроблено з метою мінімізації ускладнень при радикальних онкологічних операціях і водночас для досягнення результатів, які можуть бути зрівняними та рівноцінними при проведенні повної ДРЛВ.

За останні 10 років розроблено різні методики ідентифікації сторожових (або сигнальних) ЛВ, які є першими на шляху відтоку лімфи від пухлини грудної залози. Барвник або специфічний для візуалізації пухлини радіоізотоп вводили безпосередньо у зону пухлини перед її видаленням або після нього. Завдяки цьому з'являлася можливість визначення регіонарних СЛВ у 95% хворих на первинний РГЗ. Проведено численні рандомізовані дослідження, в яких доведено можливість виконання зберігаючих операцій на шляхах лімфовідтоку у хворих на РГЗ.

У процесі дослідження ALMANAC (1031 хворий на РГЗ із поширенням процесу — T1–3N0) оцінювали можливість виконання біопсії СЛВ і повної ДРЛВ [6]. Пацієнткам з операбельними формами РГЗ без клінічних проявів метастазів у регіонарних ЛВ проводили або тільки біопсію СЛВ, або біопсію СЛВ із наступною аксиллярною лімфодисекцією у разі наявності їх метастатичного ураження. СЛВ ідентифіковано за допомогою радіофармпрепарату та портативного гамма-лічильника, а також інтраопераційного введення синього барвника. У ході дослідження оцінювали кількість ускладнень та якість життя хворих, а також віддалені результати лікування. Констатовано, що високий індекс маси тіла

(>30), локалізація пухлини у внутрішніх квадрантах грудної залози, інвазивний часточковий рак — потенційні статистично значущі фактори ризику помилок при детекції СЛВ. Водночас розмір пухлини та стан ЛВ не є чинниками, які можуть бути вагомими для ідентифікації розташування СЛВ. Згідно з результатами дослідження ALMANAC, при виконанні тільки резекції СЛВ реєструють значне зменшення кількості та легший перебіг ускладнень, що покращує якість життя хворих і не впливає на виживаність при початкових стадіях захворювання [6]. F. Peintinger та співавтори [7] зіставили рівень якості життя і рухомість верхньої кінцівки після проведення ДРЛВ та резекції СЛВ і дійшли висновку, що для пацієнтів після щадного втручання характерним є менш виражений больовий синдром та більший обсяг рухів у плечовому суглобі. Якість їх життя, яку оцінювали за шкалою опитування Європейської Організації з дослідження та лікування раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer — EORTC) C30 і B24, а також McGill, візуальною аналоговою шкалою болю, стала значно кращою у пацієнтів після резекції СЛВ. Ці дані дозволяють авторам рекомендувати резекцію СЛВ як радикальне хірургічне втручання на шляхах лімфовідтоку при лікуванні пацієнтів з РГЗ із N0.

Останнім часом багато дослідників займаються пошуком факторів, за якими можна вірогідно довести відсутність метастатичного ураження регіонарних ЛВ. С. Sharp та співавтори довели, що пухлини високого ступеня диференціювання (G1) із розмірами T<1 см мають низьку вірогідність ураження регіонарних ЛВ; у таких пацієнтів немає необхідності у проведенні повної ДРЛВ [8].

U. Vegonesi та співавтори (2006) опублікували результати комплексного лікування 506 пацієток, 247 з яких віднесено до групи ДРЛВ (їм виконували повну аксілярну лімфодисекцію, незалежно від статусу СЛВ) та 259 — до другої групи (у ній лімфодисекцію проводили лише при позитивному СЛВ) [3]. При медіані спостереження 79 міс (15–97 міс) у першій групі виявлено 18 (7%) рецидивів захворювання, а у другій — 16 (6%). Загальна 5-річна виживаність відповідно становила 96,4 і 98,4%. Результати іншого дослідження U. Vegonesi та співавторів (2009) (спостереження за 3548 пацієнтками) підтвердили вищенаведені [4]. Таким чином, авторами не виявлено вірогідної різниці в результатах лікування між групами, але якість життя пацієток з нешкодженим аксілярним лімфатичним колектором виявилася значно кращою і навіть зіставною з такою у практично здорових жінок.

