

## Эволюция хирургического лечения рака молочной железы

**В.П. Летьгин**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Контакты:** Виктор Павлович Летьгин levira@mail.ru

*В статье рассмотрены основные варианты хирургических вмешательств, используемых в лечении рака молочной железы. Определены роль и место консервативной хирургии, представлены современные методики органосохраняющего лечения рака данной локализации.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, радикальная мастэктомия, радикальная резекция, туморэктомия, лампэктомия, биопсия сентинального лимфатического узла

### Evolution of surgical treatment for breast cancer

*V.P. Letyagin*

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

*The paper considers main surgical interventions used to treat breast cancer. It defines the role and place of conservative surgery and describes current procedures for the organ-saving treatment of cancer at this site.*

**Key words:** breast cancer, radical mastectomy, radical resection, tumorectomy, lumpectomy, sentinel lymph node biopsy

Проблема рака молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из самых актуальных в современной клинической онкологии. Огромные достижения как молекулярной, так и прикладной медицины во многом позволили пересмотреть отношение клиницистов-онкологов к этому заболеванию. Сейчас уже понятно, что особенности клеточных характеристик опухоли в значительной степени определяют прогноз и отдаленную выживаемость. С другой стороны, полноценная трактовка опухолевого фенотипа позволяет максимально индивидуализировать лечебную тактику. В большинстве фундаментальных работ последних десятилетий было убедительно показано, что максимально положительный эффект дает комбинированный, либо комплексный вариант терапии. Данный факт, безусловно, не мог не повлиять на изменение идеологии хирургических подходов в лечении рака данной локализации.

В 1891–1894 гг. W. Halsted и W. Meyer представили результаты предложенного ими хирургического вмешательства, включавшего удаление молочной железы вместе с грудными мышцами и лимфатическим узлами (ЛУ) 3 уровней. Так возникла, а затем сформировалась классическая операция по Холстеду—Мейеру, которая на протяжении более 100 лет оставалась основной в хирургическом лечении больных РМЖ большинства стадий [1, 2].

В 1898 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант модифицированной радикальной операции, кото-

рый предусматривал сохранение большой грудной мышцы с пересечением и удалением малой грудной мышцы (что позволяло легче удалить все 3 уровня подмышечной клетчатки с ЛУ) в едином блоке. При изучении отдаленных результатов было установлено, что они оказались идентичными и сравнимыми с операцией Холстеда. Преимуществами этой модификации считают лучшее заживление раны, незначительное число послеоперационных осложнений и лучшие косметические, а также функциональные результаты [1–4].

Следующим этапом в развитии модифицированных операций было удаление ЛУ I–II уровня в едином блоке с молочной железой с сохранением обеих грудных мышц, предложенное J. Madden (1965). Собственно, именно этот тип хирургического вмешательства стал прообразом современной операции с сохранением обеих грудных мышц. Начиная с 90-х годов, модифицированный вариант радикальной мастэктомии с сохранением большой и малой грудных мышц является стандартом оперативных пособий при всех стадиях РМЖ [3, 4].

Еще одним важным событием в истории хирургического лечения РМЖ следует считать появление в 70–80-е годы прошлого столетия так называемой органосохраняющей операции, которую первоначально выполняли в объеме квадрантэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией ЛУ I–III уровней и последующим проведением лучевой терапии (ЛТ) [5–7]. Привлекательность методики состояла в том, что со-

хранялась часть молочной железы без ущерба для радикализма, но с несравненно более высоким косметическим результатом. Нюансом лечебной тактики являлось обязательное облучение оставляемой части органа в целях максимального контроля локального рецидивирования.

Первые операции подобного типа продемонстрировали высокую результативность как с онкологических, так и с реабилитационных позиций, при том что удаляемый при квадрантэтомии объем ткани молочной железы был достаточно большим. Безусловным родоначальником подобных исследований следует считать U. Veronesi [8]. В России впервые их начали проводить в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [5].

В ходе обобщенного анализа крупных рандомизированных исследований (табл. 1) был наглядно продемонстрирован следующий важный факт: квадрантэтомия с ЛТ на оставшуюся часть молочной железы — разумная альтернатива радикальной мастэктомии.

Следует отметить, что при одинаковых отдаленных результатах частота развития местных рецидивов была высокой только в группе не облучавшихся больных. Например, в протоколе NSABP B-06 снижение частоты возникновения локальных рецидивов при проведении адьювантного облучения составляет 67%. Мета-анализ EBCG (2000), объединивший 20 000 пациенток и 40 контролируемых исследований при времени на-

блюдения 20 лет, также свидетельствует о преимуществах использования комбинации органосохраняющая операция + облучение. Так, при сравнимой общей продолжительности жизни (37% с ЛТ и 36% — без нее) частота развития местных рецидивов у облученных больных втрое ниже — 10% против 30% [9].

