

УДК 616-006.66

## МОЖЕТ ЛИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЗАМЕНИТЬ ПОДМЫШЕЧНУЮ ЛИМФОДИССЕКЦИЮ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

В.В. Родионов<sup>1,2</sup>, Н.В. Деньгина<sup>1,2</sup>, В.С. Морозов<sup>1</sup>,  
М.Г. Шарафутдинов<sup>1</sup>, Ю.А. Дергунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,

<sup>2</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск

Уменьшение объема оперативного вмешательства у больных ранним раком молочной железы коснулось не только самого органа, но и регионарных лимфоузлов. На смену подмышечной лимфодиссекции пришла биопсия сигнального лимфатического узла. В последнее время появляется много работ, в которых ученые вообще предлагают при определенных обстоятельствах отказаться от лимфодиссекции. Может ли в этой ситуации послеоперационная лучевая терапия обеспечить высокий регионарный контроль? Ответу на этот вопрос посвящен данный обзор.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, подмышечная лимфодиссекция, послеоперационная лучевая терапия.

Научно обоснованная хирургия рака молочной железы (РМЖ) берет свое начало в 1895 г., когда всемирно известный английский хирург W. Halsted опубликовал методику радикальной мастэктомии, заключающейся в удалении единым блоком молочной железы, большой грудной мышцы, подключично-подмышечно-подлопаточной клетчатки вместе с лимфатическим узлами. Предложенный объем оперативного вмешательства был выбран неслучайно. W. Halsted является автором «центробежной» теории РМЖ, основанной на том, что процессы метастазирования проходят несколько последовательных этапов. Сначала опухолевые клетки из первичной опухоли попадают в лимфатические узлы I порядка (подмышечные), затем в лимфатические узлы II порядка (подключичные), далее в лимфатические узлы III порядка (надключичные), и только потом происходит гематогенная диссеминация опухоли. Таким образом, вполне логично было предположить, что классическая радикальная мастэктомия, будучи выполненной в адекватном объеме, на I или II этапе метастазирования может вылечить пациентку от рака молочной железы. Однако последующее наблюдение за больными показало, что у многих из них в дальнейшем развиваются отдаленные мета-

стазы. Это поставило под сомнение правильность данной гипотезы.

Во второй половине XX в. известный американский ученый В. Fisher в эксперименте показал, что лимфогенная и гематогенная диссеминации при РМЖ происходят одновременно. Поэтому метастазы в регионарных лимфатических узлах не являются этапом развития опухоли, а свидетельствуют о приобретении опухолью способности к метастазированию и фактически являются маркером гематогенной опухолевой диссеминации. Все это позволило В. Fisher предположить, что РМЖ на этапе клинической манифестации является по существу системным заболеванием, а уменьшение объема удаляемых тканей не влияет на результаты лечения, так как больные в основном погибают не от местного рецидива, а от отдаленных метастазов. При длительном наблюдении (20–25 лет) за пациентами после проведенного «радикального» лечения определено, что причиной смерти 70–85 % больных операбельными формами РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли [1]. Таким образом, началась эра органосохраняющих операций, которые в основном сводились к ограничению объема оперативного лечения на молочной железе до секторальной резекции, а затем и до лампэктомии.

Получилось так, что большинство онкологов приняли только часть концепции В. Fisher, касающуюся необходимости системного адъювантного лечения и допустимости органосохраняющих операций, оставаясь при этом на позициях W. Halsted в отношении объема и уровня удаления регионарных лимфатических узлов [2]. Главным аргументом в пользу лимфодиссекции являются: профилактика аксиллярного рецидива и получение прогностической информации, необходимой для планирования последующей адъювантной терапии. Но, с другой стороны, получается, что у больных РМЖ без метастазов в регионарные лимфатический узлы (N0) данная хирургическая процедура является не только бесполезной, но и вредной, так как увеличивает количество ранних (длительная лимфофорея, формирование лимфокисты) и поздних (ограничение движений и отек верхней конечности, нейропатии, болевой синдром) послеоперационных осложнений [7–10].