H.J. Kim та співавтори [5] дослідили результати лікування 1626 хворих на РГЗ, з яких у 1196 при детекції СЛВ відмічено негативний результат. У 709 пацієток цієї групи обсяг хірургічного втручання був обмежений тільки резекцією СЛВ, а аксілярну лімфодисекцію не проводили (група із резекцією тільки СЛВ), у решті (487 хворих) була виконана додатково повна аксілярна лімфодисекція (група ДРЛВ). Медіана спостереження в першій групі склала 70,2 міс, у другій — 71,5 міс. В обох дослідних групах оцінювали віддалені результати лікування: 5-річна виживаність без регіонарного рецидивування становила 98,9% у першій групі та 99,3% — у другій, 5-річна безрецидивна загальна виживаність відповідно — 95,1 і 95,2%. Загальна 5-річна виживаність становила у першій групі 98,36%, у другій — 98,75%. Ці дані також підтверджують відсутність достовірної різниці між результатами лікування хворих при застосуванні різних методик лімфодисекції.

G. Zavagno та співавтори спостерігали за 697 пацієнтками, з яких у 662 (95%) детекція СЛВ була вдалою [9]. 189 (28,5%) пацієток із діагностованим ураженням СЛВ віднесено до першої групи, проведено аксілярну лімфодисекцію. У 508 (71,5%) пацієнтів ЛВ неуразені, аксілярну лімфодисекцію їм не виконували. Оцінювали 5-річну безрецидивну виживаність, яка становила 89,9% у першій групі та 87,6% — у другій. Різниця показників недостовірна.

На конференції Американської асоціації клінічних онкологів (США, Флорида, 2009) були представлені матеріали дослідження 3205 пацієнтів, з яких у 2680 не було макрометастазів у ЛВ [17]. Резекцію СЛВ без регіонарної лімфодисекції виконано у 1218 хворих, з регіонарною лімфодисекцією — у 1314 пацієнтів, у 148 осіб проведено лише променевою терапією (ПТ) на аксілярну ділянку. Результати лікування (5-річні дослідження) наведено у таблиці.

Таблиця. Результати лікування хворих, за даними Tjan-Heijnen et al. (ASCO 2009) [17]

Варіант СЛВ	Кількість хворих	Рецидиви (%)*	HR
pN0(sn) – ДРЛВ	125	1,6	1,00
pN0(sn) тільки СЛВ	732	2,3	1,08
pN0(i+)(sn) ДРЛВ + ПТ	450	0,9	1,00
pN0(i+)(sn) тільки СЛВ	345	2,0	2,39
pN0mi(sn) ДРЛВ+ ПТ	887	1,0	1,00
pN0mi(sn) тільки СЛВ	148	5,0	4,39

*відсоток рецидивів у аксілярній ділянці; HR – hazard ratio – ризик рецидиву.

Автори зазначили, що за наявності метастатичного ураження СЛВ ризик рецидиву захворювання при виконанні тільки резекції СЛВ підвищується. Метастатичне ураження несигнальних ЛВ значною мірою залежить від рівня ураження СЛВ. Пухлинне ураження лише СЛВ відзначають у 40% хворих. За наявності макрометастазів (>2 мм) несигнальні ЛВ залучаються у пухлинний процес у 40–58% випадків [9, 10]. Якщо у СЛВ є мікрометастази (0,2–2 мм), то вірогідність ураження несигнальних ЛВ становить до 20%. За наявності ізольованих пухлинних клітин (<0,2 мм) цей показник знижується до 12% [11, 12]. Мікрометастази та ізольовані пухлинні клітини можуть бути успішно знищені за допомогою ад'ювантної променевої, хіміо- чи гормонотерапії. Їх наявність у ЛВ ще не є показанням до виконання повної ДРЛВ, однак є показанням до проведення ПТ, що підтверджується низьким рівнем рецидивів у хворих цієї групи.

Можливість уникнути ДРЛВ навіть при ураженні СЛВ підтверджується результатами дослідження ACOSOG Z0011 (891 хворий), згідно з яким виконання органозберігаючого втручання з резекцією тільки СЛВ не знижувало виживаності хворих порівняно з виконанням органозберігаючого втручання разом із ДРЛВ [13]. Показники безрецидивної (82,2 і 83,8%) та загальної (91,9 і 92,5%) виживаності у хворих обох груп вірогідно не відрізнялися. Авторі підкреслюють, що це положення стосується обмеженого контингенту хворих: первинна пухлина <5 см, N0, органозберігаюча операція, ад'ювантне опромінення всієї грудної залози [13]. Результати рандомізованого клінічного дослідження NSABP B32 (вивчали ефективність лікування 5611 хворих на РГЗ із T1–3N0) вказують на відсутність вірогідної різниці у показниках регіонарного рецидивування, загальної та безрецидивної виживаності пацієток із повною регіонарною лімфодисекцією та без неї (проведено тільки резекцію СЛВ) за умов негативних СЛВ (загальна 5-річна виживаність становила у хворих обох груп відповідно 95,8 і 94,6%).

