
АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

**д-р Теофил Седлоев¹
проф. д-р Иван Гаврилов, дм²**

¹Клиника по хирургия, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

²Торакална клиника, СБАЛО – София

АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Теофил Седлоев¹

проф. д-р Иван Гавrilov, дм²

¹Клиника по хирургия, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

²Торакална клиника, СБАЛО – София

ОБЗОР

Статията представлява обзор върху мястото, целите и техниките за провеждане на аксиларна лимфна дисекция. Предложен е алгоритъм за аксиларно стадиране и са обсъдени предимствата на различните подходи за хирургичната диагностика и лечение на аксила при карцином на гърда, както и тяхното прогностично значение.

Увод

Повече от 130 години аксиларната лимфна дисекция (АЛД) е неразделна част от хирургичното лечение на карцином на гърда (КГ). В началото на XVII век става ясно, че само отстраняване на туморното ядро е недостатъчно за лечение на КГ. Запазени от този период скици и описание илюстрират пръста форма на мастектомия, като в някои от тях се описват и наченки на АЛД.¹ Ambroise Paré (1510-1590) и Severinus (1580-1659) са едни от първите учени, разбрали, че аксиларните лимфни възли са част от злокачествения процес. Valsalva (1704) представя схващането, че метастазирането настъпва по лимфни пътища към регионални лимфни възли.^{2,3} Charles Moore (1821-1879), хирург в Middlesex Hospital London, който и до днес е считан от мнозина за основоположник на

modерната онкохирургия, предлага пълно и широко отстраняване на гърда, заедно с регионалните лимфни възли.^{4,5} Крайна стъпка в продължителната еволюция на хирургичното лечение на КГ е направена през 1882 г. от William S. Halsted с извършването на неговата радикална мастектомия (РМ) в Roosevelt Hospital. При тази операция той премахва цялата кожа и принадлежащата подкожна тъкан над гърдата, с изключение на триангуларната част на кожата над предна аксиларна част. Включената в препарата гърда се премахва заедно с подлежащия *t. pectoralis major* и всички аксиларни лимфни възли. С прилагането на РМ е започната нова ера в лечението на КГ и повече от 60 години този похват е метод на избор при лечението навсякъде по света.⁶⁻⁸

От началото на 40-те години на XX век постепенно, като алтернатива на РМ започва да се налага т. нар. модифицирана ради-

кална мастектомия (MPM). Първоначално е извършена от английският хирург *Richard Handley* и за пръв път е описана подробно от *Patey* и *Dyson* в публикацията им *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of mastectomy performed* от 1948г. в *British Journal of Cancer*. Започва тенденция за намаляване обема на оперативното лечение, но при приеманата понастоящем за "златен стандарт" MPM, с която се сравняват всички останали лечебни методи, пълната АЛД се запазва.

През 1965г. *Bernard Fisher* започва обстойни експериментални изследвания върху ролята на лимфните възли, като в последствие доказва, че те не са ефективна бариера за туморната дисеминация, така както е постулирал *Virchow* през 1863 г. Резултатите от всички тези детайлни проучвания позволяват формулиране на нова алтернативна хипотеза, която заляга в основата на съвременното лечение на КГ. Парадигмата се доминира от схващането, че операбилният карцином е системна болест, за разлика от постулата в теорията на *Halsted*, че той е локорегионална болест. Парадигмата на *Fisher* изпраща в историята свръхрадикалните операции на *Dahl Iversen*, *Wangensteen* и *Lewis Urban*, при които ненужно разширеният обем на лимфна дисекция извън аксила (в супраклавикуларна, медиастинална и паракстернална посока) с нищо не допринася за подобряване преживяемостта на болните с КГ.⁹⁻¹¹

