

І.І. Смоланка<sup>1</sup>, О.І. Костриба<sup>1</sup>, В.О. Черниш<sup>1</sup>, О.П. Кузьменко<sup>2</sup>, О.Ф. Лигирда<sup>1</sup>, О.М. Іванкова<sup>1</sup>

## Можливість застосування детекції сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак грудної залози після неоад'ювантної поліхіміотерапії

<sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ<sup>2</sup>Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова, Київ

Одержано 11.06.2019

Прийнято до друку 08.07.2019

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39.22585

В останні роки в усьому світі великого значення надають індивідуалізації хірургічного втручання на шляхах лімфовідтоку та ідентифікації стану сторожових лімфатичних вузлів при раку грудної залози. *Мета.* Оцінка можливості застосування інтраопераційної детекції сторожових лімфатичних вузлів після неоад'ювантної поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози. *Об'єкт і методи.* Проведено порівняльний аналіз стану сторожових лімфатичних вузлів у 98 жінок з раком грудної залози при радикальному хірургічному втручанні та застосуванні неоад'ювантної поліхіміотерапії. Використані методики лімфосцинтиграфії та інтраопераційної детекції сторожових лімфатичних вузлів за допомогою гамма-лічильника та хромо-лімфографії з використанням 1% водного розчину метиленового синього. Проведено обов'язкові клінічні, рентгенологічні (мамографія, рентгеноскопія та рентгенографія легень, рентгенографія кісток), ультрасонографічні, радіоізотопні (сцинтиграфія) дослідження, комп'ютерну, магнітно-резонансну томографію, цитологічні та гістологічні дослідження післяопераційного матеріалу. *Результати.* Встановлено, що використання неоад'ювантної поліхіміотерапії не впливало на детекцію сторожових лімфатичних вузлів у жінок дослідної групи порівняно з групою контролю. *Висновки.* Цей результат може покращити контроль стану регіонарного метастазування, підвищити точність стадіювання онкологічного процесу та досягти максимальної радикальності лікування хворих на рак грудної залози.

**Ключові слова:** сторожові лімфатичні вузли; неоад'ювантна поліхіміотерапія; рак грудної залози.

### ВСТУП

Останнім часом в усьому світі пріоритетними є органозберігаючі хірургічні втручання, що зумовлює оптимальну соціально-трудова реабілітацію пацієнтів. Великого значення при цьому надається індивідуалізації хірургічного втручання на шляхах лімфовідтоку та ідентифікації стану регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ). Виконання повної дисекції РЛВ при лікуванні пацієнтів з раком грудної залози (РГЗ) проводять з метою визначення статусу РЛВ, контролю регіонарного метастазування, точного стадіювання онкологічного процесу та максимального підвищення радикальності лікування і тим самим збільшення термінів виживаності хворих [3]. Методи оцінки стану РЛВ при РГЗ, що існували до недавнього часу, у 47–50% випадків не дозволяли адекватно визначити наявність або відсутність їх метастатичного ураження [1, 6].

Як же перейти до органозберігаючих операцій, не зменшуючи їх радикальність? Одним із шляхів такого переходу може слугувати методика здійснення біопсії сигнального (сторожового) лімфатичного вузла [3, 6, 7]. Методи детекції та резекції сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) розроблено з метою мінімізації ускладнень при радикальних онкологічних операціях і водночас для досягнення результатів, які можуть бути зрівняними та рівноцінними таким при проведенні повної дисекції лімфатичних вузлів. У сучасній онкології застосовують різні методи детекції СЛВ, від використання флуоресцентних барвників до радіоактивних міток на базі технецію-99m (<sup>99m</sup>Tc) [2, 4, 7]. Питання щодо впливу неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) на можливість детекції СЛВ є актуальним і важливим, так як дозволяє уникнути невинновданого травматичних хірургічних втручань при ранніх стадіях РГЗ.

Метою наших досліджень була оцінка можливості застосування інтраопераційної детекції СЛВ після НПХТ у хворих на РГЗ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим наглядом знаходилося 98 хворих на РГЗ з первинною пухлиною Т1–3 без клінічно виявлених метастазів, діагноз яких було верифіковано морфологічними методами.