Відмічено, що у пацієток, яким виконано лише резекцію СЛВ, реєстрували значно нижчий рівень ускладнень (більш, сенсомоторні порушення, зменшення амплітуди рухів, набряк) та вищу якість життя порівняно з хворими, у яких проведено повну ДРЛВ.

Автори висловили думку, що виконання біопсії або резекції СЛВ — безпечна та ефективна методика при лікуванні хворих на РГЗ із N0, а отже, за негативних СЛВ є можливість уникнути повної лімфодисекції без ризику для пацієнта й полегшити процес його реабілітації [14–16]. Також зазначено, що мікрометастази у ЛВ, які виявляють тільки

при проведенні імуногістохімічного дослідження, не є клінічно значущими, тому проведення цього дослідження при N0 не є обов'язковим.

Нами ретроспективно проаналізовано результати лікування 2023 хворих на РГЗ I–IIA стадії, які отримували комбіновану протипухлинну терапію у Національному інституті раку з 1990 по 2012 рр. Із різних причин (супутня патологія, відмова від радикальної операції та ін.) 319 пацієнткам не виконували повної регіонарної лімфодисекції. Проаналізовано результати лікування впродовж 10 років. Виявлено, що за відсутності ураження регіонарних ЛВ (N0) у хворих на початковій стадії РГЗ рівень 10-річної виживаності вірогідно не відрізняється від такого у хворих із виконанням повної ДРЛВ та без неї.

Таким чином, проведення біопсії та резекції СЛВ є мінімально інвазивною методикою, яка дозволяє ідентифікувати стан регіонарних ЛВ та стадіювати пухлинний процес за критерієм N, дає можливість уникнути післяопераційних ускладнень, які часто трапляються після проведення повної ДРЛВ. Результати рандомізованих досліджень ACOSOG Z-0011, NSABP B32, ALMANAC та багаторічних досліджень провідних онкологів (St. Gallen, 2009, 2011, 2013) змінили зальноприйнятту практику хірургічного лікування при РГЗ.

Автори дійшли таких висновків:

- Доцільно відмовитися від виконання аксилярної лімфодисекції у пацієнтів з pN0(sn) та ввести це у стандарти.
- Для пацієнтів з pN0(i+)(sn) доцільно відмовитися від виконання аксилярної лімфодисекції тільки у разі сприятливих властивостей пухлини.
- У пацієнтів з pN1mi(sn) рекомендовано виконувати аксилярну лімфодисекцію для зниження ризику рецидивування.
- При вирішенні питання про доцільність повної лімфодисекції для

пацієнтів з pN0(i+)(sn) та pN1mi(sn) необхідно враховувати розмір пухлини, ступінь злоякісності, рецепторний статус.

Отже, повну ДРЛВ можуть не виконувати у пацієнток із такими показниками: пухлина до 2 см ($T_{in situ} - T1$), G1, негативні СЛВ; за відсутності протипоказань до опромінення в післяопераційний період і протипоказань до проведення ад'ювантної поліхіміотерапії; при ER/PgR-позитивному статусі пухлини; HER2-негативному статусі пухлини.

Ці рекомендації не поширюються на випадки, коли розмір пухлини перевищує 3 см; наявні клінічно та рентгенологічно збільшені ЛВ; інтраопераційно діагностовано ураження мікрометастазами більш ніж у 1 ЛВ; планується проведення радикальної мастектомії; у пацієнток, які отримали неоад'ювантну протипухлинну терапію.

