

Сравнительный анализ методов воздействия на парастеральный лимфоколлектор в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы операбельных стадий

В.А. Уйманов, А.В. Тригolosов, М.И. Нечушкин, И.А. Гладилина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Виктор Алексеевич Уйманов v.uimanov@mail.ru

В статье приведены результаты наблюдения за 593 пациентками с внутренней и центральной локализацией рака молочной железы I–IIb клинических стадий, у которых в состав органосохраняющего лечения входили различные методики лечебного воздействия на парастеральную область: дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), внутритканевая лучевая терапия (ВТК), видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия (ВТПЛ). Контрольную группу составили 846 пациенток с наружной локализацией опухоли. Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение показателей 5-летней общей (98,2%) и безрецидивной (96,2%) выживаемости при I стадии в группе с ВТПЛ по сравнению с ДЛТ и ВТК (общая выживаемость – 92,5 и 89,7%, безрецидивная – 80,8 и 73,4% соответственно). Разницы в показателях выживаемости изучаемой и контрольной групп не получено. Сделан вывод о том, что ВТПЛ позволяет объективно стадировать заболевание, а проводимое в любых видах лечебное воздействие на парастеральную область сближает показатели выживаемости изучаемой и контрольной групп.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющее лечение, внутренняя и центральная локализация, парастеральные лимфатические узлы

Comparative analysis of parasternal lymph collector exposures in the organ-sparing treatment of patients with operable breast cancer

V.A. Uimanov, A.V. Trigolosov, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the results of a follow-up of 593 patients with the internal and central localization of clinical stages I–IIb breast cancer whose treatment comprises parasternal treatment techniques: teleradiotherapy (TRT), intratissue radiotherapy (ITRT), and video-assisted thoracoscopic parasternal lymphadenectomy (VAPL). A control group included 846 patients with the external localization of a tumor. There was a statistically significant increase in 5-year overall (98.2%) and relapse-free (96.2%) survival rates in Stage I in the VAPL versus TRT and ITRT groups (overall survival, 92.5 and 89.7%; relapse-free survival, 80.8 and 73.4%, respectively) ($p < 0.05$). There was no difference in survival rates between the study and control groups. It is concluded that VAPL permits the objective staging of the disease and any therapeutic exposure of the parasternal area made survival rates similar in the study and control groups.

Key words: breast cancer, organ-sparing treatment, internal and central localization, parasternal lymph nodes

В результате длительной истории научно-практического исследования методов и результатов диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) в развитых странах прочно укрепилась тактика органосохраняющего лечения (ОСЛ) при ранних (I–II) стадиях этого заболевания. Считается, что в мире каждый год около 300 тыс. женщин с I и II стадиями РМЖ подвергаются ОСЛ [1].

В нескольких рандомизированных исследованиях результатов ОСЛ больных РМЖ, завершившихся в последнее время, показано, что пациентки с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли имеют худший прогноз по сравнению

с больными с латеральной локализацией. Общее число больных РМЖ, вошедших в исследование, – более 50 тыс. Относительный риск возникновения отдаленных метастазов составил 1,29, что указывает на повышение на 30% риска развития отдаленных метастазов у пациенток с внутренней и центральной локализацией. Относительный риск для болезнь-специфической выживаемости варьировал, по данным различных авторов, от 1,31 до 1,46, т. е. вероятность умереть от РМЖ у пациенток с внутренней и центральной локализацией выше на 31–46% по сравнению с таковой у больных с наружной локализацией первичной опухоли [2–5].

Данная ситуация, по мнению авторов, может быть связана с нераспознанным поражением парастерального лимфатического коллектора, и, как следствие, применением неадекватных адъювантных методов лечения.

Согласно классическим представлениям, парастеральные лимфатические узлы (ЛУ) являются одним из важнейших барьеров на пути оттока лимфы из ткани молочной железы, особенно из ее внутренних и центральных отделов. По данным литературы [6–8], метастатическое поражение этого коллектора выявляется у 6–9% пациенток с отсутствием метастазов в ЛУ подмышечной области и у 28–52% — с поражением подмышечного коллектора.

