

УДК 616-006.81

СОСТОЯНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Харатишвили Т.К.¹, Бохян Б.Ю.¹, Петроченко Н.С.¹, Буров Д.А.¹, Андреева К.Б.², Сипратова К.В.³

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Ключевые слова: меланома, регионарное метастазирование, сторожевой лимфатический узел, биопсия, выживаемость, факторы прогноза

Цель исследования. Оценить влияние результатов проведенной биопсии с последующим морфологическим исследованием сторожевого лимфатического узла (СЛУ) на выживаемость пациентов с меланомой кожи (МК).

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 79 больных с МК туловища и конечностей, средний возраст $52,9 \pm 17,4$ года. Оценивали количество лимфоузлов (ЛУ) в каждом лимфатическом бассейне, их расположение, осуществляли идентификацию СЛУ, выполняли их биопсию. Лечение пациентов проводили на основании результатов морфологического исследования удаленного препарата. Пациентам, у которых обнаруживалось метастатическое поражение ЛУ, производили лимфодиссекцию с последующим адъювантным лечением по показаниям. Выполнена оценка значимых клинико-морфологических признаков для обнаружения метастазов в СЛУ, а также влияния характеристик СЛУ на выживаемость больных МК.

Результаты. Установлено, что наличие метастазов в СЛУ является важным фактором прогноза выживаемости пациентов с меланомой. 3-летняя выживаемость больных с метастазами МК в СЛУ составила 56,9%, у больных без метастатического поражения СЛУ выживаемость составила 81,2% ($p < 0,001$). Показано, что общая выживаемость пациентов зависит от объема поражения СЛУ: 3-летняя выживаемость при размерах метастазов в СЛУ до 2 мм составила 76,1%, более 2 мм – 29% ($p = 0,002$).

Заключение. Морфологический статус СЛУ у пациентов с МК следует рассматривать как важный прогностический фактор прогрессирования заболевания, а также в качестве критерия формирования группы пациентов высокого риска для дальнейшего проведения адъювантного лечения.

Введение. Несмотря на то что меланома является относительно редким заболеванием, до 80% смертности вследствие злокачественных заболеваний кожи приходится на данную патологию, при этом в последние годы отмечается рост заболеваемости меланомой кожи (МК) [1, 2].

При распространении меланомы чаще всего первыми в метастатический процесс вовлекаются регионарные ЛУ, исследование которых на нали-

чие опухолевых клеток позволяет точно установить стадию заболевания и сформировать адекватный план лечения [3]. Полагают, что статус сторожевого ЛУ (СЛУ) является наиболее важным предиктором рецидива заболевания и опухоль-специфической летальности у пациентов с ЛУ-негативной меланомой [1, 4]. Биопсия сторожевого ЛУ (БСЛУ) признана высокоинформативным и малотравматичным методом, использование которого позволяет у большинства пациентов с высокой точностью определить стадию заболевания и выполнить лимфаденэктомию (лимфодиссекцию) на ранних сроках. Адекватное удаление СЛУ с учетом данных лимфатического картирования и при тщательном

Адрес для корреспонденции

Петроченко Николай Сергеевич
E-mail: petrochenko_nikolay@rambler.ru

изучении каждого отображаемого бассейна лимфооттока рассматривается в качестве ключевого фактора правильной идентификации лимфатического бассейна с повышенным риском [5–8].

Несмотря на то что поражение сигнального ЛУ в значительной степени влияет на течение меланомы, выполнение БСЛУ сопряжено с рядом нерешенных вопросов: не определены четкие показания к ее проведению, отсутствуют общепринятые подходы к морфологическому исследованию биоптата, не существует единого мнения касательно вариантов интерпретации результатов последнего. Также отсутствуют четкие критерии прогностических признаков метастатически пораженных СЛУ, в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии клинко-морфологических характеристик ЛУ на выживаемость больных МК.

Цель исследования: оценить влияние результатов проведенной биопсии с последующим морфологическим исследованием сторожевого лимфатического узла на выживаемость пациентов с меланомой кожи.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования проанализированы данные 79 больных, которым проводились диагностика и лечение меланомы кожи туловища и конечностей в 2009–2012 гг. в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Из 79 пациентов 32 (40,5%) мужчины и 47 (59,5%) женщин. Возраст больных варьировал от 23 лет до 81 года, средний возраст составил $52,9 \pm 17,4$ года.

