

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздравсоцразвития РФ;  
СПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург

*Достижения в лечении  
диссеминированного РМЖ  
позволили существенно  
повлиять на течение  
заболевания и  
продолжительность  
жизни.*

## ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Целесообразность биопсии сигнальных лимфатических узлов. Местное хирургическое лечение при определяемых отдаленных метастазах)

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашнян

### Целесообразность биопсии сигнальных лимфоузлов и подмышечной диссекции

Злокачественные опухоли характеризуются как гематогенным, так и лимфогенным метастазированием. Именно склонность опухолей к диссеминации по лимфатическим и кровеносным сосудам является основной проблемой в лечении онкологических заболеваний. При некоторых опухолях преобладает лимфогенное метастазирование с развитием опухолевых поражений регионарных лимфатических коллекторов и лимфатических узлов.

Учитывая высокую вероятность такого распространения в стандарты хирургического лечения злокачественных опухолей различных органов входит обязательное удаление всех лимфатических коллекторов.

Вместе с тем по мере накопления результатов многолетнего изучения биопсии сигнальных (sentinel) лимфатических узлов при многих опухолях (меланома, рак молочной железы, рак толстой кишки, опухоли головы и шеи) множатся доказательства нецелесообразности такого «радикального» подхода у всех без исключения больных. Концепция биопсии сигнальных лимфатических узлов приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской Организацией по Изучению и Лечению Рака (EORTC).

Имеются первые сообщения о биопсии сигнальных лимфатических узлов при раннем раке желудка. Определение сигнального лимфоузла как анатомически постоянно расположенного первого лимфоузла на пути лимфооттока от органа было дано Gould почти полвека назад [7].

Morton применил этот принцип при лечении меланомы с целью отбора пациентов для диссекции регионарных лимфоузлов, особенно в тех случаях поражения туловища, когда лимфоотток может идти в разных направлениях [11]. Несколько позже van der Veen [14] с этой целью использовал лимфосцинтиграфию. Эти исследователи показали, что ранние метастазы при меланоме почти всегда попадают в первый лимфоузел (сигнальный лимфоузел), который получает лимфу из области с опухолью,

В серии исследований было показано, что при раке молочной железы (РМЖ) метастазы в подмышечных лимфоузлах появляются последовательно от первого ко второму, затем к третьему уровню. Если сигнальный лимфатический узел не содержит метастазов, то предполагается, что другие лимфоузлы также не метастатические. Английское прилагательное «sentinel» обычно в отечественных центрах переводится как «сторожевой» (подразумевается, очевидно, защитная роль этих лимфатических узлов на пути распространения раковых клеток по лимфатическим коллекторам). Это в известной мере соответствует основным принципам механистической «центробежной» модели РМЖ Холстеда – о поэтапном распространении рака и лимфоколлекторах как «сторожевых» бастионах на этом пути. Действительно, при отсутствии метастазов в sentinel lymph nodes невысока вероятность их и в остальных лимфоузлах. Но в принципе они могут быть и в других коллекторах (парастернальном и др.). В этом смысле, на наш взгляд, точнее другой перевод прилагательного «sentinel» – сигнальный. Скорее это сигналы регионарного благополучия (pN0) или, наоборот, неблагополучия (pN1).

## Методики идентификации сигнальных лимфоузлов

Сигнальные лимфоузлы можно обнаружить, используя синий контраст или радиоизотоп, или с помощью комбинации «краситель и изотоп». Синий краситель помогает обнаружить сигнальные лимфоузлы у 80% пациентов, радиоизотоп – у 89% пациентов. Комбинация красителя и изотопов повышает частоту обнаружения сигнальных лимфоузлов до 96% [4].

При контрастно-визуальном способе рядом с опухолью вводится специальная краска. Происходит прокрашивание лимфоузлов, и сигнальные лимфоузлы выявляются наглядно во время хирургической операции. Большинство красителей было протестировано для биопсии сигнальных лимфоузлов. Синий изосульфат доступен в США – 1-процентный раствор синего изосульфата (Lymphazurin), тогда как в Европе широко используется запатентованный сине-фиолетовый контраст – Patent V.

