

Kirurgija pazduhe

Andraž Perhavec

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška
cesta 2, 1000 Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

V zadnjem desetletju je kirurgija pazdušnih bezgavk pri raku dojk doživela številne spremembe. Spremenilo se je prepričanje, da vsakršen zasevek v pazdušnih bezgavkah opravičuje disekcijo pazdušnih bezgavk. Po objavi rezultatov raziskav ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01 in AMAROS se je delež bolnic z disekcijo pazdušnih bezgavk močno zmanjšal. Raziskava ACOSOG Z0011 je dokazala, da lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo pri bolnicah z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama, če so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojk in obsevano celotno dojko. Raziskava IBCSG 23-01 je pokazala, da lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo pri bolnicah z izoliranimi tumorskimi celicami ali mikrozasavki v varovalni bezgavki, medtem ko je raziskava AMAROS pokazala, da obsevanje pazduhe zagotavlja enak področni nadzor bolezni kot disekcija pazdušnih bezgavk pri bolnicah z zasevki v varovalni bezgavki.

V zadnjih letih se je prizadevanje za deeskalacijo kirurškega zdravljenja preusmerilo na bolnice, ki so pričele zdravljenje z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem. Znano je, da lahko pri bolnicah brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah varno opravimo biopsijo varovalne bezgavke. Znano pa je tudi, da pri eni do dveh tretjinah bolnic, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah, pričakujemo kompletni patološki odgovor. Zato se je biopsija varovalne bezgavke z odstranitvijo vsaj treh varovalnih bezgavk v zadnjih letih uveljavila tudi pri teh bolnicah. Z namenom zmanjšanja stopnje lažno negativnih varovalnih bezgavk so se uveljavile še druge minimalno invazivne metode odstranitve pazdušnih bezgavk pri teh bolnicah, ki jih pod skupnim

imenom imenujemo ciljana aksilarna disekcija. Pri tej metodi odstranimo tako varovalno bezgavko kot tudi označene, dokazano pozitivne bezgavke. Standardno zdravljenje pri bolnicah z ostankom bolezni v varovalni bezgavki ali označeni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju je še vedno disekcija pazdušnih bezgavk.

Preteklost

Disekcija pazdušnih bezgavk je bila več desetletij zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojke. Kot sestavni del radikalne mastektomije jo je opisal že Halsted pred več kot stoletjem. Pri disekciji pazdušnih bezgavk odstranimo prva dva ali vse tri nivoje pazdušnega maščevja. S posegom pridobimo odličen področni nadzor bolezni in prognostično informacijo o bolezni. Ker ima disekcija pazdušnih bezgavk številne neželene posledice (limfedem, omejena gibljivost rame, hipo- in parestezije, večja dovzetnost roke za okužbe in kronične bolečine), jo danes opravljamo vse redkeje. V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja se je kot alternativa začela uveljavljati biopsija varovalne (prve, sentinel) bezgavke, ki je pomenila velik korak k minimalnemu kirurškemu zdravljenju. Tehnika temelji na predpostavki, da prva bezgavka, v katero priteče limfa iz področja tumorja, dovolj natančno napove navzočnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Varovalno bezgavko identificiramo z uporabo radioaktivnega izotopa in modrila. V bližino tumorja nekaj ur pred operacijo vbrizgamo radioizotop ^{99}Tc , vezan na nanokoloid, ki po limfnih vodih potuje do varovalne bezgavke in se v njej nakopiči. Tik pred operacijo lahko kirurg vbrizga še modrilo. Radioaktivne bezgavke med operacijo kirurg poišče s sondo, pozoren pa je tudi na modro obarvane bezgavke.

