

## НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОТЕРАПІЯ І БІОПСІЯ СТОРОЖОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

*Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович*

*Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

**Резюме.** Проведений аналіз свідчить про доцільність проведення сторожової лімфаденектомії після неoad'ювантної терапії. Сторожова біопсія особливо показана, коли неoad'ювантна хіміотерапія супроводжується високим ступенем регресії пухлини (бажано повною) або пухлина після неoad'ювантної хіміотерапії стає меншою (3 см) в діаметрі і хірург планує виконання органозберігального втручання.

**Ключові слова:** рак, грудна залоза, неoad'ювантна хіміотерапія, біопсія сторожового вузла.

В останні роки відбулися суттєві зміни в хірургічному лікуванні місцево-поширеного раку грудної залози, пов'язані з впровадженням у практику онкомамології неoad'ювантної (доопераційної) хіміотерапії (НХТ) [1-2]. Рандомізовані дослідження показали, що НХТ не сприяє продовженню життя оперованих жінок, а подовжує тривалість безрецидивного періоду [3-6]. Перевагою НХТ є можливість виконання орга-

нозберігальних оперативних втручань [7]. При застосуванні сучасних схем НХТ з використанням таксанів, трастузумабу число повних анатомічних регресій після проведеного цитостатичного лікування зросло до 30-50 % [8-10]. Принагідно відзначимо, що в Україні число органозберігальних операцій при проведенні НХТ невелике, а деякі центри взагалі заперечують їх доцільність.

Приблизно 10 років тому при хірургічному лікуванні пухлин грудної залози (ГЗ) на ранніх стадіях почали застосовувати біопсію сторожових пахвових лімфатичних вузлів [11-12]. Поштовхом до розвитку біопсії сторожових лімфатичних вузлів були дані про те, що приблизно у 50 % хворих з I та II стадіями раку ГЗ метастази в пахвові колектори лімфовідтоку не виявлялися [13]. Отже, лімфаденектомія у половини хворих не виправдана. Слід відмітити і те, що лімфаденектомія у 20 % хворих ускладнюється набряком рук, парестезіями та іншими несприятливими симптомами.

Під час операції при сторожовій біопсії хірург видаляє перший вузол, в який дрениється лімфа з ГЗ в пахвову ямку і проводить гістологічне дослідження вузла на наявність уражень злоякісними клітинами. Якщо вузол не уражений, ймовірність уражень інших вузлів пахвової ямки невелика і лімфаденектомію можна не проводити [14-15].

Несправжньо негативні результати сторожової біопсії при ранніх раках ГЗ трапляються в 6-8 % випадків [13]. Цінність сторожової лімфаденектомії (СЛА) підтверджена в багатьох дослідженнях [14-18], хоча є й інші погляди [19-21]. Майже всі з опитаних 128 мамологів-хірургів штату Онтаріо (Канада) повідомили, що вони воліють виконувати при місцевопоширених формах раку ГЗ класичні лімфаденектомії.

До цього часу дискутуються питання щодо техніки біопсії сторожових лімфовузлів, методи їх ідентифікації – фарбами чи радіоактивними речовинами. Висловлюються думки, що доцільніше вводити фарбу в підшкірну клітковину ГЗ, а не перитуморально.

Безумовно, що проблема СЛА не могла не торкнутися хірургів, які проводять до операції хворим НХТ [4, 22-24]. В роботах визначається частота верифікацій сторожових лімфовузлів, частота їх позитивних і негативних уражень. СЛА, як правило, супроводжувалася наступним класичним видаленням регіонарного пахвового лімфатичного колектора (переважно вузлів I-II порядків). В результаті виявлялася можливість дати відповідь на головне запитання – яка частота справжньо негативних (хибних) даних, тобто, коли сторожовий вузол не уражений, а метастази в інших вузлах пахвової ямки є. Ці дані підсумовані нами у вигляді таблиці.

Наведені у таблиці дані цікаві з кількох обставин. По-перше, вони свідчать про дуже високий ступінь ідентифікації сторожових лімфовузлів (у межах 90 %). Хірург повинен бути свідомий того, що не у всіх хворих поставлена перед ним мета (ідентифікувати сторожові лімфовузли) буде досягнута. Другий показник більш тривожний – він свідчить про високий відсоток несправжньо негативних вузлів. Це – ситуації, коли хірург свідомо не видаляє уражені пухлиною лімфовузли. Він коливається від 0 до 22 %, хоча в більшості випадків не перевищує 10 %.

Яку небезпеку становлять залишені після операції лімфовузли з раковими пухлинами? Безумовно ріст пухлини в них може тривати. Але більшість хворих після НХТ продовжує ад'ювантну хіміотерапію. При появі збільшених вузлів їх можна видалити. В результаті проведеного метаналізу 21 роботи з НХТ і наступної сторожової біопсії рівень ідентифікації вузлів коливався від 72 % до 100 %, в середньому 90 % [25]. Чутливість сторожової біопсії становила від 67 % до 100 % (в середньому 88 %).