В большинстве случаев МК у пациентов локализовалась на коже нижних конечностей и спины – в 30 (38%) и 21 (26,6%) случаях соответственно. Реже встречались опухоли других локализаций: на коже верхних конечностей – в 16 (20,2%) случаях, передней брюшной стенки – в 9 (11,4%) случаях, передней грудной стенки – в 3 (3,8%) случаях.

По результатам гистологического исследования выявлено, что в 51 (64,5%) случае МК имела эпителиоидноклеточное строение, реже встречался смешанный тип опухоли – у 15 (19%) больных и веретеноклеточный тип опухоли – у 10 (12,7%) пациентов, невоклеточный тип опухоли – в 3 (3,8%) случаях.

У 40 (50,7%) больных толщина опухоли составила от 1 до 4 мм, «тонкие меланомы» (толщина опухоли по А. Breslow которых была менее 1 см) были выявлены у 8 (10,1%) пациентов, «толстые» меланомы кожи (толщина опухоли по А. Breslow которых превышала 4 мм) наблюдались у 31 (39,2%) пациента. У большинства больных была диагностирована опухоль III и IV уровней инвазии: в 43 (54,4%) и 19 (24,1%) случаях, реже встречались МК II и V уровней инвазии: у 12 (15,2%) и 5 (6,3%) больных соответственно.

Стандартное диагностическое исследование включало в себя клинический осмотр первичной опухоли (послеоперационного рубца) и зон

регионарного метастазирования. При наличии изъязвления первичной опухоли выполнялась цитологическая верификация диагноза на основании исследования мазков-отпечатков с поверхности опухоли. Также было выполнено УЗИ первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. При подозрении на наличие метастазов в ЛУ выполнялась тонкоигольная пункционная биопсия подозрительных тканей под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием пунктата. В рамках исследования также проводили УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, общеклинические исследования.

В соответствии с результатами стандартного диагностического обследования была сформирована группа пациентов, которым выполнялась биопсия сторожевого лимфатического узла. Показаниями для выполнения биопсии СЛУ являлись:

- наличие первичной МК или состояние после нерадикального (экономного) иссечения первичной опухоли;
- отсутствие по результатам стандартного диагностического исследования данных о наличии метастатического поражения регионарных ЛУ;
- отсутствие данных, свидетельствующих о генерализации опухолевого процесса.

Пациентам, которым было показано выполнение биопсии СЛУ, выполнялось дополнительное обследование (непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия), в результате которого идентифицировали СЛУ и определяли объем хирургического лечения.

Во всех случаях, где предполагали наличие метастатического поражения ЛУ, была выполнена диагностическая пункция подозрительных участков под контролем УЗИ для цитологической верификации диагноза.

Всем больным с МК, включенным в исследование, проводилась непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия с использованием радиоактивного лимфотропного коллоида, меченного технецием-99м (Наноцис), средний диаметр частиц которого составлял 100 нм, что является оптимальным для обнаружения СЛУ. Приготовление раствора радиофармацевтического препарата (РФП) осуществлялось согласно инструкции по применению. Препарат вводили в малых объемах (по 0,1–0,2 мл, чтобы избежать разрыва папулы на поверхности кожи) с четырех сторон на расстоянии 0,1–1 см от края опухоли или рубца (после нерадикального иссечения МК). Спустя 2 ч после введения РФП проводили скintiграфию на гамма-камере ЕСАМ фирмы Siemens. Использовали параллельный коллиматор высокого разрешения для низких энергий общего назначения с настройкой на фотопик технеция – 99 нм 140 кэВ и выбором окна дискриминации 20%. Изображения записывались в режиме «все тело» для определения путей лим-

фооттока от МК, выполняли статическую и динамическую полипозиционную сцинтиграфию для определения топографии СЛУ. На сцинтиграммах выявлялось депо накопления РФП вокруг опухоли (в месте введения РФП), а также в области зон, соответствующих анатомическому расположению ЛУ, принимающих лимфу от исследуемых участков тела больного. Такие «активные» участки гиперфиксации РФП расценивали как СЛУ.