В съвременната наука сериозно място намират и други две хипотези – първа (хипотеза на *Helman*) и втора спектрална хипотеза. Макар и с някои различия, основното, което ги обединява с парадигмата на *Fisher*, е, че по-големият и агресивен обем на хирургично лечение не оказва съществено влияние върху преживяемостта. Новите хипотези научно обосновават въведените от *Umberto Veronesi* и *Bruno Salvadori* орга-

носъхраняващи операции, превърнали се в „стандарт” за лечение на стадии I и II.^{12,13}

Средата на 90-те години на ХХ век е белязана от друго важно постижение – възможност за прецизиране на обема на АЛД чрез маркиране и биопсиране на сентинелни лимфни възли.¹⁴

Аксиларна лимфна дисекция

Съвременно значение и цели на аксилярната лимфна дисекция. Като етап от съответния вид мастектомия или като част от органосъхраняващи хирургични процедури, АЛД е изключително важен аспект на локорегионалното лечение.¹⁵ При болните с КГ методът има следните цели: (i) стадираща и прогностична; (ii) рационална основа за адюванто лечение; (iii) лечебна при значителна част от пациентите; (iv) превантивна по отношение на аксилярни рецидиви.

Хирургично аксилярно стадиране се извършва при болни с КГ в стадии I, II и III. Две са основните цели при извършването му: (i) да се идентифицират и отстраният по хирургичен път метастатичните лимфни възли; (ii) да се осигури достатъчно пълна и достоверна, хистологично верифицирана информация за степен на разпространение на болестта, за да се постигне окончателно стадиране за определяне на прогноза, вид и обем на адюванта терапия.

Стадирането на аксилата е комплексен процес, който включва клиничен преглед, правилна интерпретация на образни изследвания, извършване на съответна хирургична процедура за осигуряване на достатъчен тъканен материал за окочателна хистологична верификация. В международен и национален мащаб е приет ясен алгоритъм за хирургично аксилярно стадиране при КГ¹⁶⁻¹⁸:

(i) определяне на нодален статус (позитивен или негативен) с клиничен преглед в момента на поставяне на диагноза;

АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

(ii) извършване на необходими образни изследвания (мамография, ехография на аксила, магниторезонансна томография, SPECT-CT, PET/CT);

(iii) иглена биопсия на аксилярни лимфни възли (самостоятелно или под ехографски контрол);

(iv) при позитивен резултат – хирургична аксилярна лимфна дисекция на I и II ниво, а по показания (масивно метастазиране) – и на III ниво;

(v) при негативен резултат – биопсия на сентинелни лимфни възли (СЛВ);

(vi) при негативен резултат от биопсия на СЛВ не се препоръчва допълнителна лимфна дисекция;

(vii) при положителни един или два СЛВ – хирургична аксилярна лимфна дисекция на I и II ниво, а при показания – и на III ниво;

(viii) при липса на идентификация на СЛВ – хирургична аксилярна лимфна дисекция на I и II ниво;

(ix) при дуктален карцином *in situ* (DCIS) с доказана микро- и/или инвазивна компонента от окончателен хистологичен резултат – биопсия на СЛВ или хирургична аксилярна лимфна дисекция на I ниво.

Оперативна техника при аксилярна лимфна дисекция. Оперативната техника при РМ и органосъхраняващи операции няма съществени различия, с изключение на избора на разрез, който при последните може да е отделен. От тактически аспект са познати различни по обем дисекции: от сентинелна лимфаденектомия, през ендоскопска АЛД, до класическа пълна по обем дисекция (ниво I, II и III). Въведената през 1994 г. от F. Suzanne ендоскопска АЛД със или без липосукция, даваща възможност да се отстранят до 14 лимфни възела, е в процес на усъвършенстване, но не е онкологично сигурна и е по-дълга по времетраене от класическата лимфна дисекция.