Вопрос о лимфодиссекции у больных РМЖ впервые был поднят в одной из глав-

ных работ В. Fisher (NSABPB-04), которая была инициирована в США в 1971 г. [14]. Результаты этого оригинального исследования должны были подтвердить «системную теорию» американского ученого, т.е. то, что уменьшение объема оперативного вмешательства не ухудшает результаты лечения больных РМЖ.

В исследование включено 1765 пациентов, пролеченных между июлем 1971 и сентябрем 1974 г.

Трети больных с негативными лимфоузлами (N0) проводилась только классическая радикальная мастэктомия (РМЭ), второй трети – простая мастэктомия без лимфодиссекции (ПМЭ), дополненная облучением регионарных лимфоузлов, оставшейся трети – только ПМЭ. Половине пациенток с метастазами в регионарные лимфоузлы (N+) проводилась РМЭ, другой половине – ПМЭ с облучением регионарных лимфоузлов. Согласно дизайну исследования, ни одна из пациенток не получала адъювантной системной терапии.

Таблица 1

**Двадцатипятилетние результаты лечения больных РМЖ  
в зависимости от метода лечения  
(NSABPB-04)**

Показатель	Больные с N0			P	Больные с N+		P
	РМЭ, %	ПМЭ, %	ПМЭ+ЛТ, %		РМЭ, %	ПМЭ+ЛТ, %	
Выживаемость без прогрессирования	19±2	19±2	13±2	0,65	11±2	10±2	0,20
Выживаемость без местного прогрессирования	53±3	50±3	52±4	0,46	36±3	33±3	0,40
Общая выживаемость	25±3	26±3	19±2	0,68	14±2	14±2	0,49

Как видно из данных, представленных в табл. 1, статистически значимых различий между тремя группами пациенток с негативными лимфоузлами и двумя группами больных с метастазами в регионарные лимфоузлы по таким показателям, как безрецидивная выживаемость, выживаемость без местного рецидива и общая выживаемость, получено не было.

Только 20 % пациенток из группы N0 и 13 % из группы N+ на момент анализа были

живы и не имели рецидива заболевания в течение 25 лет. Частота местных и регионарных рецидивов была выше в группе ПМЭ. Эффективность лучевой терапии заключалась в существенном снижении вероятности развития местного рецидива (табл. 2).

Из 1079 пациенток с N0 прогрессирующие заболевания наступило в течение первых 5 лет у 68,3 %, в течение 10 лет – дополнительно еще у 14,6 %; из 586 больных с N+ – у 81,7 и 5 % соответственно.

Таблица 2

**Частота рецидивов заболевания в зависимости от метода лечения  
(NSABPB-04)**

Рецидив	Больные с N0			Больные с N+	
	PMЭ, n (%)	ПМЭ, n (%)	ПМЭ+ЛТ, n (%)	PMЭ, n (%)	ПМЭ+ЛТ, n (%)
Местный	19 (5)	26 (7)	5 (1)	23 (8)	8 (3)
Регионарный	15 (4)	23 (6)	15 (4)	22 (8)	33 (11)
Отдаленный	101 (28)	107 (29)	111 (32)	120 (41)	127 (43)

Главной находкой данной работы авторы считают тот факт, что у 40 % пациенток с клинически негативными лимфоузлами после РМЭ были диагностированы метастазы в аксиллярные узлы. Так как все пациентки в исследовании были рандомизированы в несколько групп, авторы гипотетически делают вывод, что у 40 % пациенток, которым не выполнялась лимфодиссекция на момент выполнения хирургического вмешательства, в процессе наблюдения должны были быть диагностированы метастазы в регионарные лимфоузлы. На самом деле только приблизительно у 1/2 этих пациенток регионарные метастазы себя реализовали в качестве первого рецидива заболевания. Таким образом, В. Fisher и соавт. делают вывод: нераспознанные и не удаленные метастазы в подмышечных лимфоузлах не увеличивают вероятность прогрессирования заболевания и не влияют на смертность, обусловленную РМЖ.