Синий изосульфат представляет собой моносодиевую соль 2,5-дисульфататрифенилметан, а запатентованный сине-фиолетовый контраст – это также трифенилметан, похожий по структуре на синий изосульфат. Биохимически оба агента похожи, и не обнаружено различий в способности определять сигнальные лимфоузлы.

Другие красители, включая метиленовый синий, зеленый индоцианин и индигокармин, были применены некоторыми исследователями [13]. Однако при использовании метиленового синего может возникать жировой некроз, поэтому его не следует применять, особенно у пациентов, которым планируется органосохраняющая операция.

При изотоп-ассоциированном методе изотопный препарат (Nanocoll) вводится подкожно рядом с опухолью за день до операции. При лимфосцинтиграфии место на коже с наибольшей гамма – активностью (hot spot), как проекция сигнального лимфоузла, маркируется. Во время операции используется ручной гамма-детектор для облегчения обнаружения и диссекции сигнального лимфоузла.

Преимущество применения радиоизотопов в том, что место кожного разреза определяется точно над сигнальным лимфоузлом, что может приводить к меньшему размеру разреза и меньшей по объему диссекции. Гамма-детектор помогает выполнить биопсию быстро и успешно. В настоящее время большинство исследователей полагают, что контрастно-визуальный и изотоп-ассоциированные методы дополняют друг друга и обнаружение сигнальных лимфоузлов является более успешным при комбинации методов.

Радиоизотоп по лимфопутям попадает и концентрируется в сигнальных лимфоузлах, создавая «горячее пятно» по отношению к окружающим тканям. Время инъекции не является критическим, однако оно должно быть адекватным, для того чтобы радиоизотоп попал в сигнальный лимфоузел. Рациональное временное окно для обнаружения сигнальных лимфоузлов – от 2 до 24 часов от момента инъекции радиоизотопа.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов приобрела в последние годы чрезвычайную популярность. Достаточно сказать, что к 2004 г. уже насчитывалось около 1,5 тыс. публикаций, посвященных этой теме. Сигнальная биопсия проводится только у больных с клинически негативными лимфоузлами. Уже доказано, что состояние сигнальных лимфоузлов достаточно точно отражает «стадию» основного (подмышечно-подключичного) лимфатического коллектора.

Существует ряд положений EORTC, касающихся качества проведения сигнальной биопсии.

- Процедура должна выполняться командой хирургов, патоморфологов и лучевых диагностов.

- Команда должна пройти обучение, предполагающее выполнение по крайней мере 20 самостоятельных процедур сигнальной биопсии.

- Сигнальные лимфоузлы должны быть идентифицированы более чем у 90% больных.

- Частота ложно-отрицательных заключений о наличии метастазов в несигнальных лимфоузлах не должна превышать 5%.

Число осложнений (серома, гематома, инфекция) должно быть менее 5% [15, 16].

Постепенное внедрение программ скрининга в России (что уже делается в Евросоюзе) с последующим ранним выявлением опухолей неизбежно приведет к пересмотру стандартов хирургического лечения злокачественных опухолей различных органов в сторону меньшего объема удаляемых тканей, в том числе регионарных лимфоузлов – т.е. действительно щадящему и органосохраняющему лечению с полноценной медицинской, психологической и социальной реабилитацией больных.

Развитие концепции о сигнальном лимфатическом узле (sentinel node) явилось важнейшей вехой в понимании закономерности диссеминации солидных злокачественных опухолей. Внедрение картографирования лимфатических коллекторов инициировало широкое распространение и общее признание этого подхода. Тысячи пациентов уже избавлены от избыточной полной хирургической диссекции регионарных лимфатических коллекторов с точной установкой стадии опухоли и без компрометации регионарного контроля. Лимфатическое картографирование с последующей биопсией сигнальных лимфатических узлов становится стандартным компонентом в комплексном обследовании и лечении больных раком молочной железы, меланомой, опухолями полового члена, раком толстой кишки. Имеется потенциал применять биопсию сигнальных лимфоузлов и при других опухолях, распространяющихся по лимфатическим сосудам. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся прогностического значения микрометастазов в сигнальных лимфоузлах, а также новых технологий определения статуса лимфоузлов, включая молекулярные маркеры. Эти усилия помогут оптимизировать стадирование регионарной диссеминации опухолей и, соответственно, выбор более адекватного лечения.