Класическата АЛД на три нива е представена с няколко технически етапа: избор на разрез, мобилизиране на предна стена на аксилярна ямка, представяне на краниални граници на аксилярна дисекция, непосредствено пред и каудално от *v. axillaris* и отстраняване *en bloc* на лимфомастна тъкан от стените на аксилярна ямка, последователно от ниво III към I. Първи етап от предната мобилизация на fossa axillaris е да се проникне пътно зад *mt. pectoralis major et minor* и да се влезе ретромускулно до клавиpectoralната фасция. Последните два мускула се екартират. Проверяват се интерпекторални лимфни възли, отчита се при предварителен оперативен план дали при дисекцията на ниво III е необходимо, освен запазване, частично или цялостно отстраняване на *mt. pectoralis minor* (в зависимост от състоянието на лимфните възли). Чрез инцизия на клавиpectoralната фасция успоредно и под *v. axillaris* от върха до *mt. latissimus dorsi* се открива достъп до аксилярното съдържимо, което се отделя с прерязване и лигиране на артерии и вени под аксилярната вена до цялостно отделяне на съдържимото на fossa axillaris. По този начин от върха (ниво III) се дисецира *en bloc* лимфомастната тъкан с всички или с част от съдовонервните структури. Задължително се запазва *n. thoracicus longus* и ако няма ангажиране – *n. thoracalis lateralis*, които осигуряват добра адаптивност и сетивност. Важен елемент за борба с лимфореята е лигиране или електрокоагулиране на клончетата към лимфомастната тъкан. На аксилярната ямка се поставя дренаж, следва интракутанен шев и компресивна превръзка. От съществено значение е точната преценка за окончателно отстраняване на аксилярния дрен (пасивен или активен) с цел предотвратяване на образуване на сероми с всички последствия от това.

Дискусионни проблеми на аксилярната лимфна дисекция. Наличието на

световни консенсусни стандарти не значи, че е постигната пълна яснота в поведението при АЛД, а дори на против. Съвременните подходи към аксилярни лимфни възли се превърнаха в една от най-дискусционните теми в съвременната онкология. Те варират от опити за отказ от всякакъв вид лимфна дисекция, през минимизиране, до извършване на пълна аксилярна дисекция. Противоречията в тази област са свързани, от една страна, с продължаващите различия за ролята на дрениращите лимфни възли в процеса на локално разпространение на тумора и появя на далечни метастази, а от друга страна с закономерно следствие на общата тенденция за миниинвазивност на хирургичните интервенции. Последната е пряко повлияна от утвърждаването на сънтинелната биопсия като стандартна хирургична процедура при ранен КГ.

Малка част от многобройните дискусационни въпроси за ролята на АЛД най-вече по отношение на стадиране на болестта са: (i) остава ли необходимост от извършване на хирургична АЛД за стадиране на болестта при КГ; (ii) какво е мястото и ролята на класическата АЛД и СЛД и какви са предимствата и недостатъците на двата вида дисекция?

Какви доказателства могат да дадат отговор на първия поставен въпрос? Определянето на стадия на болестта при всеки конкретен клиничен случай с КГ е отправна точка за вземане на най-правилно решение за вид, обем и последователност на прилагано лечение. Въпреки идентифициране през последните години на голям брой прогностични и предиктивни фактори и определяне на тяхното значение за общата преживяемост и време без болест, големината на тумора и нодалният статус остават неизменно двата най-важни прогностични фактора в TNM-системата за класификация и стадиране на малигнени тумори. Развитието на тази вече общоприета система пре-

минава през пионерското начало на *Pierre Denoix* между 1943 г. и 1952 г., публикуване на първите препоръки за клинично стадирана класификация на карциномите на гърда и ларинкс от комисията на International Union Against Cancer (UICC) през 1958 г., до Седма ревизия на AJCC Cancer Staging Manual, 2009 г., имаща одобрение на всички национални TNM-комитети.^{23,24}

Статусът на аксилярните лимфни възли остава сред най-важните прогностични и предиктивни фактори за КГ, които според College of American Pathologist (CAP)²⁵, са:

- (i) статус на аксилярни лимфни възли;
- (ii) размер на тумор;
- (iii) инвазия в лимфни/кръвоносни съдове;
- (iv) възраст;
- (v) диференциация на тумора;
- (vi) хистологичен подтип;
- (vii) отговор към проведена неоадювантна терапия;
- (viii) ER/PgR-статус;
- (ix) HER-2-генна аmplифицираност или свръхекспресия на рецептора.