По результатам исследования отмечено, что риск смерти при 25-летнем сроке наблюдения составил 80 %, причем 49 % пациенток умерли от прогрессирования заболевания и рака контрлатеральной молочной железы, а 31 % – от других причин. В группе N0 от прогрессирования заболевания и от других причин умерло приблизительно одинаковое количество пациенток – 40 и 36 % соответственно. В то время как в группе N+ от прогрессирования заболевания умерло в 3 раза больше больных – 67 и 22 % соответственно.

Исследование NSABPB-04 дало начало целой серии работ, посвященных вопросам лимфодиссекции у больных РМЖ, которые реализовывались по следующим направлениям:

- подмышечная лимфодиссекция или облучение подмышечных лимфоузлов [6];
- облучение подмышечных лимфоузлов или наблюдение [3, 13];
- подмышечная лимфодиссекция или наблюдение [4, 5, 11, 12].

Коротко остановимся на каждом из этих направлений.

В 2004 г. французские ученые опубликовали результаты 15-летнего исследования, включившего 658 больных РМЖ с размером опухоли менее 3 см при отсутствии клинических данных о поражении регионарных лимфоузлов [6]. Все пациентки были рандомизированы в группу лимфодиссекции (n=326) и группу лучевой терапии на аксиллярную область в дозе 50 Гр за 25 фракций (n=332). Обе группы были однородны по возрасту, системе TNM, рецепторному статусу. Всем больным выполнялась широкая секторальная резекция и проводилась лучевая терапия на молочную железу (55 Гр + бустирование в дозе 10–15 Гр). У 21 % пациенток из группы лимфодиссекции после операции были диагностированы метастазы в подмышечные лимфоузлы.

Различий между исследуемыми группами по таким показателям, как выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, получено не было. Вместе с тем в группе лимфодиссекции достоверно реже регистрировался регионарный рецидив в подмышечной области – 5 (1 %) против 12 (3 %) случаев (p=0,04).

В 1995 г. Italian Oncological Senology Group (GrISO) инициировала исследование, которое включало 435 пациенток с РМЖ

старше 45 лет [3]. Размер опухоли у исследуемых не превышал 1,2 см, причем у 55,4 % больных были диагностированы непальпируемые формы заболевания. Одним из условий включения в исследование явилось отсутствие клинических данных о метастатическом поражении регионарных лимфоузлов. Всем больным выполнялось хирургическое вмешательство в объеме квадрантэктомии, и затем шла рандомизация в группу наблюдения (n=214) и группу лучевой терапии (50 Гр за 25 фракций) на аксиллярную область (n=221). Все пациентки получили курс послеоперационной лучевой терапии на молочную железу в аналогичной дозе. У 331 (76,1 %) больной опухоль оказалась рецептор-позитивной, и все они в качестве адъювантной терапии получали тамоксифен в течение 5 лет; 29 (6,7 %) пациенткам из группы высокого риска была проведена адъювантная химиотерапия; остальные 66 (15,2 %) чел. системную адъювантную терапию не получали.

При среднем сроке наблюдения в 63 мес. 5-летняя выживаемость без прогрессирования достигала 96,0 % и не различалась между группами. Главное, на что обращают внимание авторы, – низкая частота регионарных рецидивов в подмышечной области. Так, в группе наблюдения аксиллярные метастазы были диагностированы у трех пациенток (1,5 %), а в группе лучевой терапии – у одной (0,5 %). Вместе с тем на основании исследований, проведенных ранее в Европейском институте онкологии (Милан), ожидалось совершенно другие результаты: 43 аксиллярных рецидива в группе наблюдения и 10 – в груп-

пе лучевой терапии. Таким образом, U. Veronesi и соавт. делают выводы: во-первых, occultные аксиллярные метастазы в дальнейшем могут не манифестировать; во-вторых, эти метастазы могут быть взяты под контроль с помощью лучевой терапии.

