

## Оптимизация показаний для проведения лучевой терапии на парастермальную зону у больных раком молочной железы

А.А. Зайцева<sup>1</sup>, А.В. Петровский<sup>2</sup>, В.А. Уйманов<sup>2</sup>, А.В. Тригolosов<sup>2</sup>, Я.В. Вишневская<sup>2</sup>, И.А. Гладиллина<sup>2</sup>,  
К.В. Афанасьева<sup>1</sup>, Д.Б. Маслянкин<sup>2</sup>, С.Б. Поликарпова<sup>1</sup>, М.И. Нечушкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РМН, Москва

**Контакты:** Анна Александровна Зайцева dr.zaytseva@mail.ru

Определение объема поражения региональных лимфатических узлов (ЛУ) является важным этапом в лечении рака молочной железы (РМЖ). Метастазы в парастеральные и подмышечные ЛУ являются важным прогностическим фактором. Торакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия (ТПЛАЭ) была выполнена 1125 больным РМЖ. Метастазы были обнаружены в 204 (18,3 %) из 1125 случаев, что составляет 33,9 % всех случаев выявления региональных метастазов (n = 601). Медиана общей продолжительности жизни пациентов с метастазами в парастеральные ЛУ, которые получали лучевую терапию и соответствующее системное лечение, составила 7,8 года. Мы считаем, что этот положительный результат связан с проведением лучевой терапии на область внутренних грудных ЛУ, и полагаем, что ТПЛАЭ должна быть частью диагностического процесса у больных РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, парастеральные лимфатические узлы, лучевая терапия

### Optimization of indications for parasternal radiotherapy in patients with breast cancer

A.A. Zaytseva<sup>1</sup>, A.V. Petrovsky<sup>2</sup>, V.A. Uymanov<sup>2</sup>, A.V. Trigolosov<sup>2</sup>, Ya.V. Vishnevskaya<sup>2</sup>, I.A. Gladilina<sup>2</sup>,  
K.V. Afanasyeva<sup>1</sup>, D.B. Maslyankin<sup>2</sup>, S.B. Polikarpova<sup>1</sup>, M.I. Nechushkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Detection of regional lymph nodes involvement is an extremely important step in the diagnosis and treatment of breast cancer. As with axillary lymph node metastases, parasternal lymph nodes metastases are an important prognostic factor. 1125 patients with breast cancer were underwent to thoracoscopic internal mammary lymphadenectomy. Metastases were found in 204 of 1125 cases (18,3 %), representing 33,9 % of all cases of regional metastases (n = 601). Median overall survival in patients with internal mammary lymph nodes metastases who received radiation therapy and appropriate systemic treatment was 7,8 years, which is contrary to the earlier experience and is consistent with the results of the last years publications. We believe this excellent result is due to irradiation of the internal mammary nodes, and we believe that the thoracoscopic internal mammary lymphadenectomy should be a part of the diagnostic process in patients with breast cancer.

**Key words:** breast cancer, internal mammary nodes, radiation therapy

### Введение

Определение объема поражения региональных лимфатических узлов (ЛУ) (в зарубежной литературе нередко называемое картированием ЛУ [1]) является важным этапом планирования адекватного локального и системного лечения при раке молочной железы (РМЖ). Предоперационная диагностика поражения парастерального лимфатического коллектора чрезвычайно трудна. Это обусловлено анатомическими особенностями расположения цепочки внутренних грудных ЛУ, окруженных клетчаткой и сосудами, недоступными физикальному обследованию [1]. Для визуализации парастерального пространства рутинные методы исследования, такие как рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, малоинформативны. В то же время в большин-

стве отечественных и зарубежных онкологических учреждений при оперативных вмешательствах на молочной железе (МЖ) ограничиваются удалением клетчатки подмышечной области, в то время как существуют многочисленные данные, которые свидетельствуют о достаточно частом вовлечении в онкологический процесс и внутригрудных ЛУ [2]. Исследования показали, что у пациенток с локализацией первичной опухоли во внутренних квадрантах МЖ прогноз оказался значительно хуже, чем у больных с первичной опухолью в наружных квадрантах [3–7]. Этот факт может объясняться тем, что в этой подгруппе пациенток могли быть не распознаны метастазы во внутренние грудные ЛУ, что могло быть причиной наступления раннего прогрессирования и более высокой летальности. В России на сегодняшний день в большинстве ле-

чебных учреждений всем больным с центральной или медиальной локализацией опухолевого узла проводят лучевую терапию на парастермальную зону после радикальной операции на МЖ. Однако если целесообразность проведения лучевой терапии на МЖ или послеоперационный рубец и подмышечный лимфоколлектор не вызывает сомнения и подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями, то необходимость облучения парастермальной зоны до сих пор не определена [8]. При дистанционной лучевой терапии парастермально-го коллектора в зону облучения попадают сердце, крупные сосуды, пищевод, частично легочная ткань, спинной мозг. Развивающиеся лучевые реакции связаны с тем, что до 30 % дозы попадает на органы средостения, что приводит к развитию таких серьезных осложнений, как пневмонит, перикардит, миокардит, эзофагит, паралич голосового нерва и т.д. [9, 10].