Брой метастатични лимфни възли, заедно с големина и диференциация на тумора, са трите прогностични фактора, формиращи прогностичния индекс *Nottingham* – най-използваният през последните 30 години инструмент при първично операбилен КГ.^{26,27} Почти във всички стадийни и прогнозни класификации водещо място заема аксилярният лимфен статус.

Стадиращата роля на АЛД е обоснована от факта, че хистологичното състояние на лимфните възли е главен независим прогностичен критерий при болни с КГ. Опитите да бъде заменена информацията от аксилярните лимфни възли с тази от други прогностични фактори засега се оказват не толкова успешни. Проучванията върху прогностичната

стойност на различни биологични маркери, като патологична степен на диференциация (G), съдова инвазия, S-фаза, HER-2, катепсин D, Ki-67 и др. показваха, че получената информация може да допълни данните от хистологичния статус на аксиларните лимфни възли, но тя не е еквивалентна. Съществува пълен консенсус по отношение на разбирането, че аксиларният нодален статус е един от най-важните фактори за стадиране на КГ.²⁸⁻³⁰

Отговорът на втория въпрос за мястото, ролята, предимствата и недостатъците на класическата АЛД и СЛД не е толкова еднозначен. В литературата могат да бъдат открити понякога и крайни становища, които недоказвано фаворизират или подценяват значението на съответен вид аксиларна лимфна дисекция, а нерядко и ненужно ги противопоставят. Основно предимство на класическата АЛД е, че тя надеждно идентифицира лимфни метастази и същевременно поддържа локорегионален контрол над болестта. Според *De Witt* регионалните лимфни възли действат като филтър или бариера в локалното разпространение на КГ, а аксиларните метастази означават тенденция за лоша прогноза, но не са определящи. Този възглед беше подкрепен от редица наблюдения върху болни с позитивна аксила, лекувани с радикална мастектомия по *Patey*, а добрата преживяемост след радикално лечение се дължи именно на аксиларна дисекция. Резултатите на *Carter* в проучване за петгодишна преживяемост, обхващащо 24 740 случая с КГ (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), показват обратна връзка между преживяемост и брой на засегнати лимфни възли във всяка група.³¹ В проучване на American College of Surgeons, обхващащо голям брой случаи на пациенти с 10 или повече позитивни лимфни възли, докладвани от *Nemoto et al.*, очакваната преживяемост намалява линейно с повишаване на броя на позитивни възли до намиране на най-много 21 метастатични лимфни възли.³² Резултати

в наше проучване показват, че за 13-годишен период на проследяване броят на метастатични лимфни възли има статистически значимо влияние върху общата преживяемост в стадий II и III.³³ Сходни резултати съобщават и *Michaelson, Silverstein* (2003)³⁰; според тях при размер на тумора от 10-19 mm с два позитивни лимфни възела се открива статистически значима повишена смъртност (6%). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group синтезира констатации от 78 рандомизирани контролирани проучвания, като заключава, че локорегионалният контрол на КГ е свързан с подобряване на преживяемостта.³⁴ Данните от тези изследвания определят АЛД като важен фактор за преживяемост при КГ.

