

Национальный институт рака, Киев

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ТОНКИХ МЕЛАНОМАХ КОЖИ



М.Н. Кукушкина, С.И. Коровин,
О.И. Солодьянникова, В.П. Баштан,
Г.Г. Сукач, А.Н. Потороча,
А.Ю. Паливец, В.В. Остафийчук,
С.И. Бойчук

Адрес:

Кукушкина Мария Николаевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-99-46
E-mail: kukushkina_07@mail.ru

Ключевые слова: меланома
кожи, толщина $\leq 1,0$ мм,
биопсия сторожевых
лимфатических узлов.

Биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ) является стандартной диагностической процедурой при меланоме кожи. Однако, в отличие от опухолей толщиной $> 1,0$ мм по Breslow, поражение СЛУ при тонких меланоммах встречается достаточно редко, что вызывает вопрос о целесообразности выполнения биопсии СЛУ у данной категории пациентов. В статье представлены данные об отдаленных результатах биопсии СЛУ у 48 больных меланомой кожи толщиной $\leq 1,0$ мм, находившихся на лечении в Национальном институте рака.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациентов с первично локализованной меланомой кожи являются кандидатами для проведения биопсии сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Прогностическими факторами появления метастазов в СЛУ являются толщина опухоли по Breslow, ее изъязвление, уровень инвазии по Clark IV–V, возраст больного [1, 2]. В частности, при толщине меланомы 1–2 мм метастазы в СЛУ выявляют в 12–19,7% случаев, при толщине 2–4 мм — в 28–33,2%, а при толщине > 4 мм — в 28–44% [3].

Вопрос о выполнении биопсии СЛУ при так называемых тонких меланоммах (толщиной по Breslow $\leq 1,0$ мм) не столь однозначен, так как микрометастазы опухоли определяются в 0,94–5,5% случаев. Неблагоприятными прогностическими факторами появления метастазов являются толщина опухоли по Breslow $> 0,75$ мм, ее изъязвление, уровень инвазии по Clark IV–V, молодой возраст, митотический индекс > 0 , отсутствие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, мужской пол и регрессия первичной опухоли [4]. Более того, при тонких меланоммах частота выявления клинически определяемых метастазов выше частоты диагностирования микрометастазов в СЛУ. Так, при толщине опухоли $< 0,75$ мм данный показатель составляет 2,3 и 0,94% соответственно, а при толщине 0,75–1,00 мм — 8,6 и 5,5% соответственно [5].

Согласно последним рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology) по лечению меланомы кожи, биопсию СЛУ следует выполнять для уточнения стадии заболевания у пациентов с толщиной первичной опухоли $> 0,75$ мм и при наличии таких дополнительных факторов риска, как изъ-

язвление и митотический индекс > 0 [6]. По рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), биопсия СЛУ не предусматривается при меланоммах толщиной $< 0,75$ мм, независимо от наличия изъязвления и митотического индекса; требует обсуждения с больным при толщине 0,75–1,0 мм и отсутствии факторов риска (изъязвление и митотический индекс ≥ 1); должна быть предложена при толщине 0,75–1,0 мм и наличии факторов риска [7]. В практических рекомендациях EANM (European Association of Nuclear Medicine) сказано, что биопсия СЛУ показана при меланоммах толщиной $> 1,0$ мм, а также при более тонких меланоммах в случае наличия хотя бы одного из факторов риска (изъязвление и митотический индекс ≥ 1 , регрессия первичной опухоли более 50–75% первичной опухоли) [8].

Целью нашей работы является изучение частоты поражения СЛУ при тонких меланоммах и отдаленных результатов лечения больных меланомой кожи толщиной $\leq 1,0$ мм.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Национальном институте рака биопсия СЛУ внедрена в клиническую практику с 2009 г. За истекший период исследование СЛУ выполнено у 213 больных меланомой кожи; у 48 (22,5%) из них диагностирована так называемая тонкая меланома, имеющая толщину $\leq 1,0$ мм.

Всем пациентам до начала лечения проводили рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов для исключения метастатического поражения.

Детекцию СЛУ выполняли радионуклидным методом, включающим дина-

мическую лимфосцинтиграфию накануне операции с помощью коллоидов «Nanocis» или «Nanocoll», меченых радиоактивным ^{99m}Tc активностью 75–100 МБк, маркировку расположения СЛУ на коже пациента и последующий поиск СЛУ во время операции с помощью портативного гамма-счетчика EuroProbe. Удаленные СЛУ и первичная опухоль исследованы морфологически после фиксации в забуференном 10% растворе формалина и уплотнения в парапласте. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином; иммуногистохимическое исследование не проводилось.