В практической лечебной деятельности в настоящее время дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) одноименной парастеральной зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 46–50 Гр в режиме традиционного фракционирования (разовая очаговая доза — РОД 2 Гр в течение 5 нед) является необходимой составляющей лечения пациенток с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли и применяется чаще, чем другие методы воздействия на эту область. В основном используют облучение электронами высоких энергий и фотонами, что позволяет уменьшить число осложнений, возникающих со стороны органов грудной клетки [9].

Задачи уменьшения лучевой нагрузки на органы средостения и плевральной полости при проведении ДЛТ парастеральной области побудили исследователей к поиску более безопасных методик облучения, одной из которых является внутритканевая лучевая терапия (ВТЛТ). В целом по сравнению с дистанционным облучением ВТЛТ позволяет создать равномерную дозу непосредственно в облучаемом объеме с минимальным воздействием на окружающие органы и ткани [10, 11]. Развитие методики внутритканевого облучения парастерального лимфатического коллектора с использованием внутренней грудной артерии для введения радиоактивного источника нашло свое отражение в работах коллектива авторов отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Данная методика использовалась в составе комбинированного и комплексного лечения РМЖ центральной и внутренней локализации, в том числе и после осуществления ОСЛ. Интраоперационно катетеризировалась внутренняя грудная артерия. На следующие сутки после операции проводилась ВТЛТ посредством введения в катетер радиоактивных источников ^{60}Co или ^{252}Cf . К облучаемому объему подводилась доза 80 ИзоГр. Побочных реакций со стороны окружающих органов и тканей не отмечено [12].

Исторически первым лечебным методом воздействия на парастеральный коллектор было хирургическое вмешательство как выражение классического представления о необходимости удалять не только первичную опухоль, но и лимфатические коллекторы I уровня, т.е. области регионарного метастазирования.

Широко распространенная в 50–70-х годах XX в. «расширенная» мастэктомия Урбана–Холдина [13], подразумевавшая открытое удаление парастеральных ЛУ, сегодня не используется ввиду ее крайней травматичности. Кроме того, отдаленные результаты этой операции в некоторых исследованиях были аналогичны таковым при выполнении радикальной мастэктомии в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) на регионарные зоны метастазирования, в том числе парастеральную, и даже без использования ЛТ [14, 15].

Естественным развитием идеи применения парастеральной лимфодиссекции в составе ОСЛ в результате разработки и внедрения в практику специальной аппаратуры стало использование видеоторакоскопической методики как вмешательства, наносящего минимальную травму и не ухудшающего косметический результат. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция (ВТПЛ) зарекомендовала себя как малоинвазивное вмешательство, характеризующееся низким числом осложнений и беспрецедентно высоким (100%) качеством диагностики поражения этой регионарной зоны [6, 16].

Цель исследования — анализ отдаленных результатов применения различных методик лечебного воздействия на парастеральную зону регионарного метастазирования, использовавшихся в составе комбинированного или комплексного ОСЛ больных РМЖ I–IIb клинических стадий (по классификации злокачественных опухолей Международного противоракового союза, 2002) внутренней и центральной локализации.

Материалы и методы

Представлены результаты наблюдения за 1439 пациентками, получавшими лечение на базе отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1990 по 2004 г.

В исследуемую группу вошли 593 больные с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли, которым проводилось различное лечебное воздействие на парастеральную область: ДЛТ, ВТЛТ, ВТПЛ. Контрольную группу составили 846 пациенток с наружной локализацией. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с помощью программы SPSS 13-й версии, критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05. Медиана возраста пациенток с наружной локализацией составила 50 (интерквартильный размах 44–60) лет, с внутренней и центральной — 48 (41–55) лет. Характеристика распределения больных по стадиям после операции и результаты гистологического исследования удаленного препарата, в соответствии с разделами классификации системы TNM представлены в табл. 1. С учетом степени метастатического поражения подмышечных или парастеральных ЛУ была сформирована группа больных, у которых опухолевый процесс характеризовался как T1–2N2–3, что соответствует III стадии заболевания.