Сегодня радикальные резекции (термин, принятый в Российской Федерации) по праву являются альтернативным радикальной мастэктомии вариантом операций практически при всех стадиях РМЖ. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, при различном лечении 4505 больных первичным РМЖ радикальная резекция была выполнена 1125 (20,4%) пациенткам (табл. 2).

В табл. 3 представлена частота выполнения радикальных резекций в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто органосохраняющему лечению подвергаются пациентки с относительно небольшими опухолями (I–IIa стадии заболевания). Однако в условиях эффективного неоадьювантного лечения данное вмешательство возможно и при более распространенных клинических случаях (III стадия опухолевого процесса).

Эффективность применения радикальной резекции в комбинированной и комплексной терапии РМЖ неоднократно подтверждена результатами отдаленной выживаемости больных (табл. 4).

Таблица 1. Основные исследования

Институт	Годы	Число больных (вид операции)	Общая выживаемость, %
Milan	1973–1980	349 (МЭ) 352 (КЭ + ЛТ)	
NSABP-B06	1976–1984	590 (МЭ) 629 (ЛЭ + ЛТ)	
Danish Breast Cancer Cooperative Group (BCG)	1983–1987	429 (МЭ) 430 (ЛЭ + ЛТ)	82 (6 лет) 79
Institut Gustave–Roussy Breast Cancer Group	1972–1979	91 (МЭ) 88 (ЛЭ + ЛТ)	65 (15 лет) 73
NCI	1980–1986	116 (МЭ) 121 (ЛЭ + ЛТ)	75 (10 лет) 77
EORTC 10801	1980–1986	426 (МЭ) 456 (ЛЭ + ЛТ)	63 (8 лет) 58
Guy's Hospital	1981–1986	185 (МЭ) 214 (ЛЭ + ЛТ)	

Примечание. МЭ — мастэктомия, КЭ — квадрантэтомия, ЛЭ — лампэтомия.

Таблица 2. Методы лечения больных РМЖ

Вид лечения	Радикальная резекция	
	абс.	%
Комплексный (n = 2537)	505	19,9
Комбинированный (n = 1778)	417	23,9
Хирургический (n = 1190) (n = 4505)	203 1125	17,1 20,4

Таблица 3. Частота выполнения радикальных резекций при различном распространении опухолевого процесса

Стадия заболевания	Число радикальных резекций (%)
I (n = 835)	290 (34,7)
IIa (n = 1369)	123 (20,7)
IIb (n = 1502)	215 (19,2)
III (n = 1714)	147 (8,6)

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения больных при различном типе операций (10-летняя выживаемость)

Стадия РМЖ	Общая выживаемость, %		Безрецидивная выживаемость, %	
	радикальная резекция	радикальная мастэктомия	радикальная резекция	радикальная мастэктомия
T1N0M0	94,7	90,6	90,1	82,2
T2N0M0	95,6	86,5	86,4	78,4
T1N1M0	94,6	89,3	81,3	79,5

Представленные в табл. 4 данные наглядно иллюстрируют отсутствие разницы в продолжительности жизни леченных пациенток. При этом число местных рецидивов, развившихся после выполнения радикальных резекций, в сочетании с послеоперационным облучением, было минимальным: при I стадии оно равнялось 3,6%, при более распространенных процессах — 4,8 и 4,1% соответственно.

В своем развитии радикальная резекция претерпела значительные изменения, прежде всего касающиеся объема удаляемых тканей молочной железы. По современным представлениям допустимым считается отступ от пальпируемого края опухоли на 1 см, при этом обязателен морфологический и рентгенологический контроль краев резекции. При отсутствии опухолевых клеток по краю резекции (срочное морфологическое исследование) и при отсутствии отсевов или микрокальцинатов (срочное рентгенологическое исследование) данный объем удаляемых тканей можно считать адекватным. В англоязычной литературе этот вид резекции принято называть «туморэктомией», или «лампэктомией».

В тех случаях, когда в краях резекции находят опухолевые клетки (позитивный край), объем удаляемых тканей должен быть шире — резекция или мастэктомия.