Критерії включення хворих у дослідження:

- хворі на рак грудної залози I–IIВ стадій (Т1–3N0M0);
- вік пацієнтів від 18 до 75 років;
- письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення хворих з дослідження:

- супутні захворювання, наявність яких здатна істотно вплинути на результат дослідження;
- мультифокальний, мультицентричний ріст пухлини;
- наявність в анамнезі неоад'ювантної променевої терапії, хірургічних втручань на грудній залозі, спричинених патологією;
- наявність клінічно, рентгенологічно, морфологічно доведених регіонарних метастазів;
- психічні розлади;
- участь у будь-якому іншому дослідженні впродовж останніх 30 днів.

Хворих було поділено на 2 групи. Набір у 1-шу та 2-гу групи проведено шляхом сліпої рандомізації. В 1-шу групу (50 хворих) увійшли пацієнти з РГЗ I–IIА стадій (Т1–2N0M0), у яких розмір пухлини не перевищував 3 см в діаметрі.

У 2-гу групу увійшли 48 хворих з діагнозом РГЗ II стадії (Т2–3N0M0), у яких розмір пухлини становив більше 3 см в діаметрі.

Хворим із 1-ї групи проведено радикальне хірургічне втручання із застосуванням детекції СЛВ (контрольна група). Хворим із 2-ї групи проведено комбіноване лікування із застосуванням НПХТ та детекції СЛВ під час радикального хірургічного втручання (основна група).

Методика із застосуванням радіофармпрепарату складається з двох етапів — лімфосцинтиграфії та інтраопераційної детекції СЛВ за допомогою гамма-лічильника (Австрія). Для проведення лімфосцинтиграфії використовується від 0,4 до 2 мл міченого <sup>99m</sup>Tc-нанокоту або нанодису (колоїдні носії ізотопу) (Швеція) активністю 200–400 МБк з розміром часток 3–5 нм, який вводиться перитуморально, підшкірно, субарахноїдно або над пухлиною. Запис сцинтиграфії в статичному

режимі проводиться через 20–30 хв і 1,5–2 год після ін'єкції за допомогою гамма-камери (Siemens, Германия). Параметри збору даних на гамма-камері: розмір матриці — 256×256, набір не менше 200 тис. імпульсів на матрицю зображення; фотопік енергії випромінювання  $^{99m}\text{Tc}$  (140 кеВ) з розміром дискримінаційного вікна 15%. Статична скінтиграфія проводиться в прямій передній, бічній і передньо-бічній (45°) проєкції. У разі успішної візуалізації СЛВ на шкірі пацієнтки відмічається та маркується його проєкція. Через 1 добу виконується інтраопераційна детекція СЛВ за допомогою портативного гамма-лічильника по радіальних лініях від місця ін'єкції в напрямку до регіонарних лімфатичних колекторів з використанням логарифмічної шкали вимірювань або за допомогою апаратури із 3D-форматом зображення мічених СЛВ. У зоні маркування виконується розтин шкіри, після знаходження СЛВ здійснюється його морфологічний експрес-контроль (frozen section). Поки виконується хірургічне втручання на грудній залозі (частіше в обсязі квадрантектомії, при  $T_{in situ}$  — лампектомії) отримується висновок гістологічного дослідження, приймається рішення про подальшу оперативну тактику стосовно обсягу лімфодисекції. У разі негативного результату стосовно ураження СЛВ операційну рану після вилучення останнього зашивають, за наявності метастатичного ураження — виконується лімфодисекція в повному обсязі. Рана дрениється за допомогою профільного дренажа з вакуумною аспірацією.

При застосуванні другої методики (хромолімфографії) готується та автоклавується 1% водний розчин метиленового синього, 2–3 мл якого в асептичних умовах вводиться навколо пухлини. Через 15–20 хв уже спостерігається накопичення препарату в зонах СЛВ. Після мобілізації найближчих до пухлини лімфатичних вузлів шукають та видаляють забарвлений. Над можливим місцем накопичення барвника виконується розтин шкіри, видаляється забарвлений лімфатичний вузол та проводиться його гістологічне експрес-дослідження, після чого виконується радикальна операція на грудній залозі (частіше в обсязі квадрантектомії, при  $T_{in situ}$  — лампектомії), після отримання верифікації приймається рішення про необхідний обсяг лімфатичної дисекції та її зональність. При локалізації пухлини в інших квадрантах грудної залози після видалення ураженого квадранту проводиться ревізія регіонарних зон лімфатичного колектору, у місцях, де спостерігається накопичення препарату (барвника), вилучається забарвлений лімфатичний вузол, проводиться гістологічне експрес-дослідження та в разі необхідності виконується лімфодисекція. Якщо виявлено метастатичне ураження СЛВ, рекомендовано проведення регіонарної лімфодисекції в повному обсязі.