Таблица 1. Распределение больных по стадиям в соответствии с классификацией системы TNM

Локализация опухоли/ методика лечения	Число больных (%)				Всего
	I стадия (T1N0)	IIA стадия (T1N1–T2N0)	IIВ стадия (T2N1)	III стадия (T1–2N2–3)	
Наружная	274 (32,4)	313 (37)	127 (15)	132 (15,6)	846 (100)
Внутренняя/центральная:					
ВТПЛ	122 (38,5)	104 (32,5)	56 (17,7)	35 (11)	317 (100)
ДЛТ	37 (25,2)	55 (37,4)	33 (22,4)	22 (15)	147 (100)
ВТЛТ	68 (52,7)	50 (38,8)	11 (8,5)	—	129 (100)

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, выполнена органосохраняющая операция и проведение ДЛТ всей молочной железы в послеоперационном периоде. В группе с наружной локализацией опухоли воздействия на парастернальный лимфоколлектор не осуществлялось. Больным с внутренней и центральной локализацией дополнительно проводили дистанционное или внутритканевое облучение парастернальной области на стороне поражения. ВТПЛ была выполнена у 317 пациенток, которым проводилось только дистанционное облучение парастернальной области, и лишь в случае выявления метастатического поражения парастернальных ЛУ — у 61 (19,2%). Химиотерапия (ХТ) по схемам CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) или FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфат) осуществлялась после ЛТ по критериям, разработанным на международных конференциях по адъювантной терапии первичного РМЖ в Сен-Галлене [17].

Медиана срока наблюдения за пациентками с наружной локализацией составила 66 (45–87) мес,

с внутренней и центральной локализацией — 70 (47–103) мес. Это позволяет представить в качестве отдаленных результатов анализ 5-летней безрецидивной и общей выживаемости в описываемых группах.

Для расчета выживаемости использовался метод Каплана–Майера. Сравнение показателей проводилось с помощью двустороннего log-rank-теста. Результаты сравнения показателей безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости в группах больных с наружной и внутренней/центральной локализацией по стадиям представлены в табл. 2.

Статистически значимого различия в показателях 5-летней БРВ и ОВ по стадиям заболевания при сравнении групп пациенток с наружной и внутренней локализацией не наблюдается.

Результаты сравнения показателей выживаемости в группах больных с внутренней и центральной локализацией опухоли в зависимости от методики местного лечебного воздействия на парастернальную область, представлены в табл. 3. Показатели сгруппированы по стадиям заболевания.

Таблица 2. Показатели 5-летней БРВ и ОВ ($\pm$ стандартная ошибка) в группах пациенток с наружной и внутренней/центральной локализацией опухоли

Стадия/локализация опухоли	БРВ, %	<i>p</i>	ОВ, %	<i>p</i>
I:				
наружная	88,3 $\pm$ 2,1	0,1	92,1 $\pm$ 1,7	0,7
внутренняя/центральная	86,3 $\pm$ 2,4		94,3 $\pm$ 1,6	
IIA:				
наружная	85,4 $\pm$ 2,2	0,4	92,2 $\pm$ 1,7	0,06
внутренняя/центральная	82,8 $\pm$ 2,7		85,7 $\pm$ 2,6	
IIВ:				
наружная	74,2 $\pm$ 4,2	0,6	81,4 $\pm$ 3,8	0,6
внутренняя/центральная	73,2 $\pm$ 4,9		81 $\pm$ 4,5	
III:				
наружная	71,8 $\pm$ 4,3	0,8	73 $\pm$ 4,4	0,2
внутренняя/центральная	70 $\pm$ 6,6		81 $\pm$ 6,2	

Таблица 3. Показатели 5-летней БРВ и ОВ ($\pm$ стандартная ошибка) в группах пациенток в зависимости от методики местного лечебного воздействия на парастермальную область

Стадия/ методика лечения	БРВ, %	p		ОВ, %	p	
		ВТПЛ/ДЛТ	ДЛТ/ВТЛТ		ВТПЛ/ДЛТ	ДЛТ/ВТЛТ
		ВТПЛ/ВТЛТ			ВТПЛ/ВТЛТ	
I:						
ВТПЛ	96,2 ± 1,9	—	0,9	98,2 ± 1,2	—	0,8
ДЛТ	80,8 ± 6,5	0,003		91,5 ± 4,7	0,05	
ВТЛТ	73,4 ± 5,4	0,001		89,7 ± 3,7	0,02	
IIA:						
ВТПЛ	86,7 ± 3,6	—	0,9	89,5 ± 3,3	—	0,8
ДЛТ	81,4 ± 5,3	0,07		86,7 ± 4,7	0,3	
ВТЛТ	75,7 ± 6,1	0,06		78 ± 5,9	0,08	
IIB:						
ВТПЛ	78,3 ± 6,3	—	0,7	83,9 ± 5,7	—	0,6
ДЛТ	69,8 ± 8,5	0,4		85,9 ± 6,6	0,7	
ВТЛТ	62,3 ± 1,5	0,2		70 ± 9,5	0,3	
III:						
ВТПЛ	68,6 ± 9,1	—	—	79,8 ± 8,5	—	—
ДЛТ	70,2 ± 10,2	0,5		83 ± 9	0,8	
ВТЛТ	—	—		—	—	