Относительно недавно итальянскими авторами были опубликованы результаты изучения крупной серии наблюдений за больными РМЖ, у которых лечебная тактика была скорректирована в зависимости от результатов биопсии внутренних грудных ЛУ, выполненной во время хирургического вмешательства на МЖ [11–13]. Представленные результаты продемонстрировали важность выявления субклинических метастазов в этом лимфатическом коллекторе, а также проведения лучевой терапии на парастермальную зону только у тех пациенток, которые имеют соответствующие показания.

Мы представляем результаты собственной крупной серии наблюдений, включающей 1125 больных РМЖ, которым была выполнена торакоскопическая парастермальная лимфаденэктомия (ТПЛАЭ) и проведены стандартные послеоперационные химио-, гормоно- и лучевая терапии в соответствии с представлениями о прогнозе заболевания.

### Характеристика больных и методы исследования

С 1998 по 2009 г. в исследование были включены пациенты с первичным РМЖ ( $n = 1125$ ), которым была выполнена ипсилатеральная ТПЛАЭ. Больные с рецидивом заболевания, диссеминированной болезнью и беременные не были включены в исследование. Средний возраст составил  $46,2 \pm 7,2$  года. У большинства пациенток (53,2 %) опухоль была расположена в наружных квадрантах МЖ, у 18,4 % — во внутренних, у 6,9 % — в области ареолы, у 18,3 и 3,2 % — в области границы верхних и нижних квадрантов соответственно. У 65,8 % пациенток был инфильтративный протоковый рак, у 17,3 % — инфильтративный дольковый, у 7,6 % — смешанный тип опухоли, у остальных (9,3 %) — другие гистологические варианты (тубулярный, слизистый, медулярный, папиллярный, карцинома *in situ*, рак Педжета и др.). По данным AJCC

(2010) [1], первичная опухоль у 43,1 % пациенток соответствовала стадии T1, у 43,8 % — T2, у 7,2 % — T3, у 5,0 % — T4, у 0,8 % — не была обнаружена. У 38,8 % больных клинически была диагностирована I стадия болезни, у 37,7 % — II стадия, у 23,5 % — III стадия (AJCC, 2010) [14]. Всем пациенткам с клинической стадией болезни T3–4N2–3 назначали неоадьювантную химиотерапию в соответствии с принятыми в нашем учреждении лечебными стандартами.

### Особенности хирургического пособия

Подавляющему большинству пациенток была выполнена органосохраняющая операция (радикальная резекция) на МЖ ( $n = 888$ , что составляет 78,9 %), в остальных случаях выполнялась радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц ( $n = 237$ , что составляет 21,1 %). Всем пациенткам во время операции выполняли подмышечную лимфодиссекцию, а также ТПЛАЭ с удалением парастермальной клетчатки в 1–4-м межреберьях. Методика проведения ТПЛАЭ детально описана в более ранних публикациях [14].

### Морфологические характеристики опухоли

Кроме гистологического типа опухоли у пациенток определяли степень злокачественности, экспрессию рецепторов эстрогенов, прогестерона, эпидермального фактора роста 2-го типа (HER-2/neu), индекс пролиферативной активности (Ki-67), наличие или отсутствие раковых эмболов в венозных и артериальных сосудах, прорастание капсулы ЛУ. У большинства пациенток (77,8 %) степень злокачественности соответствовала G2. У 58,6 % больных наблюдалась экспрессия рецепторов стероидных гормонов, у 2,6 % определялись эмболы в артериальных сосудах, у 2 % — в венозных. Прорастание капсулы соответствующих узлов было отмечено у 42,0 % пациенток с метастазами в подмышечные ЛУ, у 29,1 % с метастазами в парастермальные ЛУ. Интересно, что у 45 % больных, у которых описывали прорастание капсулы подмышечных ЛУ, также были обнаружены метастазы в парастермальные ЛУ. Ki-67 и HER-2/neu определялись не систематически и разными методами, поэтому эти показатели были исключены из статистического анализа.

### Адьювантная лекарственная терапия

В адьювантном режиме пациентки получали лечение в соответствии с действующими на соответствующий период времени стандартами химиотерапии. Большая часть больных (82 %) получила 8 циклов полихимиотерапии по схеме FAC (циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, цикл 21 день). Пациенты с наличием экспрессии рецепторов стероидных гормонов в опухоли в адьювантном режиме получали лечение тамоксифеном или ингибиторами ароматазы общим сроком до 5 лет.