Пацієнтам обох досліджуваних груп проведено обов'язкові клінічні, рентгенологічні (мамографія, рентгеноскопія та рентгенографія легень, рентгенографія кісток), ультрасонографічні, радіоізотопні (скінтиграфія), комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, цитологічні та гістологічні дослідження пухлин (матеріалу пункційних та трепан-біопсій, післяопераційного матеріалу).

Одержані результати обробляли з використанням методів статистичного аналізу і критерію  $\chi^2$ . Вірогідними вважали значення при рівнях  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті проведених досліджень встановлено, що візуалізація СЛВ у контрольній групі була успішною у 96% (48 хворих), у той час як при застосування НПХТ цей показник суттєво не відрізнявся від контролю і становив 93,75% (таблиця). Невдалі детекції СЛВ у контрольній та основній групах пацієнтів суттєво не відрізнялися між собою ( $p > 0,05$ ). Явище «перескоку», іншими словами, знаходження уражених лімфатичних вузлів не в ділянці СЛВ, спостерігалось в 4% пацієнтів контрольної групи та 6,25% основної групи ( $p > 0,05$ ). Отриманий результат означає, що застосування НПХТ у хворих з більшою пухлиною, ніж у контрольній

групі, не призводить до підвищення частоти метастатичного ураження віддалених лімфатичних вузлів. Особливо важливим є те, що частота ускладнень у хворих основної та контрольної груп дорівнювала нулю, що дозволяє уникнути невинновданно травматичних хірургічних втручань при ранніх стадіях РГЗ.

**Таблиця.** Вплив НПХТ у хворих з РГЗ на детекцію СЛВ

Групи	Кількість хворих, n/%	Вдалі детекції, n/%	Пере-скок, n/%	Невдалі детекції, n/%	Ускладнення, n/%
Основна група	48/100,00	45/93,75	2/4,15	3/6,25	0/0,00
Контрольна група	50/100,00	48/96,00	1/2,00	2/4,00	0/0,00

Таким чином, проведення НПХТ у хворих на РГЗ (T2-3N0M0) не є фактором, який перешкоджає застосуванню детекції СЛВ, що співпадає і з даними інших дослідників [5, 6].

## ВИСНОВКИ

1. Інтраопераційне дослідження СЛВ є сучасним і ефективним методом стадіювання РГЗ, яке дозволяє визначити показання та обсяг регіонарної лімфодисекції при операціях з приводу РГЗ.

2. Частота вдалих детекцій СЛВ достовірно не відрізнялася в групі, у якій застосовувалася НПХТ, та в групі, у якій не застосовувалася НПХТ, що може свідчити про незначний вплив НПХТ на методику детекції СЛВ.

3. Частота невдалих детекцій СЛВ у групах із застосуванням та без застосування НПХТ суттєво не відрізнялася.

4. Застосування НПХТ не підвищує частоту післяопераційних ускладнень, що дозволяє уникнути невинновданно травматичних хірургічних втручань при початкових стадіях РГЗ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Семиглазов, В. Ф. (2013). Новые подходы к лечению рака молочной железы. *Вопросы онкологии*, 59(3), 288–291.
2. Смоланка, І. І., Скляр, С. Ю., & Костриба, О. І. (2013). Обґрунтування резекції сторожових лімфатичних вузлів при операціях з приводу раку грудної залози. *Клінічна онкологія*, 12(4), 51–53.
3. Смоланка, І. І., Соколянникова, О. І., Скляр, С. Ю., & Костриба, О. І. (2013). Застосування детекції сторожових лімфатичних вузлів при операціях з приводу раку грудної залози: сучасний погляд на проблему. *Клінічна онкологія*, 11(3), 56–59.
4. Chang, Y. W., Chang, Y. Y., Seung, M. L., Jung, S. P., Kim, W. Y., Woo, S. U., ... Son, G. S. (2019). Sentinel lymph node detection using fluorescein and blue light-emitting diodes in patients with breast carcinoma: A single-center prospective study. *Asian Journal of Surgery*, 19, 30025–30029. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.03.005.
5. Chang, J. M., Kosiorek, H. E., Gray, R. J., Stucky, C. H., Northfelt, D. W., Anderson, K. S., ... Pockaj, B. A. (2017). The success of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy: A single institution review. *American Journal of Surgery*, 214(6), 1096–1101. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.024.
6. Ersoy, Y., & Kadioglu, H. (2018). Review of Novel Sentinel Lymph Node Biopsy Techniques in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical Breast Cancer*, 18(4), 555–559. doi: 10.1016/j.clbc.2018.01.004.
7. Guo-Jun, S., Liesbeth, Zh., Vriesb, J., de Vries, J., Schröder, C. P., de Vries, E. G. E., & van Dam, G. M. (2018). Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 123(3), 83–94. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.09.010.