У більшості досліджень хірурги застосовували подвійне контрастування сторожових лімфовузлів – введення радіоактивного колоїду Tc99 та різних фарб субареоларно, підшкірно, рідше перитуморально. Кількість видалених сторожових вузлів коливалася в різних дослідженнях від 1,2 до 2,9.

При виявленні метастазів у сторожові лімфатичні вузли ураження наступних груп вузлів спостерігали від 42 % до 66 % [1, 5, 26, 27], що є важливим з практичної точки зору. При виявленні позитивних сторожових лімфовузлів послідує класична лімфаденектомія повинна бути проведена на I-III рівнях.

Слід підкреслити ще одну особливість аналізу опублікованих робіт. СЛА проводилася хірургами після НХТ не тільки при III, але й при II стадіях раку. Можливо це і пояснює деякий "різномір" в наведених даних.

Цікавими є дані щодо СЛА при повній і частковій регресії пухлин після НХТ. При повній регресії пухлин ідентифікація сторожового вузла була можливою у 94 % і 95,2 %, позитивні вузли були виявлені у 40-84,2 % хворих. При частковій регресії позитивні вузли виявлялися у 33-84,6 % [27-28]. Окрім хірургів воліють проводити СЛА до початку НХТ [29], в чому теж є своя логіка.

**Таблиця**

**Результати сторожової лімфаденектомії після неoad'ювантної хіміотерапії**

Автори	Рік	Кількість хворих	Ідентифікація сторожового вузла, %	Несправжньо негативні вузли, %	Позитивні вузли, %	Ступінь прогнозу сторожової лімфа денектомії, %
Fernandez et al.	2001	40	36-40	22	-	78
Julian et al.	2001	31	93,5	-	38	-
Julian et al.	2002	34	9-12	-	-	-
Miller et al.	2002	35	86	4-35	-	-
Brody et al.	2002	14	93	0	77	-
Piato et al.	2003	42	97,6	-	-	93
Schwartz et al.	2003	21	100	9	-	95
Reitsamer et al.	2003	30	86,7	6,7	-	-
Lang et al.	2004	53	94	4	-	96
Kang et al.	2004	80	76,3	7,3	-	96,2
Patel et al.	2004	116	95	0	-	-
Schimazu et al.	2004	47	94	12	-	-
Khan et al.	2005	91	97	4,5	-	-
Kinoshita et al.	2006	77	93,5	11,1	-	95,8
Tanaka et al.	2006	70	90	5	44,2	-
Peley et al.	2006	17	59	0	80	-
Le Boudec et al.	2006	74	92	14	44	-

Якщо лімфатичні вузли до початку терапії неуразені, то не слід очікувати їх ураження після НХТ, тому після проведення цитостатичного лікування можна застосувати втручання тільки на ГЗ (в тому числі органозберігальне).

M.S.Sabel et al. [24] провели сторожову біопсію до початку НХТ при клінічно незбільшених вузлах. У 48 % хворих вузли були негативні і після закінчення хіміотерапії при проведенні операції на ГЗ лімфаденектомія їм не проводилася. Цікаво, що й у хворих з позитивними вузлами після проведення хіміотерапії у 40 % пацієнтів метастази зникли. Значення такої біопсії перед проведенням хіміотерапії підкреслюється й іншими вченими [30].

F.Narducci et al. [17] детально описують методику доцитостатичної сторожової біопсії.

Її обов'язково проводити після введення радіоактивного ізотопу перитуморально. Над пухлиною вводять у шкіру 2 мл ксилокаїну і 2 мл фарби. Далі вводять 2 мл ксилокаїну в гарячу радіоактивну точку і 16 мл по ходу розрізу тканин. Сторожові вузли були виявлені дослідниками у 100 % хворих.

Цікава робота про співвідношення між клінічно виявленими метастазами в лімфатичні вузли з тими, що виявлені при сторожовій біопсії [31]. У 36 хворих до проведення СЛА вузли не визначалися. Біопсія сторожового вузла була ефективною в цій групі у 80,6 %. У 7 хворих сторожову лімфаденектомію провести не вдалося. У 6 із цих 7 хворих до операції визначалися збільшені

лімфовузли, які оцінювались як уражені раковим процесом. У всіх 6 хворих метастази були підтверджені при наступній класичній лімфаденектомії (85,7 %). У 13 (45 %) хворих із 29, яким вдалося провести картування вузлів, результати були негативними (55 % – позитивні). Із 13 негативних при подальшій дисекції було відкрито 2 метастатичних ураження (рівень несправжньо негативних результатів – 11 %). Серед хворих із справжньо негативними даними сторожової біопсії 64 % не мали клінічно виявлених метастазів. Середні розміри пухлини після НХТ коливалися від 2 до 9 см, патологоанатомічні вимірювання дали значно менші розміри (в середньому 1,8 см). Ці дані свідчать про значні розбіжності пальпаторного та гістологічного виявлення метастазів.