### Лучевая терапия

Лучевую терапию после радикальной резекции проводили с латерального и медиального тангенциальных полей (> 20 см) гамма- или фотонным пучком энергией 6 МэВ в положении больной на спине с отведенной в сторону рукой. В объем облучения включалась оставшаяся после операции часть МЖ с прилегающими мышечными тканями. Клинический объем облучения включал в себя сохранившуюся ткань МЖ и подмышечные ЛУ 1-го и 2-го уровней. Верхний край поля располагался на уровне 2-го ребра. Латеральная граница поля проходила по средней подмышечной линии, нижняя граница располагалась на 3 см ниже субмаммарной складки при локализации опухоли в верхних и медиальных квадрантах МЖ. При локализации опухоли в нижних квадрантах МЖ нижняя граница поля сдвигалась на 5 см ниже субмаммарной складки. Медиальная граница тангенциального поля проходила по срединной линии, отступив на 1 см от нее. Также больным с поражением внутренних грудных ЛУ выполнялось облучение парастеральной зоны. Границами парастерального поля при дистанционной гамма-терапии являются верхняя (нижний край надключично-подмышечного поля), нижняя (область мечевидного отростка), внутренняя (средняя линия грудины) и наружная (на 4–5 см наружи от средней линии грудины). Были использованы 2 режима фракционирования: режим А (стандартный; разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр 5 раз в неделю, 25 фракций до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр в течение 5 нед) у 52 % больных и режим Б (гипофракционирование; РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций до СОД 39 Гр в течение 2,5 нед) у 48 % больных, подвергнутых облучению. Режим А применялся в период с 1998 по 2003 г., режим Б — с 2003 по 2009 г. Парастеральная зона облучалась с отдельного поля с небольшим наклоном (10–15°) к полю МЖ с целью избежать уменьшения подводимой дозы на стыке двух полей.

В нашей ретроспективной работе оказалось, что большинству больных с метастазами в парастеральные ЛУ проводилось облучение парастеральной зоны (80,7 %), часть больных с такими метастазами не получали лучевую терапию на парастеральную зону (19,3 %), а часть пациенток без метастазов во внутренние грудные ЛУ все же была подвергнута облучению (0,8 %) (табл. 1).

### Статистическая обработка материала

Связь между статусом парастеральных ЛУ и другими клиническими и патоморфологическими характеристиками изучалась при помощи критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, для выяснения роли отдельных признаков поражения парастеральных ЛУ использовали многофакторный анализ UNIANOVA и регрессионный анализ Кокса. Выживаемость без прогрессирования рассчитывали от момента операции и до наступления местного рецидива или появления отдаленных метастазов или до последнего контакта, если рецидив заболевания не произошел. Общую выживаемость рассчитывали от момента операции и до наступления смерти по любой причине или до даты последнего контакта, если пациентка была жива. Сравнение этих показателей между подгруппами проводили при помощи логрангового критерия. Все расчеты выполнены при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 19. Все применяемые критерии двусторонние.

### Результаты

Среди 1125 больных всей серии наблюдений было выявлено 567 (50,4 %) случаев поражения регионарных ЛУ, в то время как поражение парастеральных ЛУ встретилось в 204 (18,3 %) случаях. При этом следует отметить, что у 397 больных были выявлены только метастазы в подмышечные ЛУ (70 % пациентов с метастатическим поражением подмышечных ЛУ), у 170 больных были одновременно поражены и подмышечные, и парастеральные ЛУ (30 % среди пациентов с поражением подмышечных ЛУ и 83,3 % среди больных с поражением парастеральных ЛУ), а у 34 больных были выявлены метастазы только в парастеральные ЛУ и не было метастатически измененных подмышечных ЛУ (16,7 % пациентов с метастазами в парастеральные ЛУ и 3 % среди больных, принимавших участие в исследовании).

Большее количество метастатически измененных ЛУ наблюдалось в 1-м и 2-м межреберьях (130 и 113 случаев соответственно), в то время как в 3-м и 4-м их количество было статистически значимо меньше (96 и 40 случаев соответственно,  $p < 0,05$ ).

Частота вовлечения внутренних грудных ЛУ была выше у женщин молодого возраста. Так, у женщин

Таблица 1. Облучение парастеральных ЛУ при наличии или отсутствии их метастатического поражения

| Объем облучения     |       | Метастазы в парастеральные ЛУ |              |
|---------------------|-------|-------------------------------|--------------|
|                     |       | есть                          | нет          |
| Парастеральное поле | Есть  | 155 (80,7 %)                  | 7 (0,8 %)    |
|                     | Нет   | 37 (19,3 %)                   | 868 (99,2 %) |
|                     | Всего | 192 (100 %)                   | 875 (100 %)  |

Примечание. Для 58 больных не было получено сведений о проводимой лучевой терапии.