## Возможность использования детекции сторожовых лимфатических узлов у больных раком грудной железы после неoadьювантной полихимиотерапии

И.И. Смоланко<sup>1</sup>, А.И. Костриба<sup>1</sup>, В.О. Черныш<sup>1</sup>, А.П. Кузьменко<sup>2</sup>, О.Ф. Лигурда<sup>1</sup>, О.Н. Иванкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный институт рака, Киев

<sup>2</sup>Национальный педагогический университет им. М.П. Драгоманова, Киев

**Резюме. Введение.** В последние годы во всем мире большое значение придается индивидуализации оперативного вмешательства на путях лимфооттока и идентификации состояния сторожовых лимфатических узлов при раке грудной железы.

**Цель.** Оценка возможности применения интраоперационной детекции сторожовых лимфатических узлов при неoadьювантной полихимиотерапии и оперативном вмешательстве у больных раком грудной железы. **Объект и методы.** Проведен сравнительный анализ состояния сторожовых лимфатических узлов у 98 женщин с раком грудной железы при радикальном хирургическом вмешательстве и при применении неoadьювантной полихимиотерапии. Использованы методики лимфосцинтиграфии и интраоперационной детекции сторожовых лимфатических

узлов с помощью счетчика гамма-излучения и хромолимфографии с применением 1% водного раствора метиленового синего. Проведены обязательные клинические, рентгенологические (маммография, рентгеноскопия и рентгенография легких, рентгенография костей), ультразвуковые, радиоизотопные (сцинтиграфия), компьютерная, магнитно-резонансная томография, цитологические и гистологические исследования послеоперационного материала. **Результаты.** Установлено, что использование неоадьювантной полихимиотерапии не влияло на детекцию сторожевых лимфатических узлов у женщин исследуемой группы по сравнению с группой контроля. **Выводы.** Этот результат может улучшить контроль состояния регионарного метастазирования, повысить точность стадирования онкологического процесса и достичь максимальной радикальности лечения больных раком грудной железы.

**Ключевые слова:** сторожевые лимфатические узлы; неоадьювантная полихимиотерапия; рак грудной железы.

### The possibility of using the detection of sentinel lymph nodes after neoadjuvant polychemotherapy in patients with breast cancer

I.I. Smolanka<sup>1</sup>, O.I. Kostyba<sup>1</sup>, V.O. Chernysh<sup>1</sup>, A.P. Kuzmenko<sup>2</sup>,  
O.F. Lyhyrda<sup>1</sup>, O.M. Ivankova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kyiv

<sup>2</sup>Dragomanov National Pedagogical University, Kyiv

**Summary. Introduction.** In recent years, throughout the world, great importance has been attached to the individualization of surgery on the paths of lymphatic drainage and the identification of sentinel lymph nodes in breast cancer. **The aim** of the work was assessment of the possibility

of using intraoperative detection of sentinel lymph nodes in neoadjuvant polychemotherapy and surgery in patients with breast cancer. **Materials and methods.** A comparative analysis of the state of sentinel lymph nodes in 98 women with breast cancer with radical surgery and neoadjuvant polychemotherapy was carried out. The methods of lymphoscintigraphy and intraoperative detection of sentinel lymph nodes using a gamma-radiation counter and chromolymphography, using 1% solution of methylene blue was used. Compulsory clinical, radiological examinations (mam-mography, fluoroscopy and radiography of the lungs, bone radiography), ultrasonographic, radioisotope (scintigraphy), computer magnetic resonance imaging, cytological and histological studies of postoperative material were carried out. **Results.** It has been established that the use of neoadjuvant polychemotherapy did not affect the detection of sentinel lymph nodes in the women of the study group compared with the control. **Conclusions.** This result can improve the control of the state of regional metastasis, increase the accuracy of staging of the oncological process and maximize the radicalism of treatment of patients with breast cancer.

**Key words:** sentinel lymph nodes; neoadjuvant polychemotherapy; breast cancer.

Адреса:

Костриба Олексій Іванович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: medoki.ua@gmail.com

Correspondence:

Kostyba Oleksiy  
33/43 Lomonosova Str., Kyiv 03022  
National Cancer Institute  
E-mail: medoki.ua@gmail.com