Обращают на себя внимание статистически значимые различия в показателях БРВ и ОВ между группой ВТПЛ и группами ДЛТ и ВТЛТ при I (T1N0) стадии заболевания. По-видимому, их наличие объясняется тем, что I стадия заболевания в группе ВТПЛ является действительно I стадией, подтвержденной гистологическим исследованием удаленных парастеральных ЛУ, а у больных с I стадией в группах ДЛТ и ВТЛТ имеют место невыявленные метастазы в парастеральные ЛУ (до 6–9%), что и служит основной причиной снижения показателей выживаемости в этих группах по сравнению с группой ВТПЛ.

При сравнении показателей выживаемости в группе ВТПЛ и группах ДЛТ и ВТЛТ при других стадиях заболевания статистически значимой разницы не обнаружено, что является отражением отрицательного влияния на выживаемость метастатического поражения регионарных ЛУ в этих группах, а также больших размеров первичной опухоли.

Статистически значимых различий между показателями выживаемости в группах ВТЛТ и ДЛТ для всех стадий заболевания не отмечено.

Заключение

Из проведенного анализа можно сделать вывод о том, что применение в составе ОСЛ местного лечебного воздействия на парастермальную область в виде дистанционного облучения и ВТПЛ с последующим назначением лекарственной терапии при наличии показаний приводит к отсутствию различий в показателях выживаемости у больных с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли по сравнению с данными пациенток с наружной ее локализацией. Следовательно, у больных с внутренней и центральной локализацией опухоли ОСЛ необходимо осуществлять в комбинации с местным воздействием на парастермальную область регионарного метастазирования.

Выполнение ВТПЛ позволяет объективно оценивать состояние ЛУ данной области и проводить ее облучение только при метастатическом поражении парастеральных ЛУ, а также назначать соответствующее системное адъювантное лечение для улучшения результатов терапии. Для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1217–32.
2. Colleoni M., Zahrieh D., Gelber R.D. et al. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1390–400.
3. Gaffney D.K., Tsodikov A., Wiggins C.L. Diminished survival in patients with inner versus outer quadrant breast cancers. *J Clin Oncol* 2003;21:467–72.
4. Lohrisch C., Jackson J., Jones A. et al. Relationship between tumor location and relapse in 6,781 women with early invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2828–35.
5. Zucali R., Mariani L., Marubini E. et al. Early breast cancer: Evaluation of the prognostic role of the site of the primary tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:1363–6.
6. Триголов А.В., Нечушкин М.И., Уйманов В.А. и др. Поражение внутренних грудных лимфатических узлов при раке молочной железы: результаты 1026 видеоторакоскопических парастеральных лимфаденэктомий. *Маммология* 2007;(1):25–32.
7. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N. et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Phys* 2000;46:805–14.
8. Handly R.S., Thackray A.C. The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast. *Lancet* 1949;(2):267–8.
9. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1217–32.
10. Сушихина М.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии злокачественных новообразований: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1995.
11. Van Limbergen E. Indications and technical aspects of brachytherapy in breast conserving treatment of breast cancer. *Cancer Radiother* 2007;7:107–20.
12. Нечушкин М.И. Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохирургических методик. Дис. ... д-р мед. наук. М., 2001.
13. Urban J.A., Baker H.W. Radical mastectomy in continuity with en block resection of the internal mammary lymph chain. *Cancer* 1952;5:992–1008.
14. Lacour J., Lê M., Canceres E. et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection ten-year results of an international co-operative trial in breast cancer. *Cancer* 1983;51:1941–3.
15. Meier P., Ferguson D.J., Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 1989;63:188–95.
16. Сигал Е.И., Хамидуллин Р.Г., Дружков Б.К. и др. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы. В сб.: Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М., 1996;с. 515–6.
17. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319–29.