Таблица 2. Характеристики больных и их стратификация по вовлечению парастеральных ЛУ\*

| Характеристики                                                                                                                                  | Все больные,<br>n (%)                                       | ПСЛУ+ <sup>†</sup> ,<br>n (%)                              | Однофакторный<br>анализ (p) | Многофакторный<br>анализ (p) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Все больные                                                                                                                                     | 1125 (100)                                                  | 204 (18,1)                                                 | НП                          | НП                           |
| Возраст, годы:<br>< 35<br>35–50<br>> 51                                                                                                         | 64 (5,8)<br>733 (66,2)<br>310 (28,0)                        | 16 (25)<br>139 (19)<br>45 (14,5)                           | 0,077                       | 0,486                        |
| Сторона поражения:<br>левая<br>правая                                                                                                           | 587 (52,2)<br>538 (47,8)                                    | 109 (18,6)<br>95 (17,7)                                    | 0,757                       | НП                           |
| Размер опухоли, см (гистологическое<br>заключение):<br>< 1<br>1,1–2<br>> 2                                                                      | 2,8 ± 1,8<br>121 (10,9)<br>384 (34,5)<br>607 (54,6)         | 3,48 ± 2,1<br>5 (4,1)<br>49 (12,8)<br>150 (24,7)           | НП<br>< 0,001 <sup>§</sup>  | НП<br>0,027                  |
| T-критерий на момент диагноза:<br>T0<br>T1<br>T2<br>T3<br>T4                                                                                    | 9 (0,8)<br>485 (43,1)<br>493 (43,8)<br>81 (7,2)<br>56 (5,0) | 0 (0)<br>50 (10,3)<br>111 (22,5)<br>25 (30,9)<br>18 (32,1) | < 0,001 <sup>‡</sup>        | 0,042                        |
| Локализация первичной опухоли:<br>внутренние квадранты<br>центральная область<br>границы верхних или нижних<br>квадрантов<br>наружные квадранты | 203 (18,4)<br>76 (6,9)<br>237 (21,5)<br>87 (53,2)           | 51 (25,1)<br>26 (34,2)<br>52 (21,9)<br>67 (11,4)           | < 0,001**                   | < 0,001                      |
| Метастазы в подмышечных ЛУ:<br>нет<br>есть                                                                                                      | 557 (49,6)<br>567 (50,4)                                    | 35 (6,3)<br>170 (30)                                       | < 0,001                     | НП                           |
| N-критерий без учета состояния<br>парастеральных ЛУ:<br>pN0<br>pN1<br>pN2<br>pN3                                                                | 557 (49,6)<br>338 (30,2)<br>216 (19,3)<br>10 (0,9)          | 35 (6,3)<br>67 (19,8)<br>95 (44,0)<br>7 (70)               | < 0,001 <sup>§§</sup>       | < 0,001                      |
| Гистологический тип опухоли:<br>протоковый рак<br>дольковый рак<br>смешанный<br>другие типы                                                     | 740 (65,8)<br>195 (17,3)<br>86 (7,6)<br>104 (9,2)           | 130 (17,6)<br>36 (18,5)<br>29 (33,7)<br>9 (9,5)            | < 0,001 <sup>‡‡</sup>       | 0,159                        |
| Гормональная чувствительность <sup>††</sup> :<br>есть<br>нет                                                                                    | 314 (58,6)<br>222 (41,4)                                    | 43 (19,4)<br>58 (18,5)                                     | 0,823                       | НП                           |
| Менструальный цикл:<br>есть<br>менопауза                                                                                                        | 769 (69,3)<br>340 (30,2)                                    | 141 (18,4)<br>60 (17,6)                                    | 0,800                       | НП                           |

Окончание таблицы

| Характеристики                        | Все больные, n (%) | ПСЛУ+ <sup>†</sup> , n (%) | Однофакторный анализ (p) | Многофакторный анализ (p) |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Степень злокачественности:            |                    |                            |                          |                           |
| G1                                    | 47 (6,8)           | 0 (0)                      | < 0,005 <sup>§</sup>     | 0,037                     |
| G2                                    | 464 (67,8)         | 77 (16,6)                  |                          |                           |
| G3                                    | 173 (25,3)         | 47 (27,2)                  |                          |                           |
| Раковые эмболы в артериальных сосудах | 29 (2,7)           | 29 (14,2)                  | < 0,001                  | < 0,001                   |
| Раковые эмболы в венозных сосудах     | 22 (1,9)           | 22 (11)                    | < 0,001                  | < 0,001                   |

**Примечание.** \* — некоторые характеристики были неизвестны для отдельных больных, процент рассчитан с учетом числа больных с известными характеристиками; <sup>†</sup> — метастазы в парастеральные ЛУ; НП — неприменим; <sup>§</sup> — для всех сравнений; <sup>§</sup> — сравнение проведено для стадий T1 и T2; \*\* — каждая из групп в сравнении с локализацией в наружных квадрантах; <sup>§§</sup> — для всех сравнений между собой; <sup>††</sup> — при сравнении смешанного типа опухоли со всеми другими, остальные гистологические варианты статистически не различаются; <sup>††</sup> — экспрессия рецепторов эстрогенов в опухоли методом иммуногистохимического окрашивания; ПСЛУ — парастеральные ЛУ.

в возрасте до 35 лет она составила 25 %, от 35 до 50 лет — 19 % и старше 50 лет — 14,5 %, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 2).