Оценивали количество СЛУ в каждом лимфатическом бассейне и их расположение, неузловые очаговые накопления, которые иногда могут наблюдаться в складках кожи, представляя собой радиофармацевтические загрязнения радиоколлоидом или лимфангиомы. Метод исследования хорошо переносился больными, побочных реакций на введение препарата не наблюдалось.

Идентификацию сторожевых лимфоузлов осуществляли с применением системы детекции гамма-излучения Gamma Finder II — автономного (беспроводного) переносного устройства, предназначенного для пред- и интраоперационного обнаружения гамма-излучения. В сроки от 3 до 24 ч после введения РФП пациенту выполняли оперативное лечение.

Сторожевым считался ЛУ, интенсивность накопления РФП которым как минимум на 10% превышала интенсивность излучения остальных очагов накопления РФП.

В плановом порядке пациентам, включенным в исследование, выполнялось широкое иссечение первичной опухоли (послеоперационного рубца) с биопсией СЛУ через небольшой линейный разрез в месте разметки кожи. Место разреза определяли на основании данных лимфосцинтиграфии и показаний гамма-датчика. Разрез выполнялся параллельно предполагаемому направлению лимфооттока. Идентификация и удаление СЛУ осуществлялись под контролем Gamma Finder II. После удаления «горячих» ЛУ проводилась пальпаторная ревизия оставшихся тканей этой области для исключения наличия плотных ЛУ, не способных накапливать РФП. Эти ЛУ могли быть сторожевыми, но метастатически измененными, а значит, не способными принимать лимфу от первичной опухоли. Такие ЛУ также подвергались удалению. Если первичная опухоль располагалась недалеко от дренирующего ее лимфатического бассейна, то первым этапом выполнялось ее иссечение, чтобы исключить искажения показаний прибора, вызванные фоновым излучением места введения РФП.

При проведении планового гистологического исследования каждый ЛУ разрезали перпендикулярно его длинной оси на пластины толщиной 3–5 мм, пластины заливали в отдельные парафиновые блоки. Из каждого парафинового блока на ротормном микротоме изготавливали по 1 срезу толщиной

4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали с помощью светового микроскопа при 200- и 400-кратном увеличении. Затем препараты, в которых при окраске гематоксилином и эозином не были выявлены микрометастазы, подвергались иммуногистохимическому исследованию с антителами к Мелан А (А103), НМВ45. Для этого из каждого парафинового блока изготавливались по 2 среза (по 1 срезу для каждого антитела) толщиной 4–5 мкм, которые помещались на стекла, обработанные поли-L-лизинном. Таким образом, из каждого СЛУ суммарно изготавливалось от 3 до 24 срезов. Иммуногистохимическое исследование позволяло обнаружить опухолевые эмболы, состоящие из нескольких (1–8) клеток меланомы.

Дальнейшее лечение пациентов проводили на основании результатов морфологического исследования удаленного препарата. Пациентам с локальным заболеванием в зависимости от стадии опухолевого процесса рекомендовалась иммунотерапия либо динамическое наблюдение. Пациентам, у которых обнаруживалось метастатическое поражение ЛУ, выполнялась лимфодиссекция с последующим адьювантным лечением по показаниям.

Медиана длительности наблюдения за пациентами после выполнения биопсии СЛУ составила 38 мес. Выполнена оценка значимых клиничко-морфологических признаков для обнаружения метастазов в СЛУ. Произведена оценка влияния метастатически пораженных СЛУ и их характеристик на общую выживаемость больных МК.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica, версия 10 (StatSoft, USA), при этом использовали параметрические и непараметрические методы анализа данных. Оценка выживаемости проводилась по методу Каплан–Майер, также был выполнен однофакторный статистический анализ, определяющий прогностическое значение основных клиничко-морфологических признаков метастазов в СЛУ.

Результаты

По данным УЗИ, в общей выборке у 57 (72,2%) из 79 больных изменений в регионарных ЛУ обнаружено не было, тогда как у оставшихся 22 (27,8%) пациентов были выявлены изменения. При этом у 20 (25,3%) больных эти изменения трактовались как гиперплазия ЛУ, у 2 (2,5%) — как подозрение на метастазы МК (цитологическое исследование пунктата подозрительных участков ЛУ у этих пациентов было неинформативным).