З моменту розробки методик органозберігаючих операцій біопсія СЛВ — це друге найбільш вагоме досягнення у хірургічному лікуванні РГЗ. Виконання біопсії та резекції СЛВ є безпечним та ефективним методом при хірургічному лікуванні хворих на ранній РГЗ. Дані наведених досліджень свідчать про можливість уникнення повного видалення регіонарних ЛВ при радикальних операціях з приводу РГЗ, що полегшить реабілітацію пацієнтів без ризику зниження виживаності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Семиглазов В.Ф. (2013) Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии, 59(3): 288–291.
2. Schwartz G.F. (2004) Clinical Practice Guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: current update. *Breast J.*, 10: 85–98.
3. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. (2006) Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. Scientific Direction, European Institute of Oncology, Milan, Italy. *Lancet Oncol.*, 7(12): 983–90.
4. Veronesi U., Galimberti V., Paganelli G. et al. (2009) Axillary metastases in breast cancer patients with

negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur. J. Cancer*, 45(8): 1381–1388.

5. Kim H.J., Son B.H., Lim W.S. et al. (2010) Impact of omission of axillary lymph node dissection after negative sentinel lymph node biopsy: 70-month follow-up. Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea. *Ann. Surg. Oncol.* [Epub ahead of print].

6. Mansel C.D. (2001) On behalf of ALMANAC Trialists Group. The learning curve in sentinel node biopsy (SNB) in breast cancer: results from the ALMANAC trial. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, 69: 212. Abstract 15.

7. Peintinger F., Reitsamer R., Piswanger C., Stranzl H. (2001) Quality of life and arm mobility after axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, 69: 220. Abstract 115.

8. Sharp C., Wilson C.R., Doughty J.C., George W.D. (2001) Incidence of lymph node metastases in infiltrating breast cancers of less than 10 mm. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, 69: 219. Abstract 110.

9. Zavagno G., De Salvo G.L., Scalco G. et al. (2008) A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Clinica Chirurgica II, University of Padova, Italy. Ann. Surg.*, 247(2): 207–213.

10. Bergkvist L., de Boniface J., Jönsson P.E. et al. (2008) Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. Department of Surgery and Center for Clinical Research, Uppsala University, Central Hospital, Västerås, Sweden. *Ann. Surg.*, 247(1): 150–156.

11. van Deurzen C.H., de Boer M., Monnikhof E.M. et al. (2008) Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J. Natl. Cancer Inst.*, 100(22): 1574–1580.

12. Grube B.J., Giuliano A.E. (2001) Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin. Surg. Oncol.*, 20(3): 230–237.

13. Shah-Khan M., Boughey J.C. (2012) Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control*. 19(4): 267–276.

14. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. (2010) Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 11(10): 927–933.

15. Land S.R., Kopec J.A., Julian T.B. et al. (2010) Patient-reported outcomes in sentinel-node negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Phase III Protocol B-32. *J. Clin. Oncol.*, 28(25): 3929–3936.

16. Ashikaga T., Krag D.N., Land S.R. et al. (2010) Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J. Surg. Oncol.*, 102(2): 111–118.

17. Tjan-Heijnen V.C. et al. (2009) Sentinel lymph node biopsy and axillary recurrence. *J. Clin. Oncol.*, 27(18): 506.

Обоснование резекции сторожевых лимфатических узлов при операциях по поводу рака грудной железы

И.И. Смоланка, С.Ю. Скляр, А.И. Кострыба
Национальный институт рака, Киев

Резюме. Резекция сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) была разработана с целью минимизации осложнений при радикальных операциях по поводу рака грудной железы (РГЖ). Доказано, что проведение только резекции СЛУ у больных РГЖ при начальных стадиях заболевания, а именно при N0, позволяет достичь результатов, аналогичных таковым при выполнении полной регионарной лимфодиссекции. В статье приведены данные рандомизированных исследований, которые демонстрируют возможность применения органосохраняющих операций на путях лимфооттока при комплексном лечении РГЖ, а также представлен опыт авторов, по данным Национального института рака.

Ключевые слова: рак грудной железы, резекция сторожевых лимфоузлов, регионарная лимфодиссекция, эффективность лечения.

Justification of resection of sentinel lymph nodes on breast cancer surgery

I.I. Smolanka, S.Yu. Sklyar, O.I. Kostryba

The National Cancer Institute, Kiev

Summary. Resection of sentinel lymph node (SLN) has been worked out to minimize complications of radical surgery for breast cancer (BC). It has been proven that SLN resection in patients with early stages of BC, in particular N0, allows to achieve results similar to those after a complete regional lymph node dissection. The article presents data obtained in randomized trials that allow using of preserving surgery on lymph efflux pathways in complex treatment for BC, experience of authors according to the data of National Cancer Institute.

Key words: breast cancer, resection of the sentinel lymph nodes, regional lymph node dissection, effectiveness of treatment.