Большое влияние на частоту вовлечения в опухолевый процесс внутренних грудных ЛУ оказывал размер первичной опухоли: вероятность метастатического поражения парастеральных ЛУ при размере первичной опухоли < 1 см составляет, по нашим данным, 4,1 %, в то время как при опухоли > 2 см в диаметре вероятность вовлечения внутренних грудных ЛУ составляет 24,7 %. Аналогичная картина наблюдается и для такого интегрального показателя, как Т-критерий на момент диагноза: чем больше местная распространенность опухоли, тем выше вероятность обнаружения метастазов во внутренних грудных лимфоузлах (см. табл. 2). Расположение первичной опухоли в МЖ также имело значение. Локализация опухолевого узла во внутренних квадрантах, центральной области или на границе внутренних и наружных квадрантов оказалась сопряжена с более высоким риском поражения внутренних грудных ЛУ по сравнению с локализацией первичной опухоли в наружных квадрантах. Наличие метастазов в подмышечных ЛУ является фактором риска поражения внутригрудных, причем чем более массивно поражение аксиллярного бассейна, тем выше риск обнаружения метастазов в парастеральном бассейне — частота поражения парастеральных ЛУ, по нашим данным, варьирует от 6,3 % при отсутствии метастазов в подмышечных ЛУ (N1b) до 70 % при поражении подмышечных ЛУ, соответствующем критерию N3b. Гистологический тип опухоли, а именно смешанный вариант РМЖ, а также степень злокачественности G2–3 являются факторами риска метастатического поражения внутренних грудных ЛУ. В то же время рецепторный статус опухоли и сохран-

ность менструального цикла не сыграли существенной роли в прогнозировании поражения парастерального лимфоколлектора. Раковые эмболы в артериальных и венозных сосудах первичной опухоли, судя по всему, являются одним из наиболее мощных предикторов метастатического поражения внутренних грудных ЛУ: в 100 % случаев их обнаружения наблюдалось поражение парастеральных ЛУ.

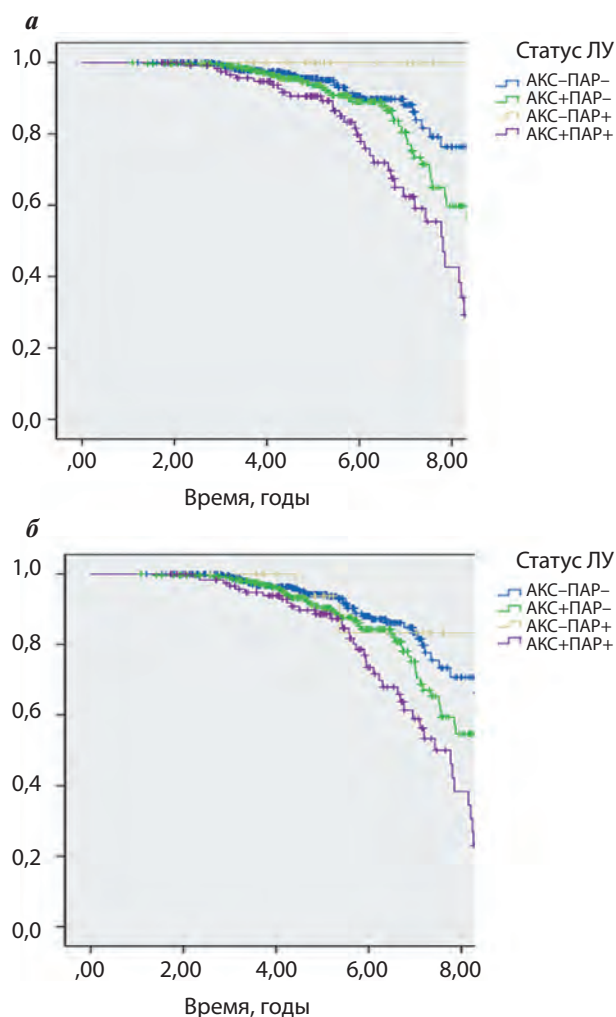
За всеми больными проводилось регулярное наблюдение в объеме, предусмотренном стандартом нашей клиники: ультразвуковое исследование МЖ и послеоперационных рубцов, регионарных зон, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, маммография, рентгенография легких с интервалом 1 раз в 6 мес в течение первых 3 лет после операции, далее с интервалом 1 раз в год. Также 1 раз в год проводилось радио-изотопное сканирование костей скелета.

При сравнении данных общей выживаемости в различных подгруппах пациентов (рис. 1, табл. 3, 4) можно отметить сходные результаты у больных с поражением подмышечных и внутренних грудных ЛУ. И только поражение обоих коллекторов ухудшает прогноз заболевания.