После верификации диагноза больные меланомой кожи толщиной ≤1,0 мм без поверхностного изъязвления (T1aN0M0, стадия IA) подлежали наблюдению, а при наличии изъязвления (T1bN0M0, стадия IB) им назначали терапию интерфероном α-2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 12 мес. В случае метастатического поражения СЛУ полную регионарную лимфодиссекцию не проводили, была рекомендована интерферонотерапия.

Во время последующего наблюдения пациентам выполняли рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов 1 раз в 6 мес на протяжении первых 3 лет, а затем 1 раз в год в течение 2 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографическая характеристика пациентов и характеристика первичной опухоли представлены в **таблице**. Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 24 до 69 лет, а средний возраст составил 50,5±10,0 года. Женщины составили 2/3 пациентов. У 60,4% больных первичная опухоль локализовалась на коже туловища, у 39,6% — на коже конечностей.

Средняя толщина меланомы кожи по Breslow достигала 0,7±0,2 мм, а изъ-

язвление первичной опухоли отмечено только у 10% пациентов.

После динамической лимфосцинтиграфии, которая была успешна у всех 48 больных, у 32 (66,6%) пациентов выявлен 1 СЛУ, у 14 (29,2%) — 2 СЛУ и у 2 (4,2%) — 3 лимфоузла. В среднем у 1 больного находили 1,4 СЛУ.

При локализации первичной опухоли на коже верхних (n=10) и нижних (n=9) конечностей СЛУ всегда локализовались в подмышечных и паховых областях соответственно. При расположении меланомы на коже туловища (n=29) у 18 (62,1%) больных СЛУ идентифицировали в подмышечной области, у 3 (10,4%) — в паховой, у 8 (27,6%) — в двух регионарных лимфоколлекторах.

После гистологического исследования микрометастазы в СЛУ выявлены у 1 больного, что составило 2,1%. Таким образом, у 42 (87,5%) пациентов установлена IA (T1aN0M0) стадия заболевания, 5 (10,4%) — IB стадия (T1bN0M0), 1 (2,1%) — IIIA стадия.

В течение последующего периода наблюдения (медиана наблюдения составила 43,5 мес) ни у одного пациента, включенного в исследование, не отмечено прогрессии заболевания, в том числе у больного с микрометастазами в СЛУ, клинический случай которого приводится ниже.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Г., мужчина, 56 лет, обратился в отделение онкоортопедии, опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака в феврале 2011 г. с жалобами на наличие зудящей пигментной опухоли на коже левого плеча, которая появилась около года назад на интактной коже, постепенно стала расти, меняя окраску и форму.

При осмотре на коже наружной поверхности верхней трети левого плеча выявлена опухоль неравномерной черно-коричневой окраски, с неровными контурами, не возвышающаяся над поверхностью кожи, диаметром до 8 мм; регионарные лимфатические узлы не пальпировались. Клинически и дерматоскопически (4 балла по 7-балльной шкале Argenziano) диагностирована меланомы кожи. При рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов данных относительно наличия метастазов в лимфатических узлах и внутренних органах не выявлено.

21.02.2011 г. выполнена динамическая лимфосцинтиграфия с ^{99m}Tc (Nanocis) 75 МБк, во время которой выявлен 1 СЛУ в левой подмышечной области. 22.02.2011 г. проведено широкое иссечение опухоли кожи левого плеча с биопсией СЛУ левой подмышечной области.

Патогистологическое заключение от 01.03.2011 г. № 7806-12/11: поверхностно-распространяющаяся эпите-

лиоидно-клеточная меланомы кожи, II уровень инвазии по Clark, толщина опухоли по Breslow 0,4 мм, без изъязвления; в СЛУ определяются клеточные метастазы опухоли.

Установлен окончательный диагноз: меланомы кожи левого плеча, микрометастаз в подмышечном лимфатическом узле слева, T1aN1aM0, IIIA стадия, клиническая группа II.

С 03.03.2011 г. назначена терапия интерфероном α-2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 12 мес, рекомендована рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов по вышеуказанной схеме.

В течение последующего наблюдения (56 мес) данных относительно прогрессии заболевания не получено. Пациент продолжает оставаться под наблюдением в Национальном институте рака.