Според противното мнение имунните механизми на организма имат водеща роля за развитие на болестта. Те могат да задържат и елиминират неотстранени аксиларни метастази. През 70-те години на XX век някои проучвания лансираха убеждение, че лечението на регионални лимфни възли нито е вредно, нито е полезно за преживяемостта. Това беше демонстрирано от данни на Cancer Research Campaign, Манчестърското проучване и особено от NSABP-04. Десетгодишните резултати от последното проучване показваха, че отлагането на АЛД до появя на клинично изявени аксиларни метастази не променя негативно преживяемостта. Тези данни формираха становището, че АЛД като терапевтична процедура има ограничено влияние върху преживяемостта. В действителност обаче три-и петгодишни резултати на NSABP-04 установяват подобреие на преживяемостта във връзка с локорегионален контрол, без статистически значима разлика. Последните данни от мета-анализ на четири проучвания установяват 4.7% по-висока преживяемост в група с АЛД ($p < 0.01$). Освен това, около 25-30% от преживели 20 години след РМ са имали позитивни лимфни възли. Всичко това доказва ползата от терапевтична АЛД.

Ако се направи обобщение на данните от тези проучвания, те не потвърждават хипотезата, че хирургичното лечение потиска имунната защита, нито възгледа, че АЛД е съществена част от лечението на КГ. Възможна е обаче и друга интерпретация на получените данни: вместо допускане, че цялата популация е идентична по своите имунни механизми и туморна биология, може да се допусне, че са налице разлики в това отношение. При някои болни лечението на аксиларните лимфни възли чрез хирургична дисекция или лъчелечение ще подобрява преживяемостта, премахвайки местата за метастатично разпространение, докато при други ще потисне имунните сили на организма, които биха спрели развитието на метастатичен процес. Ако пропорциите на тези две групи пациенти са приблизително еднакви, би било възможно подобряване на преживяемостта чрез идентифициране на болните, подходящи за регионално лечение.

Понастоящем, въпреки различните становища за полза от АЛД за преживяемостта, тя остава един значим ефективен етап от лечението на КГ. Лечебният характер на дисекцията е обоснован от обстоятелството, че аксиларните лимфни възли са главен регионален колектор, в който се дренира лимфата от всички зони на гърдата. Приблизително 40-50% от болните с КГ имат метастатични лимфни възли. Аксиларни метастази се откриват и в 12-37% от карциномите с размер под 1 см; честотата на метастатична инвазия в аксила не намалява и при минимални инвазивни карциноми с размери под 0.5 mm. Само една малка група с микроинвазивни тумори и тези с чист тубуларен карцином имат честота на метастази в аксила под 5%. Тези данни показват, че за преобладаващата част от болни с КГ необходимостта от терапевтична АЛД, както и ползата от нея, са неоспорими.

Известен е ходът на болестта при една нелекувана аксила. Описаните единични случаи на спонтанна регресия на аксиларни метастази след ТМ не са правило; те трябва да се оценяват като резултат от активизиране на защитни механизми след отстраняване на тумора, което променя отношенията организъм/тумор в благоприятна посока. Логичното продължение на това съждение е, че радикалното отстраняване на тумора увеличава активността на имунната защита. Следователно, дори да приемем, че АЛД не повлиява преживяемостта, а имунните механизми са водещи в развитието на болестта, то тя е необходима, за да се стимулират защитните сили.

Може да се предполага, че дисекцията има терапевтичен характер и при болни с микрометастази в аксиларни лимфни възли и туморни емболи в аксиларни лимфни пътища. По-нови проучвания промениха възгледа, според който микрометастазите нямат значение за хода на болестта, поради неспособност да нарастват и да се трансформират в метастази. Те доказаха снижаване на преживяемостта на болни с микрометастази в сравнение с тези, които имат негативна аксила. На фона на съществуващите противоречия този факт придоби особена значимост, тъй като показа, че и при начален стадий АЛД обслужва реални терапевтични цели.