### Обсуждение

Лимфоотток от ткани МЖ осуществляется в 2 основных коллектора: в подмышечный, который включает в себя в среднем 15–25 ЛУ, и в парастеральный, содержащий в среднем 4–5 ЛУ. Парастеральные ЛУ локализуются около грудины в 1–4-м межреберных промежутках, обычно они меньшего размера по сравнению с подмышечными. С функциональной точки зрения эти 2 коллектора различаются при распространении опухолевых клеток с током лимфы в подмышечной впадине: вначале поражаются нижележащие ЛУ 1-го уровня, затем промежуточные ЛУ 2-го уровня





**Рис. 1.** Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) у больных с метастатическим поражением парастеральных и/или подмышечных ЛУ (см. табл. 3, 4). Здесь и в табл. 3, 4: АКС+/АКС– — наличие/отсутствие метастатического поражения подмышечных (аксиллярных) ЛУ; ПАР+/ПАР– — наличие/отсутствие метастатического поражения парастеральных ЛУ

и в последнюю очередь ЛУ, расположенные в вершине подмышечной впадины. Такой порядок создает проч-

ную основу для концепции биопсии сторожевого ЛУ. Однако с внутренними грудными ЛУ ситуация совершенно иная. От каждой порции МЖ через тонкие протоки лимфа оттекает в ЛУ, расположенные в соответствующих межреберьях: от верхней части МЖ к ЛУ 1-го или 2-го межреберья, а от нижней — 3-го или 4-го межреберья. Таким образом, в связи с отсутствием этапности лимфооттока принцип поиска сторожевого ЛУ к этой области неприменим [2]. Это означает, что необходимо проводить исследование ЛУ в каждом межреберье или выполнять тотальное удаление лимфоколлектора.

Однако, несмотря на то что лимфоотток от МЖ осуществляется в основном в 2 коллектора, внимание хирургов, выполняющих операции, сосредоточено главным образом на одном из них — аксиллярном. Это можно объяснить теми представлениями, которые сформировались после исследований 70-х годов XX века, в которых была показана бессмысленность парастеральных лимфодиссекций с терапевтической целью [1]. Однако диагностическое значение биопсии ЛУ этого бассейна чрезвычайно высоко. При ретроспективном анализе, в том числе и наших данных, становится понятно, что появление метастазов во внутренних грудных ЛУ ухудшает прогноз заболевания [15]. В нашей серии наблюдений у 18 % больных были выявлены метастазы во внутригрудных ЛУ. Эта информация, безусловно, способна изменить наши представления о стадии заболевания и о его прогнозе как минимум у больных без метастазов в подмышечные ЛУ, I стадия изменится на II. Другой аспект — это подходы к лечению, которые также меняются при получении информации о метастазах в парастеральные ЛУ. Добиться локального контроля можно либо диссекцией парастеральной клетчатки, либо лучевой терапией на данную область.

С учетом высокого риска метастазов во внутренних грудных ЛУ во многих учреждениях стандартом помощи является облучение парастеральной зоны у всех пациенток с локализацией опухоли во внутрен-

**Таблица 3.** Значения медианы выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и 95 % ДИ в различных подгруппах больных

| Статус ЛУ | Выживаемость без прогрессирования |         |       | Общая выживаемость |         |       |
|-----------|-----------------------------------|---------|-------|--------------------|---------|-------|
|           | медиана                           | 95 % ДИ |       | медиана            | 95 % ДИ |       |
|           |                                   | от      | до    |                    | от      | до    |
| АКС–ПАР–  | 9,029                             | 8,532   | 9,527 | —                  | —       | —     |
| АКС+ПАР–  | 8,424                             | 7,817   | 9,032 | 8,786              | —       | —     |
| АКС–ПАР+  | 8,471                             | —       | —     | 8,471              | —       | —     |
| АКС+ПАР+  | 7,428                             | 6,711   | 8,144 | 7,806              | 7,262   | 8,350 |
| Всего     | 8,424                             | 8,108   | 8,740 | 8,786              | 7,940   | 9,632 |

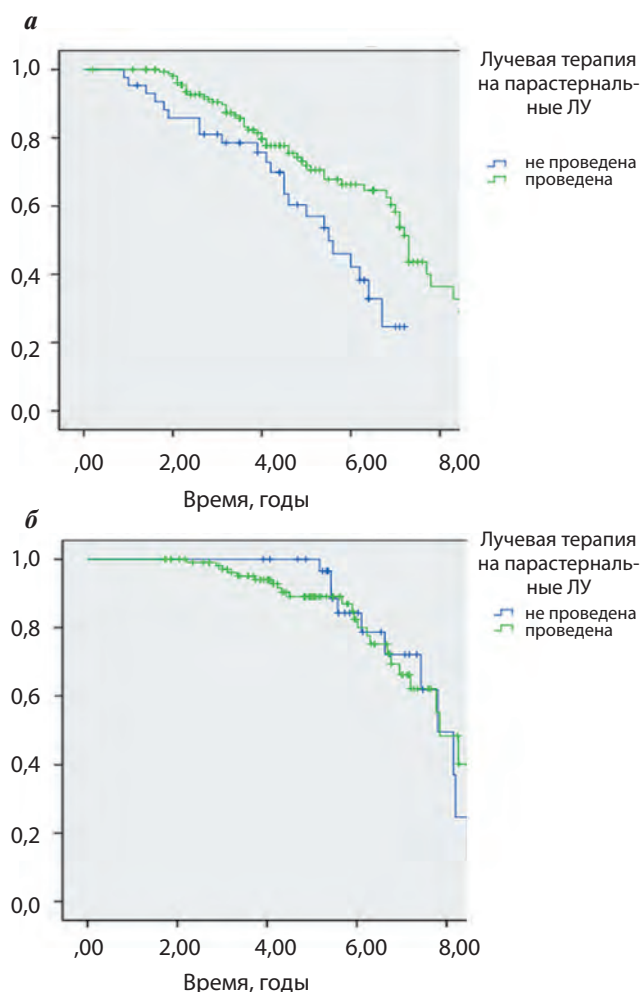
**Таблица 4.** Пяти- и 8-летние общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в различных подгруппах больных, вычисленная при помощи таблиц выживаемости