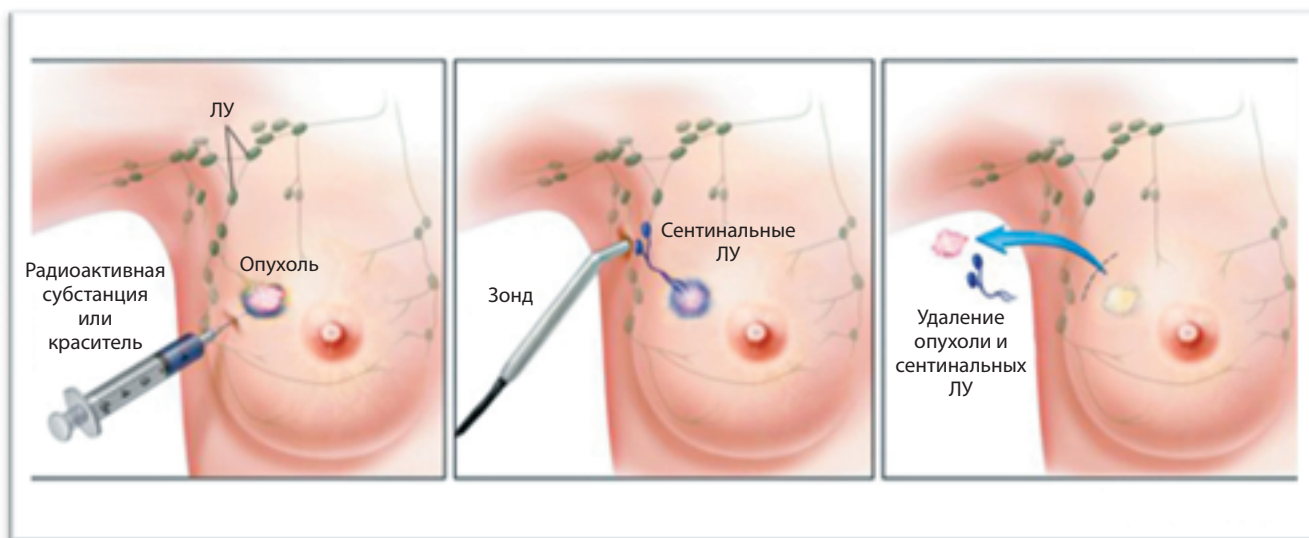
Следует отметить, что при медиальной локализации опухоли в молочной железе радикальная резекция выполняется из 2 разрезов, а методом контроля loco-регионарного распространения может служить эндоскопическое (торакоскопическое) удаление парастеральных ЛУ.

Выбор данного типа операции во всех случаях определяет необходимость послеоперационного облучения оставшейся части молочной железы по любой из общепринятых методик. Наиболее успешным методом, особенно у больных ранними стадиями РМЖ, является интраоперационная ЛТ (система TARGIT, ELIOT), характеризующаяся максимальным эстетическим результатом и минимальным спектром лучевых повреждений [10–12].

Совершенствование программ скрининга и ранней диагностики привело к увеличению числа больных с минимальной степенью распространенности опухолевого процесса (преинвазивные карциномы и инфильтративный рак стадии T1), loco-регионарное распространение при котором, в целом, отмечается значительно реже. Зависимость поражения регионарных ЛУ от величины опухоли в молочной железе отражена в табл. 5 [3, 13].

Подобный факт не мог не повлиять на изменение идеологии хирургического лечения. Ответ на вопрос: можно ли не удалять регионарные ЛУ в полном объеме при отсутствии клинических признаков их поражения — должна была дать методика осуществления биопсии сентинального или сигнального ЛУ (см. рисунок) [6, 7].

Первые работы в этом направлении относятся к 90-м годам прошлого века, когда J. Morton (1992) [14] разработал технику окрашивания ЛУ при меланоме



Методика исследования сигнального ЛУ

с использованием красителя, а D.N. Krag (1993) [15] опубликовал доклад, посвященный применению радиоизотопной техники для биопсии сторожевого ЛУ. Методология исследования стандартна и заключается в интра- и перитуморальном введении радиоизотопа (коллоид на основе Tc99 — наноцис) в комбинации с красителем (изосульфам или метиленовый синий). После этого проводится разметка ЛУ и выполняется хирургическая биопсия. Следует отметить, что помимо срочного гистологического исследования необходимо проведение иммуногистохимического исследования с целью обнаружения микрометастазов (< 2 мм).

Данная методика позволяет оценить состояние подмышечных ЛУ с меньшим риском развития осложнений, чем классическая лимфодиссекция [16–18].