Освен лечебна, АЛД има и профилактична стойност срещу поява на регионални рецидиви. Известно е, че те възникват в около 15% от болните с клинично негативни лимфни възли. Рецидиви в лимфни възли са голям терапевтичен проблем; за разлика от локалните рецидиви, те са асоциирани с висока честота на далечни метастази, което определя изключително тежката им прогноза. Поради това, рецидивите в лимфни възли се възпринимат като сигурен белег за последваща дисеминация. От друга страна, голям брой изследвания

показват, че ограничаване в обема на АЛД е етиологичен фактор за поява на регионални рецидиви. Следователно високата честота на аксиларни метастази, включително и при тумори Т1, крайно тежката прогноза на регионални рецидиви и етиологичната роля на обема на дисекция оправдава прилагането на АЛД, дори само като профилактична процедура. Тези фактори обясняват по-агресивното поведение към регионалните лимфни възли в противовес на все по-лимитираните подходи към първичния тумор.

Предимства и недостатъци на аксиларна лимфна дисекция. Основно предимство на класическата АЛД е нейната доказана прецизна стадираща и прогностична роля, което е рационална основа за определяне на адюванто лечение. Донякъде относително и дискутабилно остава значението й по отношение на превенцията на аксиларни рецидиви и лечебния ефект за част от болните с КГ.

Основни недостатъци на класическата АЛД са постоперативни ранни (ерitem на кожа, серома, инфекция на рана, непреднамерено увреждане на съдови и нервни структури) и късни усложнения (следоперативна болка, ограничения на движения в рамо, парестезии, изтръпване на горна част на ръка и лимфедем). Според проучване на *Giuliano* (2011) приблизително 31% от болните имат скованост и изтръпване на ръка и 10% развиват синдром на карпалния тунел. При жени, които са имали операция на гърда преди АЛД, вероятността за рецидивиращо инфициране на рани, стягане и тежест в ръка и прогресиране на лимфедема е значителна.³⁵

Сентинелна аксиларна лимфна дисекция

Оперативна техника при сентинелна аксиларна лимфна дисекция.

Радиофармацевтиктът (радионуклид ^{99}mTc с кит *Nanocoll*) се инжектира 18-24 часа преди операция перитуморно или субареоларно, с общ активност 40-50 МВц. Извършва се сканиране със SPECT-CT за картографиране и идентификация на СЛВ. Проекционното им място може да се маркира върху кожата. Непосредствено преди операция се инжектира багрило (*Patent blue*). Няма единно приети стандарти за технически детайли при изпълнение на метода – време на маркиране, количество и място на инжектиране.^{19, 20} Предоперативно с гама сонда се локализира проекционното място на СЛВ. Разрезът се съобразява с местоположението на СЛВ, като може да бъде продължение на извършваната квадрантектомия или отделен в аксила, според локализацията на тумора. След експлорация на аксилата СЛВ се идентифицират по оцветяването им с багрило и по уловения от гама-сондата радиоактивен сигнал, като най-често се откриват на ниво I. Следва хирургично отстраняване на СЛВ (най-често 1 до 3), след което се измерва радиоактивността им извън оперативното поле. С гама-сонда се проверява повторно за неотстранени радиоактивни лимфни възли в аксила. Отстранените СЛВ се изпращат за хистологична верификация по установените стандарти.^{21, 22}

Дискусационни проблеми на сентинелна аксиларна лимфна дисекция (САЛД). Понастоящем САЛД е приета като стандартен начин за аксиларна оценка на лимфен статус във всички по-големи центрове за КГ. В проучване на над 490 000 жени с ранен КГ от National Cancer Database използването на САЛД в САЩ се е увеличило с 27-66% между 1998 г. и 2005 г.³⁶ Подобни тенденции са съобщени от Канада и Обединеното кралство.^{37, 38}

САЛД е одобрена като алтернатива на АЛД за диагностика на аксиларни метастази при пациенти с клинично негативна акси-

ла при ранен КГ в препоръките на American Society of Clinical Oncology (ASCO)³⁹, International Expert Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer⁴⁰ и други.^{41,42} Въпреки разнообразието в критериите за подбор и техника, със САЛД е постигнато идентифициране в около 96% от случаите и прогнозиране на състояние на останалите аксилярни лимфни възли при ≥ 95% в повечето серии.⁴³ Първоначално докладваните 5-10% фалшивонегативни резултати (чувствителност 90-95%) непрекъснато намаляват.⁴⁴