| Статус ЛУ | Время, годы | Выживаемость без прогрессирования | Общая выживаемость |
|-----------|-------------|-----------------------------------|--------------------|
| АКС–ПАР–  | 5           | 0,88                              | 0,91               |
|           | 8           | 0,58                              | 0,72               |
| АКС+ПАР–  | 5           | 0,84                              | 0,89               |
|           | 8           | 0,42                              | 0,50               |
| АКС–ПАР+  | 5           | 0,85                              | 1,00               |
|           | 8           | 0,00                              | 1,00               |
| АКС+ПАР+  | 5           | 0,74                              | 0,80               |
|           | 8           | 0,17                              | 0,28               |

них квадрантах и ареолярной области. Мы полагаем, что это может быть избыточно, так как, по нашим данным, метастазы в парастеральные ЛУ при локализации опухоли в этих зонах выявляются у 25,1 и 34,2 % больных соответственно. Таким образом, такой подход может нести в себе определенный риск, связанный с лучевой терапией, для больных, которым она не принесет ощутимой пользы. Более персонализированный подход, который заключается в назначении облучения парастеральной зоны только больным с верифицированными метастазами во внутренних грудных ЛУ, мы считаем наиболее оправданным.

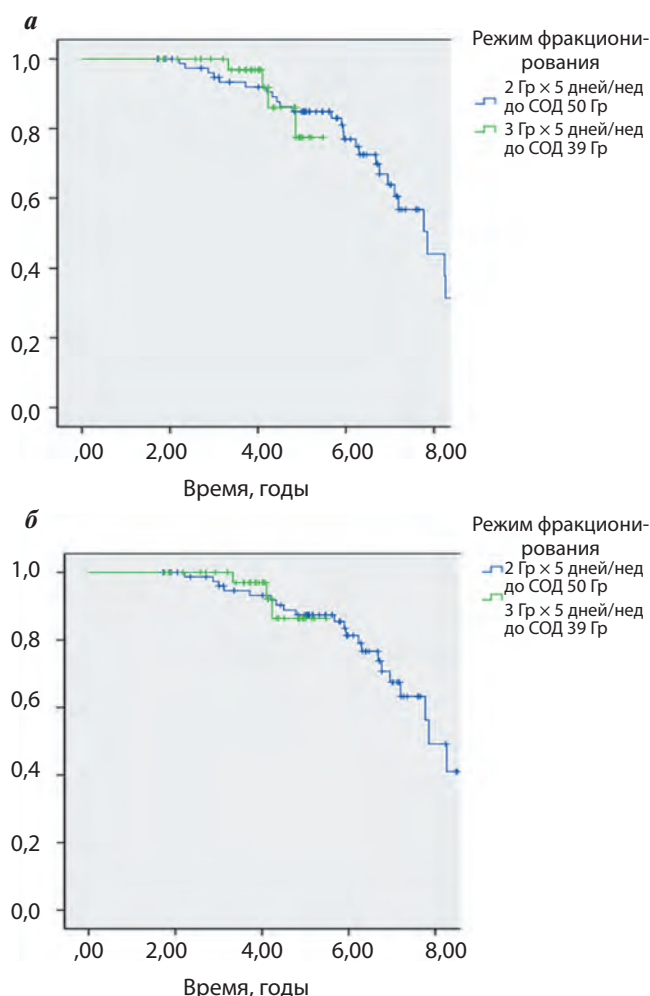
Особенность нашего анализа заключается в том, что в него были включены сведения о 1125 больных РМЖ, которым была выполнена ТПЛАЭ, что позволяет нам теперь иметь довольно точные представления о частоте метастазирования в этот бассейн и выделить факторы риска, характерные для нашей популяции пациентов.