В серии исследований доказано, что наличие микрометастазов в сигнальных лимфатических узлах (< 2 мм) не ухудшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [8].

В соответствии с рекомендациями Санкт-Галлен 2009 [3, 6], биопсия сигнальных лимфатических узлов считается стандартом при операбельных и относительно операбельных формах РМЖ с клинически «негативными» лимфоузлами (сT1-3N0M0). Целесообразность выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов после неоадьювантной химиотерапии интенсивно изучается [17].

### Местное хирургическое лечение при определяемых отдаленных метастазах

Несколько десятилетий назад диагноз диссеминированного РМЖ был практически приговором, средняя продолжительность жизни больных не превышала 15 месяцев, более 3 лет удавалось прожить 15% больных, а более 5 лет – лишь 10% [5]. На тот период основной задачей лечения было купирование симптомов болезни. Достижения в лечении диссеминированного РМЖ позволили существенно повлиять на течение заболевания и продолжительность жизни – теперь средняя продолжительность жизни составляет 51 месяц, а 3- и 5-летняя общая выживаемость при некоторых формах (метастазирование в кости, мягкие ткани) достигает 61% и 40% соответственно. В отдельных случаях агрессивная лечебная тактика позволяет продлить жизнь больных до 15 лет и более. Говоря об относительно высоких показателях общей выживаемости, надо иметь в виду более совершенные (высокочувствительные) методы выявления (КТ, МРТ, сканирование) минимальных метастатических очагов, искусственно увеличивающих эти показатели. Кроме того, речь идет о больных с одиночным метастазом или несколькими метастазами РМЖ в пределах одного органа. Доля таких больных приблизительно 5% среди всех случаев РМЖ. Таким больным избирательно может быть предложено комплексное лечение, включающее хирургический, радиологический и лекарственный компонент как в отношении первичной опухоли, так и метастазов. Существует множество публикаций, доказывающих целесообразность такого подхода. Более 25% больных после такой терапии живут 15 лет и более [12].

Потребность в пересмотре лечебной стратегии и тактики у больных с впервые выявленным диссеминированным, так называемым олигометастатическим РМЖ, действительно существует, так как современные технологии помогают обнаружить минимальные признаки отдаленных метастазов, которые некоторое время назад проходили незамеченными. Больных, выявляемых на IV стадии заболевания, становится все больше – около 7% от общего числа впервые диагностированных РМЖ [1]. При этом в значительном числе случаев процесс не является местнораспространенным. В Санкт-Петербурге, по данным Горд-

ского ракового регистра, среди впервые выявленных случаев РМЖ доля III-IV стадий составляет – 38% [2].

Необходимо убедительное подтверждение целесообразности агрессивного комплексного подхода при лечении указанной категории больных. M.D.Anderson Cancer Center опубликовал результаты многолетнего наблюдения за 134 больными, подвергшимися хирургическому лечению в сочетании с лучевой и/или системной терапией по поводу изолированных местнорегионарных рецидивов РМЖ или отдаленных метастазов [9]. 15-летняя безрецидивная выживаемость достигала 24%.

В исследовании Nieto [12] после хирургического лечения первичной опухоли и (при необходимости) лучевой терапии проводилась высокодозная химиотерапия. Лечение получили 60 больных с одиночными отдаленными метастазами РМЖ, у 17 из них опухоль молочной железы была впервые выявлена. При средней продолжительности наблюдения 62 месяцев 51,6% больных были живы без признаков рецидива.