Ниже приведены основные рандомизированные исследования, которые позволили сформулировать современные показания и противопоказания к практическому использованию методики (табл. 6).

Первый анализ, посвященный изучению частоты локорегионарного рецидивирования после выполнения биопсии сигнального ЛУ, свидетельствует о высокой результативности методики (табл. 7).

При общем числе пациенток, вошедших в анализ, 5745 и среднем времени наблюдения 32,4 мес частота развития рецидивов составила 12 (4,7%) случаев [11, 12, 19, 20].

На основании проведенного анализа результативности применения сентинальной биопсии в приведенных исследованиях к стандартным показаниям ее выполнения относят следующие клинические ситуации:

- узловая форма рака диаметром < 2 см;
- отсутствие метастазов в подмышечные ЛУ (клинически и по данным УЗИ).

Возможными показаниями могут служить протоковый преинвазивный рак (DCIS) с фокусами микроинвазии, мультифокальные опухоли, опухоли размером > 2 см, до и после неoadьювантной терапии.

Противопоказанным проведение данного исследования считается в тех ситуациях, когда речь идет о раке, ассоциированном с беременностью, при отечно-инфильтративной форме процесса, в случаях предшествующей операции на ткани молочной железы или в аксиллярной области, а также при подозрении на поражение аксиллярных ЛУ [4, 6, 8, 19, 20].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что эволюция хирургических методов лечения при РМЖ, безусловно, не завершена. Успехи лекарственного лечения позволили по-новому взглянуть на возможности хирургических вмешательств. Сейчас мы все чаще говорим об эстетической хирургии, которая при сохранении лечебной составляющей способствует решению не менее важной задачи, заключающейся в максимальном продлении качественной и социально-активной жизни для большинства больных.

**Таблица 5.** Степень вовлечения регионарных ЛУ в зависимости от величины опухоли

Размер опухоли, см	Поражение ЛУ, %
< 1	< 20–30
1–2	27–39
2–3	29–57

**Таблица 6.** Рандомизированные исследования (сентинальная биопсия)

Исследование	Число больных
NSABP B-32	5611
ALMANAC trial	1260
GF-GS01	2400
Sentinella / GIVOM	1498
IEO-185	532
OO-053	3369
IBCSG-23-01	1960

**Таблица 7.** Частота развития рецидивов после выполнения биопсии сентинальных ЛУ

Автор	Число больных	Период наблюдения, мес	Число регионарных рецидивов
Blanchard et al.	685	29	1
Roumen et al.	100	24	1
Giuliano et al.	285	36	0
Veronesi et al.	167	46	0
Chung et al.	206	26	3
Losa et al.	168	28	1
Takei et al.	358	21	0
Reitsamer et al.	311	24	0
Naik et al.	2340	31	3
Roka et al.	393	20	2
Taback et al.	732	46	1

### ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Летагин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочных желез. М.: Медицина, 1989; с. 110–13.
2. Летагин В.П. Опухоли молочной железы. М., 2000; с. 113–25.
3. Давыдов М.И., Летагин В.П. Семинар по клинической маммологии. М.: АБВ-пресс, 2006; с. 51–3.
4. Давыдов М.И., Летагин В.П. Клиническая маммология (практическое руководство). М.: АБВ-пресс, 2010; с. 73–6.
5. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы. *Вопр онкол* 1990;36(5):540–5.
6. Семиглазов В.Ф. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы. *Вопр онкол* 1989;10(1):113–4.
7. Семиглазов В.Ф. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. *Вопр онкол* 1996;42(3):26–9.
8. Veronesi U. Milan I–III. *Eur J Cancer* 1995, 31(10):1574–9.
9. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. NSABP-B-06. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a ...mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456–61.
10. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(8):1075–80.
11. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Lancet* 1997; 349:1864–7.
12. Rosen P.P., Groshen S., Kinne D.W. et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090–100.
13. Silverstein M.J., Skinner K.A., Lomis T.J. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:764–72.
14. Silva O.E., Zurrada S. *Breast Cancer: A practical guide surgical treatment*. Elsevier Saunders, 2005; p. 172–4.
15. Krag D.N. Second Milan Breast Cancer Conference, 2000; p.14–16.
16. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *Engl J Med* 2003;349:546–53.
17. Julian T.B. 27/ SABC, 2004; abstr 14.
18. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: technical notes. *Breast J* 2003;9:106–12.
19. Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al. The development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(2):259–62.
20. Moffat F.L. Lymph node staging surgery and breast cancer: potholes in the fast lane from more to less. *J Surg Oncol* 2005; 89:53–60.