В 2001 г. European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) было инициировано исследование 10981-22023 AMAROS, главной задачей которого является изучение эффективности лучевой терапии на подмышечную область в сравнении лимфодиссекцией у больных РМЖ после биопсии и подтверждения метастазов в сигнальных лимфатических узлах [13]. В исследование было включено 4800 пациенток с размером опухоли до 3 см при отсутствии клинических данных о поражении регионарных лимфатических узлов. После выполнения биопсии сигнального лимфатического узла в той группе, где были выявлены метастазы, пациентки рандомизировались в группу аксиллярной лимфодиссекции или группу лучевой терапии. Суммарная доза лучевой терапии 50 Гр подводилась за 25 фракций. Средний срок наблюдения составил 6,1 года.

Как показали результаты исследования, показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования в сравниваемых группах оказались практически одинаковыми (табл. 3). При высоком локорегионарном контроле в обеих группах, число послеоперационных осложнений (лимфедема) было в 2 раза ниже в группе лучевой терапии.

Таблица 3

**Результаты лечения больных раком молочной железы  
в зависимости от объема оперативного вмешательства на путях лимфоттока  
(AMAROS)**

Показатель	Группа лимфодиссекции	Группа лучевой терапии	p
Общая выживаемость	93,27 %	92,52 %	0,33
Выживаемость без прогрессирования	86,9 %	82,6 %	0,17
Регионарный рецидив	0,54 %	1,03 %	
Лимфедема, 1 год	40 %	22 %	<0,001
Лимфедема, 5 лет	28 %	14 %	<0,001

Таким образом, на основании представленного материала можно сделать вывод, что отказ от подмышечной лимфодиссекции у больных ранним раком молочной железы может быть компенсирован послеоперационной лучевой терапией на аксиллярную область.

1. *Моисеенко В. М.* Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы / В. М. Моисеенко, В. Ф. Семиглазов, С. А. Тюлядин. – СПб. : Грифон, 1997. – 254 с.
2. *Семиглазов В. Ф.* Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) / В. Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 21–28.
3. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy / U. Veronesi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 383–388.
4. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up / G. Martelli [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 125–133.
5. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A Randomized clinical trial / A. E. Giuliano [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, № 6. – P. 569–575.
6. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection of radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up / C. Louis-Sylvestre [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – № 1. – P. 97–101.
7. Effect of shoulder immobilization on wound

seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial / I. Dawson [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1989. – № 76. – P. 311–312.

8. Factors influencing arm and axillary symptoms after treatment for node negative breast cancer / K. P. L. Yap [et al.] // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97, № 6. – P. 1369–1375.
9. *Maunsell E.* Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer / E. Maunsell, J. Brisson, L. Deschenes // *Can. J. Surg.* – 1993. – № 36. – P. 315–320.
10. *Petrek J. A.* Axillary lymphadenectomy: a prospective, randomized trial of thirteen factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization / J. A. Petrek, M. M. Peters, S. Nori // *Arch. Surg.* – 1990. – № 125. – P. 378–382.
11. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution / G. Viale [et al.] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103. – P. 492–500.
12. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with Breast Cancer Study Group Trial 10-93 / C. M. Rudenstam [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 24. – P. 337–344.
13. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial / M. E. Straver [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1854–1861.
14. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation // B. Fisher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 8. – P. 567–575.

## COULD POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY REPLACE AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION IN EARLY BREAST CANCER PATIENTS?

V.V. Rodionov<sup>1,2</sup>, N.V. Dengina<sup>1,2</sup>, V.S. Morozov<sup>1</sup>,  
M.G. Sharafutdinov<sup>1</sup>, Y.A. Dergunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University,

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Center

Common trend of «less surgery» in early breast cancer patients touched not only the breast, but also regional lymph nodes. Axillary lymph node dissection was replaced by sentinel lymph node biopsy procedure. Recent studies have shown the possibility to avoid lymphadenectomy at all in certain cases. Could then postoperative radiotherapy provide high enough regional control? The answer to this question is the focus of this review.

**Keywords:** breast cancer, axillary lymph node dissection, postoperative radiotherapy.