ВЫВОДЫ

Метастатическое поражение СЛУ при тонких меланомы достаточно редкое явление, в связи с чем выполнение такой дорогостоящей и высокотехнологичной процедуры, как биопсия СЛУ, у данной категории больных в рутинной практике является нецелесообразным. Учитывая данные литературы, вопрос об исследовании СЛУ при тонких меланомы можно обсуждать индивидуально при наличии таких неблагоприятных факторов, как толщина меланомы кожи по Breslow >0,75 мм, изъязвление первичной опухоли, митотический индекс ≥1, регрессия первичной опухоли. Для более рационального использования методики биопсии СЛУ при меланоме кожи необходимо выполнение эксцизионной биопсии первичной опухоли с отступом от ее края на 2–3 мм, что позволит верифицировать диагноз, определить толщину меланомы и наличие неблагоприятных прогностических факторов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Ellis M.S., Weerasinghe R., Corless C. (2010) Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *Am. J. Surg.* 199(5): 663–668.
- Rousseau D.L., Ross M.I., Johnson M.M. et al. (2003) Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann. Surg. Oncol.* 10(5): 569–574.
- Ranieri J.M., Wagner J.D., Wenck S. et al. (2006) The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 13(7): 927–932.
- Mitra A., Conwa C., Walker C. (2010) Melanoma sentinel node biopsy and prediction models for relapse and overall survival. *Brit. J. Cancer*, 103: 1229–1236.
- Karakousis G.C., Gimotty P.A., Botbyl J.D. et al. (2006) Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann. Surg. Oncol.* 13(4): 533–541.
- Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N. et al. (2015) Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26(Suppl. 5): v126–v132.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology. Melanoma Guidelines Version 3.2015. (2015) (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf).
- Bluemel C., Herrmann K., Giammarile F. et al. (2015) EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 42(11): 1750–1766.

Таблица. Демографическая характеристика больных и характеристика первичной опухоли

Характеристика	Пациенты, n (%)
Возраст, лет:	
• до 30	2 (4,2)
• 31–50	19 (39,6)
• более 50	27 (56,2)
• средний – 50,5±10,0	
Пол:	
• мужчины	30 (62,5)
• женщины	18 (37,5)
Локализация первичной опухоли:	
• верхние конечности	10 (20,8)
• нижние конечности	9 (18,8)
• туловище	29 (60,4)
Толщина опухоли по Breslow, мм	
• ≤0,7	26 (54,2)
• >0,7	22 (45,8)
• средняя – 0,7±0,2	
Изъязвление первичной опухоли	
• да	5 (10,4)
• нет	43 (89,6)

Доцільність виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів при тонких меланомах шкіри

М.М. Кукушкіна, С.І. Коровін, О.І. Солодянникова, В.П. Баштан, Г.Г. Сукач, А.М. Потороча, А.Ю. Палівець, В.В. Остафійчук, С.І. Бойчук

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Біопсія сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) є стандартною діагностичною процедурою при меланомі шкіри. Проте, на відміну від пухлин товщиною $>1,0$ мм за Breslow, ураження СЛВ при тонких меланомах трапляється досить рідко, що викликає питання щодо доцільності виконання біопсії СЛВ у цієї категорії хворих. У статті представлено дані про віддалені результати біопсії СЛВ у 48 хворих на меланому шкіри товщиною $\leq 1,0$ мм, що проходили лікування в Національному інституті раку.

Ключові слова: меланома шкіри, товщина $\leq 1,0$ мм, біопсія сторожових лімфатичних вузлів.

Appropriateness of sentinel lymph node biopsy in the thin skin melanoma

M.N. Kukushkina, S.I. Korovin, O.I. Solodyannikova, V.P. Bashtan, G.G. Sukach, A.N. Potorocha, A.Yu. Palivets, V.V. Ostafiychuk, S.I. Boychuk

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is a standard diagnostic procedure for skin melanoma. However, in contrast to tumor with thickness >1.0 mm by Breslow, metastases in SLN for thin melanomas is quite rare. This raise a question about the appropriateness of SLN biopsy for these group of patients. The article presents long-term results of SLN biopsy in 48 melanoma patients with tumor thickness ≤ 1.0 mm, that were treated in the National Cancer Institute.

Key words: skin melanoma, thickness ≤ 1.0 mm, sentinel lymph node biopsy.