Bolnicam, ki nimajo zasevkov v varovalni bezgavki, lahko varno prihranimo disekcijo pazdušnih bezgavk. Ob uvedbi biopsije varovalne bezgavke so vsem bolnicam z zasevkom v varovalni bezgavki opravili disekcijo pazdušnih bezgavk, saj je verjetnost za zasevke v nevarovalnih bezgavkah ob prizadeti varovalne bezgavke okrog 30 % in je odvisna od številnih dejavnikov (velikost zasevka v varovalni bezgavki, število prizadetih varovalnih bezgavk, širjenje

zasevka v okolno maščevje, velikost primarnega tumorja, navzočnost limfovaskularne invazije itd.). Številne raziskave so pokazale, da lahko pri izbranih bolnicah s prizadeto varovalne bezgavko disekcijo pazdušnih bezgavk varno opustimo.

Sedanjest

Pričetek zdravljenja s kirurgijo

V zadnjem desetletju ali dveh se je spremenilo prepričanje, da vsakršen zasevek v varovalni bezgavki opravičuje disekcijo pazdušnih bezgavk. Več randomiziranih multicentričnih raziskav je dokazalo, da lahko disekcijo pazdušnih bezgavk varno opustimo pri izbranih bolnicah s prizadeto varovalno bezgavko. V raziskavi IBCSG 23-01 so randomizirali bolnice s tumorji T1 in T2 z mikrozasevki v varovalni bezgavki v skupini z disekcijo pazdušnih bezgavk in brez nje. Rezultati po desetih letih spremljanja niso pokazali razlik v področnem nadzoru bolezni in preživetju brez ponovitve bolezni. Raziskava ACOSOG (angl. *The American College of Surgeons Oncology Group*) Z0011 je randomizirala bolnice z ohranitveno operacijo in načrtovanim obsevanjem celotne dojke zaradi tumorja T1 ali T2 z do dvema pozitivnima varovalnima bezgavkama v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in brez nje. Raziskava ni pokazala razlik v področnem nadzoru bolezni in preživetju brez ponovitve bolezni po desetih letih spremljanja. Raziskava AMAROS je randomizirala bolnice s tumorji T1 in T2 in zasevkom (vključene bolnice z izoliranimi tumorskimi celicami (ITC), mikro- in makrozasevki) v varovalni bezgavki v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in skupino z obsevanjem pazduhe. Po desetih letih spremljanja niso ugotovili razlik v področnem nadzoru bolezni in preživetju brez ponovitve bolezni. Delež bolnic z limfedemom je bil nižji v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z obsevanjem pazduhe.

Na podlagi teh raziskav danes ne opravimo disekcije pazdušnih bezgavk pri bolnicah z izoliranimi tumorskimi celicami ali mikrozasevki v varovalni bezgavki ne glede na tip operacije na dojki. Disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo tudi pri bolnicah z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama

(makrozasevki) brez širokega preraščanja kapsule bezgavke, ki so imele ohranitveno operacijo na dojki in obsevanje celotne dojke. Pri bolnicah z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama in opravljeno mastektomijo lahko namesto disekcije pazdušnih bezgavk ponudimo obsevanje pazduhe. Nedavne raziskave (RxPONDER, MonarchE), ki so preučevale učinkovitost dopolnilnega tarčnega zdravljenja z zaviralci PARP in CDK4/6, so imele enega izmed vključitvenih kriterijev tudi vsaj štiri prizadete pazdušne bezgavke. Poraja se vprašanje, ali je smiselna disekcija pazdušnih bezgavk z namenom odkriti več pozitivnih bezgavk in s tem izpolniti vključitvene kriterije za zdravljenje z novimi tarčnimi zdravili. Verjetnost, da ima bolnica s pozitivno varovalno bezgavko vsaj štiri pozitivne pazdušne bezgavke, je 8-14 %. Glede na relativno majhno verjetnost štirih ali več pozitivnih pazdušnih bezgavk in glede na veliko obolevnost po disekciji pazdušnih bezgavk se rutinska disekcija pazdušnih bezgavk s tem namenom ne priporoča oziroma je dopustna le pri skrbno izbranih bolnicah po sklepu multidisciplinarnega konzilija.