В проучване на NSABP B-32 с 5611 пациенти с клинично негативни аксилярни лимфни възли лимфното картографиране е успешно в 97%, а фалшивоотрицателни резултати се регистрират в 9.8%.⁴⁵⁻⁴⁷

Не са установени значими различия в постигнатите нива на регионален контрол, обща преживяемост и време без болест между групи с АЛД и САЛД при средно проследяване от осем години.^{48,49} Подобни резултати са съобщени от проучване KiSS (German Clinical Interdisciplinary Sentinel Study).⁵⁰

Предимства и недостатъци на сънтинелна лимфна дисекция. Основно предимство на САЛД е миниинвазивност на подхода, съчетан с доказано висока стадираща и прогностична достоверност при болни с КГ с хистологично негативен аксилярен статус или наличие само на микрометастази. По-малката агресивност на САЛД като хирургичен подход превръща недостатъците на АЛД в нейни предимства със значително намаляване на постоперативни усложнения.

Сравнително проучване между АЛД и САЛД на American College of Surgeons Oncology Group Z0011 не открива статистически достоверни разлики по отношение на петгодишната обща преживяемост (91.8% срещу 92.5%), времето без болест (82.2% срещу 83.9%) и времето без локален рецидив (95.7% срещу 96.7%).⁵¹

Основни недостатъци на САЛД са лимитирана възможност за приложение при строго индицирана група от болни, възможни алергични реакции към прилагани багрилни и радионуклидни препарати, недостатъчна сигурност на резултатите при извършване от недостатъчно подгответ и квалифициран екип.

Накратко: САЛД е миниинвазивен хирургичен подход с висока степен на достоверност за стадиране на КГ при строго определена група болни.⁵³ Наличието на хистологично доказани метастази в сънтинелни лимфни възли или липса на идентификация на такива изисква извършване на АЛД, която остава стандарт на поведение при аксилярно лимфно стадиране и лечение на пациенти с КГ.

Заключение

Сегашната практика на рутинна аксилярна дисекция има четири цели: осигурява локорегионален контрол, подобрява преживяемостта, доставя важна информация за последващата следоперативна терапия и спомага за дефиниране на прогноза. Предвид значителната болестност на аксилярните възли, този подход е агресивен, но има и мањи проблеми, които трябва да бъдат разрешени, преди да се стандартизира най-добрата техника. Това би се случило, когато големи проспективни проучвания с дългосрочно проследяване докажат, че лимфното картиране на аксила е определящо при КГ. Около 60% от пациентите биха могли да бъдат пощадени от АЛД, ако се докаже, че не се нуждаят от нея поради липса на метастази, без, разбира се, да се компрометира локорегионалният контрол и прогностичната информация. Това би означавало значително снижение на следоперативната болестност и медицински разходи. Търсенето на модерни технологии осигурява по-точна прогностична информация въз основа на първични ту-