Хорошие показатели выживаемости больных с поражением внутренних грудных ЛУ по сравнению с ранними исследованиями [16] мы связываем с использованием лучевой терапии на парастеральную зону у этой категории пациентов. В нашей серии наблюдений 37 больных с метастатическим поражением внутригрудных ЛУ по различным причинам не получили облучения на парастеральную область (см. табл. 1). Основными причинами были сопутствующие заболевания (тяжелая ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, клапанная патология сердца, системные заболевания), а также отказ пациентов от данной процедуры. При анализе показателей общей выживаемости мы не заметили статистически значимой разницы между подгруппами больных, получавших и не получавших облучение



**Рис. 2.** Выживаемость без прогрессирования, медиана выживаемости составляет 5,5 года в группе без облучения и 7,3 года в группе с облучением ( $p = 0,005$ ) (а); общая выживаемость, медиана выживаемости составляет 7,81 года в группе без облучения и 7,85 года в группе с облучением ( $p = 0,6$ ) (б) у больных с метастатическим поражением парастеральных ЛУ в зависимости от проведения лучевой терапии на парастеральную зону

на парастеральную зону: по всей вероятности, особенности нашего ретроспективного анализа не позволяют должным образом количественно оценить роль облучения. Незначительное число таких пациентов (3,3 % всей выборки больных и < 20 % больных с поражением внутригрудных ЛУ), а также отсутствие полных сведений о проводимой лекарственной терапии при наступлении прогрессирования заболевания не позволяют использовать показатель общей выживаемости как основной в нашей работе (рис. 2а). Однако при анализе выживаемости без прогрессирования (включая локальные и регионарные рецидивы) роль лучевой терапии у таких больных становится очевидной. Медиана выживаемости составляет 5,5 года в группе без облучения и 7,3 года в группе с облучением ( $p = 0,005$ ) (рис. 2б). Различий же в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессиро-



**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) в зависимости от режима фракционирования дистанционной лучевой терапии у больных с метастазами в парастеральных ЛУ, подвергнутых облучению парастеральной зоны

вания для различных вариантов лучевой терапии на парастеральную зону не получено. Медиана выживаемости без прогрессирования составляет 7,8 года в группе стандартного фракционирования и не достигнута в группе гипофракционирования ( $p = 0,87$ ) (рис. 3а). Медиана общей выживаемости составляет 7,85 года в группе стандартного фракционирования и не достигнута в группе гипофракционирования ( $p = 0,96$ ) (рис. 3б).

### Заключение

Полная информация о состоянии регионарных ЛУ при РМЖ представляет собой критически важный момент для правильного определения стадии заболевания и назначения адекватного лечения. Парастеральные ЛУ часто не исследуются должным образом в рутинной практике хирургов-онкологов, которые предпочитают рекомендовать облучение на данную зону всем пациентам. Между тем, по нашим данным, метастатическое поражение парастеральных ЛУ встречается у 18 % среди всех больных, подвергающихся хирургическому лечению по поводу РМЖ, и у 25 % — при локализации опухоли во внутренних квадрантах. Это означает, что более 70 % больных получают облучение парастерального коллектора без клинической необходимости. Мы полагаем, что ТПЛАЭ во время хирургического вмешательства на МЖ является безопасной методикой, которая удлиняет время операции на 30–45 мин и позволяет точно определить прогностическую группу пациента и показания для облучения парастеральной зоны. Безусловно, для окончательного установления роли послеоперационной лучевой терапии на парастеральный коллектор у пациентов с метастазами во внутренние грудные ЛУ необходимы крупные проспективные рандомизированные исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Veronesi U., Arnone P., Veronesi P. et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol* 2008;19(9):1553–60.
2. Триголосов А.В. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в диагностике распространенности и лечении рака молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
3. Veronesi U. Removal of internal mammary nodes in cancer of the breast: report of 350 cases. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1963;19:1560–5.
4. Cody H.S.3<sup>rd</sup>, Urban J.A. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995;2(1):32–7.
5. Dupont E.L., Salud C.J., Peltz E.S. et al. Clinical relevance of internal mammary node

- mapping as a guide to radiation therapy. *Am J Surg* 2001;182(4):321–4.
6. Goyal A., Newcombe R.G., Mansel R.E. et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(2):238–43.
7. Островцев Л.Д. Клинические аспекты регионарного лимфатического метастазирования рака молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1982.
8. Sarp S., Fioretta G., Verkooijen H.M. et al. Tumor location of the lower-inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1031–9.
9. Musat E., Poortmans P., Van den Bogaert W. et al. Quality assurance in breast cancer: EORTC experiences in the phase III trial on

- irradiation of the internal mammary nodes. *Eur J Cancer* 2007;43(4):718–24.
10. Stemmer S.M., Rizek S., Hardan I. et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2713–8.
11. Auberdiac P., Cartier L., Chargari C. et al. Internal mammary chain irradiation in breast cancer: state of the art. *Cancer Radiother* 2011;15(2):148–53.
12. Matzinger O., Heimsoth I., Poortmans P. et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol* 2010;49(1):24–4.



13. Chargari C., Castadot P., Macdermed D. et al. Internal mammary lymph node irradiation contributes to heart dose in breast cancer. *Med Dosim* 2010;35(3):163–8.
14. Edge S., Byrd D., Compton C. et al. (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*, 7<sup>th</sup> edn. New York, NY: Springer, 2010.
15. Lacour J., Bucalossi P., Cacers E. et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Five-year results of an international cooperative study. *Cancer* 1976;37(1):206–4.
16. Veronesi U., Cascinelli N., Greco M. et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985;202(6):702–7.