Pričetek zdravljenja z NST

Pri bolnicah, pri katerih pred pričetkom neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja nismo dokazali zasevkov v pazdušnih bezgavkah, opravimo biopsijo varovalne bezgavke. Številne raziskave so namreč pokazale, da je stopnja identifikacije varovalne bezgavke okrog 95 % in stopnja lažno negativnih varovalnih bezgavk 5–6 %, kar je primerljivo kot pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z operacijo.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje je omogočilo manjši kirurški poseg v pazduhi tudi pri bolnicah, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah. Znano je namreč, da pride pri eni do dveh tretjinah bolnic, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah, do popolnega patološkega odgovora bolezni v pazduhi. V tem primeru opravimo prilagojeno biopsijo varovalne bezgavke, tako da za označitev varovalne bezgavke uporabimo dvojno metodo (radioizotop in modriilo) in odstranimo vsaj tri varovalne bezgavke. Ugotovljeno je, da je stopnja lažno negativnih varovalnih bezgavk v tem primeru manj kot 10 %, kar je podobno kot pri

bolnicah, pri katerih smo zdravljenje začeli z operacijo in ne z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem. Z namenom dodatnega izboljšanja stopnje lažno negativnih primerov so se uveljavile še druge minimalno invazivne tehnike odstranitve pazdušnih bezgavk pri teh bolnicah, ki jih pod skupnim imenom imenujemo t. i. ciljana pazdušna disekcija (angl. *targeted axillary dissection*, TAD). Pri tej metodi odstranimo tako varovalno bezgavko kot tudi označene, dokazano pozitivne bezgavke. Poznamo različne metode označitve dokazano pozitivnih bezgavk. V eno skupino sodijo s sponkami (angl. *clips*) ali s t. i. semeni označene bezgavke, v drugo skupino pa s pigmentom označene bezgavke. V obeh primerih dokazano pozitivno bezgavko označimo pred pričetkom neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja in jo odstranimo med operacijo skupaj z varovalno bezgavko. Tako biopsija treh varovalnih bezgavk kot ciljana pazdušna disekcija nam omogočata ohranitev pazdušnih bezgavk pri približno 40 % bolnicah, ki bi jim morali opraviti disekcijo pazdušnih bezgavk, če ne bi prejemale neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja. Standardno zdravljenje pri bolnicah z ostankom bolezni v varovalni bezgavki ali označeni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju je disekcija pazdušnih bezgavk.

Prihodnost

Pričetek zdravljenja s kirurgijo

V raziskavo ACOSOG Z0011 so bile vključene le bolnice, ki so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojke in nato obsevano celotno dojko. Odločitvi za takšne vključitvene kriterije je botrovalo dejstvo, da je po ohranitveni operaciji potrebno še obsevanje dojke, pri katerem pa zaradi tangencialnega vpada žarkov hkrati obsevamo tudi spodnji del pazduhe. Bolnice z mastektomijo, pri katerih obsevanje ni vedno potrebno, niso bile vključene v raziskavo. Zato ni jasno, ali lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo tudi pri bolnicah po mastektomiji, če sta prizadeti do dve varovalni bezgavki. Odgovor na to vprašanje bosta dali raziskavi SENOMAC (angl. *Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: Omission of Axillary Clearance After Macrometastases*) in POSNOC (angl. *POsitive Sentinel NODe: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance*

or axillary radiotherapy). Raziskava SENOMAC randomizira bolnice z do dvema pozitivnima varovalnima bezgavkama v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in brez nje; za vključitev so primerne tako bolnice z ohranitveno operacijo na dojki kot mastektomijo. Raziskava POSNOC pa randomizira bolnice z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk ali obsevanjem pazduhe in skupino brez nadaljnjega zdravljenja pazduhe; tudi v to raziskavo so vključene tako bolnice z ohranitveno operacijo kot mastektomijo. Pričakujemo lahko, da bomo na podlagi rezultatov omenjenih raziskav, ki jih pričakujemo čez nekaj let, lahko nadalje zmanjšali delež bolnic z disekcijo pazdušnih bezgavk.