морни характеристики. Прилагането на тези технологии спрямо сентинелни лимфни възли може да направи в бъдеще аксилярната хирургия още по-значима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rayter Z. History of breast cancer therapy. Bristol Royal Infirmary, Bristol, UK, 2003
2. Margotta R. The Story of Medicine, New York: Golden Press. 1968
3. Mattingly DS, Potter DJ. Life, death, and entertainment in the Roman Empire. (1999). University of Michigan Press. p.63. ISBN 0-472-08568-9
4. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc London* 1867; 1: 244-280
5. Gross SW. Practical Treatise on Tumors of the Mammary Gland. New York: Appleton & Co, 1880, p. 225
6. Halsted WS. Operations for carcinoma of the breast. *J Hopkins Hosp Rep* 1890-1; 2: 277-280.
7. Halsted WS. I. The Results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20 (5): 497-555
8. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: A personal perspective. *Cancer Res* 1992; 52: 2371-2383
9. Halsted WS. A clinical et histological study of certain adenocarcinoma of the breast. *Ann Surg* 1898; 28: 557-576
10. Andreassen M, et al. Extended exeresis of the regional lymph nodes at operation for carcinoma of the breast and the result of a 5-year follow-up of the first 98 cases with removal of the axillary as well as the supraclavicular glands. *Acta Chir Scand* 1954; 107 (2-3): 206-213
11. Wangensteen OH, et al. The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg Clin North Am* 1956; 36: 1051-1063
12. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph node chain. *Cancer* 1952; 5: 992
13. Veronesi U, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Longterm results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A (10): 1574-1579
14. Veronesi U, 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): 1227-1232
15. Giuliano AE, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
16. Гаврилов И. Радикални операции при рак на млечната жлеза – съвременен стандарт. Онкологична хирургия - Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, Медарт, 2009
17. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 2013)
18. Делийски Т., Д. Дамянов, Г. Байчев, Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза – Национален консенсус, УМБАЛ – Плевен ЕАД, 2005, стр. 112
19. Онкологична хирургия. Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, Медарт, 2009
20. Clarke D, et al. The learning curve in sentinel node biopsy: The ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 11 (3): 211-215
21. Cox CE, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-653
22. Harlow SP, Weaver DL. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: Indications and outcomes. Apr 10, 2013
23. Herdert-Croteau N, et al. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer* 1999; 85 (5): 1104-1113
24. Singletary SE, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer 2002 by American Society of Clinical Oncology
25. American Joint Committee on Cancer, TNM classification help. Manual for cancer staging, 2009
26. Fitzgibbons PL, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (7): 966-978
27. Galea M, et al. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 1992; 22 (3): 207-219
28. Haybittle JL, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982; 45(3):361-366
29. Vidaurre T, et al. Prognostic value of the ratio of positive axillary lymph node after neoadjuvant chemotherapy in Peruvian patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (15): e11521

30. Chen LL, et al. The impact of primary tumor size, lymph node status, and other prognostic factors on the risk of cancer death. *Cancer* 2009; 115 (21): 5071-5083
31. Michaelson JS, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98 (10): 2133-2143
32. Carter C, et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187
33. Nemoto T, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-2924
34. Седлоев Т. и съавт. Прогностично значение на аксилярния нодален статус при болни с карцином на гърдата във втори и трети стадий на заболяването след комплексно лечение – неоадювантна химиотерапия, хирургично лечение и адjuвантна терапия. Тематичен сборник „Рак на млечната жлеза – онкопластичен подход”, СУБ Медарт, 2012, стр. 70-80
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339 (8785): 71-85
36. Giuliano AE. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial FREE. *JAMA* 2011; 305 (6): 569-575
37. Ivens D, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66 (1) :136-138
38. Lucci A, et al. American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3657-3663
39. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7703-7720
40. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (6): 453-458
41. Abrams JS. Adjuvant therapy for breast cancer – results from the USA consensus conference. *Breast Cancer* 2001; 8 (4): 298-304
42. Goldhirsch A, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (21): 1601-1608
43. Sørlie T, et al. Gene-expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (19): 10869-10874
44. van de Vijver MJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (25): 1999-2009
45. Albain KS, et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (1): 55-65
46. Fleissig A, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life: results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95 (3): 279-293
47. Veronesi U, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 546-553
48. Giuliano AE, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252 (3): 426-433
49. Veronesi U, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16 (3): 383-388
50. Martelli G, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005; 242 (1): 1-9
51. Rudenstam CM, et al. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 337-344
52. Krag DN, et al. NSABP-32: Phase III, Randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: A Description of the Trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (3): 208-210
53. Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control* 2012; 19 (4): 267-276
54. Oliveira M, et al. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Ann Oncol* 2013; 24: 1163-1170