За даними P.Schrenk et al. [32], хіміотерапія зменшила розміри пухлини з 40,2 мм до 17,7 мм. У 67 % хворих виконані органозберігальні операції. У всіх хворих, які до операції мали клінічно негативні вузли, класична лімфаденектомія не виявила метастазів, у трьох хворих з 9 (30%) метастази після хіміотерапії розсмокталися. Хоча автори не спостерігали несправжньо негативних результатів, але рекомендують проводити класичну лімфаденектомію в усіх випадках після проведення цитостатичної терапії.

A.Rody et al. [18] із 25 хворих позитивні вузли при СЛА до проведення цитостатичної терапії виявили у 10 хворих. Ще 5 хворим після хіміотерапії провели тільки видалення пухлини, отже у 56 % хворих вдалося уникнути проведення класичної лімфаденектомії. Рецидивів хвороби протягом 18 місяців не було.

При запальних пухлинах рівень несправжньо негативних результатів та відсоток прогностичного значення СЛА становили 14 % і 73 % [33]. Є роботи, які свідчать про те, що визначення метастазів у сторожових вузлах із застосуван-

ням методик фарбування препаратів гематоксилін-еозином і проведення гістологічних зрізів через 0,2 мм є ненадійним способом їх ідентифікації. У 20 хворих, у яких не було виявлено метастазів при такому дослідженні, при додаткових зрізах вони знайдені у 4 осіб (20 %). Високий рівень (33 %) несправжньо негативних результатів сторожової біопсії відмічає K.S.Nason et al. [34].

**Висновок.** Проведений аналіз робіт свідчить про доцільність проведення сторожової лімфаденектомії після неoad'ювантної хіміотерапії. Сторожова біопсія особливо показана, коли неoad'ювантна хіміотерапія супроводжується високим ступенем регресії пухлини (бажано повною) або пухлина після неoad'ювантної хіміотерапії стає меншою 3 см в діаметрі і хірург планує виконання органозберігального втручання. Вважаємо, що українським хірургам слід позбавитися негативізму стосовно сторожової лімфаденектомії і почати, нарешті, застосовувати її разом з органозберігальними втручаннями після неoad'ювантної хіміотерапії місцево-поширеного раку грудної залози.

## Література

1. Reitsamer R., Peintinger F., Rettenbacher L., Prokop E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy // *J. Surg. Oncol.* – 2003. – V. 84, № 2. – P. 63-67.
2. Tousimis E., Van Zee K.J., Fey J.V. et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – V. 197, № 4. – P. 529-535.
3. Doridot V., Nos C., Aucoeur J.S. et al. Breast-conserving therapy of breast cancer // *Cancer Radiother.* – 2004. – V. 8, № 1. – P. 21-28.
4. Mamounas E.P., Brown A., Anderson S. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *Clin. Oncol.* – 2005. – V. 23, № 12. – P. 2694-2702.
5. Schwartz G.F., Meltzer A.J. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast // *Breast J.* – 2003. – V. 9, № 5. – P. 374-379.
6. Zacherl J., Jakesz R. Status of surgical studies in oncology II // *Chirurg.* – 2000. – V. 71, № 6. – P. 658-666.
7. Singletary S.E. Minimally invasive surgery in breast cancer treatment // *Biomed. Pharmacother.* – 2001. – V. 55, № 9-10. – P. 510-514.
8. Chagpar A.B. Advances in the management of localized breast cancer: an overview // *J. Ky. Med. Assoc.* – 2004. – V. 102, № 5. – P. 202-208.
9. Ikeda T., Jinno H., Kitajima M. The evolution of primary chemotherapy in breast cancer treatment // *Breast Cancer.* – 2004. – V. 11, № 2. – P. 148-155.
10. Singh-Ranger G., Mokbel K. Advances in breast oncology: the 2002 ASCO meeting // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – V. 18, № 7. – P. 401-406.
11. Buchels H.K. Surgical therapy of primary breast carcinoma-options and perspectives // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* – 1997. – V. 114, № 12. – P. 11.
12. Rageth C.J., Scholl B., Sarasin E. et al. Sentinel lymphonodectomy – new surgical standard for the evaluation of the axilla: an overview. Part 1 // *Gynakol. Geburtshilfliche Rundsch.* – 2005. – V. 45, № 1. – P. 28-38.
13. Newman L.A., Easson A.M., Mc Cready D.R. Management of local recurrence of breast cancer // *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* – 2004. – V. 4, № 2. – P. 219-226.
14. Amersi F., Hansen N.M. The benefits and limitations of sentinel lymph node biopsy // *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2006. – V. 7, № 2. – P. 141-151.
15. Catzeddu T., Bertelli G., Del Mastro L. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: the medical oncology perspective // *Surg. Oncol.* – 2004. – V. 85, № 3. – P. 129-132.
16. Haid A., Koeberle-Wuehrer R., Offner F. Clinical usefulness and perspectives of sentinel node biopsy in the management of breast cancer // *Chirurg.* – 2003. – V. 74, № 7. – P. 657-664.
17. Narducci F., Creutz V., Aubard Y. et al. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging under local anaesthesia in breast cancer: technical aspect // *Bull. Cancer.* – 2003. – V. 90, № 2. – P. 177-180.
18. Rody A., Solbach C., Kaufmann M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer // *Chirurg.* – 2004. – V. 75, № 8. – P. 767-773.
19. Cerny T. Importance of lymph node involvement in breast carcino-