Zaradi čedalje manjših deležev ponovitev bolezni v pazduhi, kljub čedalje manj agresivnemu kirurškemu zdravljenju pazduhe, se je začelo pojavljati vprašanje, ali lahko varno opustimo kakršenkoli poseg v pazduhi (tudi biopsijo varovalne bezgavke) pri izbranih bolnicah. Obetavni so rezultati nedavne randomizirane raziskave SOUND (angl. *Sentinel node vs observation after axillary ultrasound*). Raziskava je randomizirala bolnice z enostranskim rakom dojk velikosti do dva cm brez kliničnih in ultrazvočnih znakov prizadetosti pazdušnih bezgavk, za katere je bila predvidena ohranitvena operacija dojke in pooperativno obsevanje, v skupino z biopsijo varovalne bezgavke in brez nje. Rezultati so pokazali enako 5-letno preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni in enak delež izoliranih ponovitev v pazduhi v obeh skupinah. Pričakujemo lahko, da bo na podlagi rezultatov te raziskave opustitev biopsije varovalne bezgavke pri skrbno izbranih bolnicah kmalu vključena v mednarodne smernice.

Pri bolnicah z dokazanimi zasevki v pazdušnih bezgavkah, pri katerih pričnemo zdravljenje s kirurgijo, je standardno zdravljenje disekcija pazdušnih bezgavk že od samih začetkov kirurškega zdravljenja raka dojk. V bodoče si lahko nadejamo manjšega obsega kirurškega zdravljenja v pazduhi in s tem manjše obolevnosti tudi pri teh bolnicah. Oblikovala se je namreč metoda t. i. prilagojene kirurgije pazduhe (angl. *Tailored Axillary Surgery, TAS*), pri kateri odstranimo bezgavko, ki je verificirano pozitivna in označena s klipom, varovalne bezgavke in tipne, klinično sumljive bezgavke. Klinično pozitivna pazduha tako postane klinično negativna. Raziskava TAXIS (angl.

Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer) randomizira bolnice, pri katerih smo napravili prilagojeno kirurgije pazduhe, v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in obsevanjem ter skupino s samo obsevanjem in tako skuša ugotoviti varnost metode. Načrtovano je, da bo vključevanje bolnic potekalo do leta 2025, prve rezultate pa pričakujemo leta 2029.

Pričetek zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem

Standardno zdravljenje bolnic s kakršnikoli zasevkom v varovalni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju je disekcija pazdušnih bezgavk. Biologija zasevka v varovalni bezgavki po zdravljenju z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem je namreč drugačna kot pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z operacijo, saj je takšen zasevek odporen na že prejeta zdravljenja. Pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z operacijo in imajo majhno tumorsko breme v varovalni bezgavki (mikrozasevki ali izolirane tumorske celice - ITC), je verjetnost za zasevke v preostalih bezgavkah 10–20 %. Kot rečeno, lahko pri teh bolnicah disekcijo pazdušnih bezgavk varno opustimo. Drugače je pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem in imajo pozitivno varovalno bezgavko, saj verjetnost dodatno pozitivnih (nevarovalnih) bezgavk pri teh bolnicah presega 50 % in ni odvisna od velikosti zasevkov v varovalni bezgavki. Kmalu bodo na voljo rezultati retrospektivne multicentrične raziskave ICARO. Namen te raziskave je ugotoviti rezidualno bolezen v nevarovalnih bezgavkah pri bolnicah z izoliranimi tumorskimi celicami v varovalni bezgavki ali s klipom označeni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju in ugotoviti področni nadzor boleznih glede na nadaljnje področno zdravljenje (disekcija pazdušnih bezgavk, obsevanje ali nič). Potekajo so še druge raziskave, s katerimi skušamo ugotoviti, ali lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo tudi pri izbrani populaciji bolnic s pozitivno varovalno bezgavko po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju.

Literatura

1. Thompson LJ, Wright GP. Contemporary approaches to the axilla in breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2023;225(2):583-7.
2. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA oncol*. In press 2023.
3. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi G, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-93.
4. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauve N, Straver ME, van de Velde CJH, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2159-65.
5. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(10):918-26.