Традиционно в случаях, впервые выявленного диссеминированного РМЖ врачи отказываются от местного лечения. Только при наличии изъязвления и кровоточащей опухоли с паллиативной целью выполняется так называемая «санитарная» мастэктомия (обычно по Холстеду-Майеру). По данным Женевского ракового регистра, ретроспективно оценивались результаты лечения 300 больных РМЖ, у которых на момент установки диагноза определялись отдаленные метастазы. При полном удалении первичной опухоли с морфологическим подтверждением «чистых» краев операционной раны относительный риск смерти снижался на 40% по сравнению с больными, получившими только паллиативное лечение ( $P=0,049$ ). Выполнение подмышечной лимфаденэктомии не влияло на течение заболевания [12].

Подобные результаты получены в работе Khan [10]. Также ретроспективно изучены результаты лечения 16023 больных РМЖ в период 1990-1993 гг., у которых в момент первичной постановки диагноза были обнаружены отдаленные метастазы. После удаления первичной опухоли относительный риск смерти снижался на 39%, 3-летняя выживаемость равнялась 35% у больных после хирургического лечения с «чистыми» краями резекции, 26% в группе с признаками опухолевого роста в краях резекции и 17,3% у неоперированных больных ( $P=0,0001$ ). Подтверждено отсутствие значимого влияния подмышечной лимфаденэктомии на продолжительность жизни.

Следует подчеркнуть, что все исследования по сути ретроспективные, то есть нельзя исключить влияние неучтенных факторов на отбор больных для хирургического лечения. Подтвердить полученные результаты может только проспективное рандомизированное исследование.

Таким образом, наиболее подходящими кандидатами для хирургического лечения первичной опухоли являются больные, ответившие на первичное системное лечение по поводу диссеминированного РМЖ.

**Литература**

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – Санкт-Петербург: – 2007. – 424 с.
2. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2008 г. – Санкт-Петербург: – 2009. – 240 с.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Даиян Г.А. Обоснование международных стандартов лечения операбельных форм рака молочной железы. – Пособие для врачей. – Санкт-Петербург: – 2009. – 57 с.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетцель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – Санкт-Петербург: – 2006. – 350 с.
5. Giordano S.H., Buzdar A.U., Kau S.W. et al. Improvement in breast cancer survival: results from M.D. Anderson Cancer protocols from 1975-2000 // Proc. Am. Oncol. – 2002. – Vol.21. – P.54a.
6. Goldhirsch A., Ingle J., Gelber R. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St.Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 // Ann. of Oncology. – 2009. – Vol.20. – P.1319-1320.
7. Gould E., Winship T., Philbin P. et al. Observation on a «Sentinel Nodes» in cancer of the paratid // Cancer. – 1960. – Vol.13. – P.77-78.
8. Hansen N., Crube B., Ye X. et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer // JCO. – 2009. – Vol.27. – P.4679-4684.
9. Holmes F.A., Buzdar A.U., Kau S.W. et al. Combined-modality approach for patients with isolated recurrences of breast cancer (IY-NED): the MD Anderson experience // Breast. Disease. – 1994. – Vol.7. – P.7-20.
10. Khan S.A., Stewart A.K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? // Surgery 2002. – Vol.132. – P.620-627.
11. Morton D., Wen D., Wong J. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch. Surg. – 1992. – Vol.127. – P.339-344.
12. Nieto Y., Nawaz S., Jones R.B. et al. Prognostic model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IY oligometastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.707-718.
13. Noduchi M., Motomura K., Imoto S. et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society // Breast Cancer Res.Treat. – 2000. – Vol.6. – P.31-40.
14. Van der Veen H., Hoekstra O., Paul M. et al. Gamma-probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy // Br.J. Surg. – 1994. – Vol.81(12). – P.1769-1770.
15. Veronesi U., Paganelly G., Vitale G. et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series // J.Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol.91. – P.368-373.
16. Veronesi U., Paganelly G., Viale G. et al. A Randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer // N.Engl. J. Med. – 2003. – Vol.349. – P.546-553.
17. Veronesi P., Rodrigies J. Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy // Breast. – 2009. – Vol.18(Suppl). – P.11 (Abstr.S.27).