ma for the oncologist // *Zentralbl. Chir.* – 2000. – V. 125, № 10. – P. 813-816. 20. Fehr M.K. Limitations of sentinel lymph node biopsy in breast cancer // *Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch.* – 2005. – V. 45, № 3. – P. 127-131. 21. Ratanachaikanont T., Karalak A. Sentinel node localization in breast cancer using intradermal dye injection: results, influencing factors and learning curve // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2005. – V. 88, № 3. – P. 386-390. 22. Bear H.D. Utilization of sentinel lymph node mapping to determine pathologic outcomes for patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2006. – V. 27, № 9. – P. 217-219. 23. Cox C.E., Cox J.M., White L.B. et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – V. 13, № 4. – P. 483-490. 24. Sabel M.S., Schott A.F., Kleer C.G. et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy // *Am. J. Surg.* – 2003. – V. 186, № 2. – P. 102-105. 25. Xing Y., Foy M., Cox D.D. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer // *Br. J. Surg.* – 2006. – V. 93, № 5. – P. 539-546. 26. Patel N.A., Piper G., Patel J.A. et al. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer // *Am. Surg.* – 2004. – V. 70, № 8. – P. 696-699. 27. Shimazu K., Tamaki Y., Taguchi T. et al. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma // *Cancer.* – 2004. – V. 100, № 12. – P. 2555-2561. 28. Lang J.E., Esserman L.J., Ewing C.A. et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation // *J. Am. Coll. Surg.* – 2004. – V. 199, № 6. – P. 856-862. 29. Ollila D.W., Neuman H.B., Sartor C. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers // *Am. J. Surg.* – 2005. – V. 190, № 3. – P. 371-375. 30. Fuhrman G.M. Sentinel lymph node mapping and biopsy for ductal carcinoma in situ and other controversial indications // *Am. Surg.* – 2004. – V. 70, № 5. – P. 403-406. 31. Jones J.L., Zabicki K., Christian R.L. et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important // *Am. J. Surg.* – 2005. – V. 190, № 4. – P. 517-520. 32. Schrenk P., Hochreiner G., Fridrik M. et al. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer // *Breast J.* – 2003. – V. 9, № 4. – P. 282-287. 33. Stearns V., Ewing C.A., Slack R. et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2002. – V. 9, № 3. – P. 235-242. 34. Nason K.S., Anderson B.O., Byrd D.R. et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma // *Cancer.* – 2000. – V. 89, № 11. – P. 2187-2194.

## НЕОАД'ЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И БИОПСИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

**Резюме.** Проведенный анализ свидетельствует о целесообразности проведения работ по сторожевой лимфаденектомии после неoadьювантной химиотерапии. Сторожевая биопсия особенно показана, когда неoadьювантная химиотерапия сопровождается высокой степенью регрессии опухоли (желательно полной) или опухоль после неoadьювантной химиотерапии становится меньше 3 см в диаметре и хирург планирует выполнение органосохраняющего вмешательства.

**Ключевые слова:** рак, грудная железа, неoadьювантная химиотерапия, биопсия сторожевого узла.

## NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY

**Abstract.** An analysis of performed maneuvers connected with sentinel lymphadenectomy following neoadjuvant chemotherapy is indicative of the expediency of carrying out such interferences. Sentinel biopsy is particularly indicated either when neoadjuvant chemotherapy is accompanied by a high degree of tumor involution (a complete one is advisable) or a tumor becomes smaller in diameter 3 cm after neoadjuvant chemotherapy and the surgeon plans the performance of an organ-saving operation.

**Key words:** cancer, mammary gland, neoadjuvant therapy, sentinel lymph node biopsy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 08.05.2007 р.

Рецензент – проф. А.Г.Фтодй (Чернівці)