При выполнении лимфосцинтиграфии СЛУ были обнаружены и удалены у всех больных, вошедших в исследование. Таким образом, частота успешного картирования составила 100%. При этом у пациентов с МК нижних конечностей лимфоотток осуществлялся в СЛУ, локализованные в ипила-

теральных паховых лимфатических бассейнах, у пациентов с МК верхних конечностей — в ипсилатеральных подмышечных лимфатических бассейнах.

Из 33 пациентов с МК туловища у 28 (84,8%) определялся однонаправленный ток лимфы от опухоли, у 5 (15,2%) — разнонаправленный лимфоотток. При этом из 7 пациентов, МК которых располагалась по линии Sarpey (область средней линии тела и пересекающая ее воображаемая линия, проходящая между пупком и остистым отростком второго поясничного позвонка, и зона шириной до 5 см вокруг них), у 2 (28,6%) пациентов отмечался разнонаправленный лимфоотток. Из 13 человек, МК которых располагалась на удалении от линии Sarpey до 5 см — в 3 (30,8%) случаях лимфоотток осуществлялся в несколько лимфатических бассейнов. При этом у всех пациентов с МК туловища, находившейся на расстоянии более 5 см от линии Sarpey, обнаруженные СЛУ локализовались ипсилатерально в пределах одного лимфатического бассейна. Полученные данные подтверждают необходимость предоперационного выполнения не прямой лимфосцинтиграфии для определения локализации СЛУ, особенно у пациентов, МК которых расположена в зонах перекрестного лимфооттока.

При контрольном интраоперационном поиске СЛУ с помощью портативного гамма-датчика Gamma Finder II не отмечено расхождения данных не прямой лимфосцинтиграфии и гамма-датчика в определении количества СЛУ. Локализация СЛУ варьировала в пределах $1,1 \pm 0,8$ см.

Объем оперативного лечения определяли на основании количества и локализации СЛУ. Пациентам было выполнено иссечение первичной опухоли либо послеоперационного рубца (после нерадикального иссечения МК) с одномоментной биопсией СЛУ: у 39 (49,4%) больных — в подмышечной области, у 35 (44,3%) — в паховой области. Лишь в 5 (6,3%) случаях биопсия СЛУ была выполнена в нескольких анатомических областях: у 2 (2,5%) пациентов — в подмышечных областях с двух сторон, у 2 (2,5%) — в паховых областях с двух сторон, у одного больного (1,3%) — в подмышечной и паховой областях справа. Средний размер СЛУ составил $1,7 \pm 0,2$ см.

Интраоперационных осложнений при выполнении биопсии СЛУ отмечено не было. Ранние послеоперационные осложнения наблюдались у 15 (19%) пациентов, из которых у 13 (16,5%) они были связаны с послеоперационной раной, у 2 (2,5%) — с общим соматическим состоянием больного. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями биопсии СЛУ являлись лимфорея, которая наблюдалась у 6 (7,6%) пациентов, и развитие серомы или гематомы в области послеоперационной раны, которые также наблюдались у 6 (7,6%) пациентов.

Морфологическое исследование удаленного СЛУ проводили в два этапа. При стандартном ги-

стологическом исследовании тонких срезов СЛУ с окраской гематоксилином и эозином у 10 (12,7%) пациентов были выявлены метастазы в СЛУ. Дополнительное выполнение иммуногистохимического исследования позволило выявить метастазы в виде изолированных опухолевых клеток или небольших кластеров еще у 10 (12,7%) пациентов.

В дальнейшем за период наблюдения из 59 пациентов с отрицательными результатами биопсии СЛУ у 3 (5,1%) больных наблюдалось развитие метастазов МК в сроки от 7 до 24 мес в тех же регионарных лимфатических бассейнах, в которых выполнялась биопсия. Следовательно, результат биопсии СЛУ у этих пациентов можно рассматривать как ложноотрицательный. Показатели диагностической эффективности БСЛУ составили: частота успешного картирования — 100%, частота ложноотрицательных результатов — 13%, вероятность отсутствия рецидивов после отрицательного результата БСЛУ — 5,1%. Диагностическая информативность БСЛУ для выявления метастазов МК в регионарные ЛУ составила: чувствительность — 87%, специфичность — 100%, точность — 96,2%.

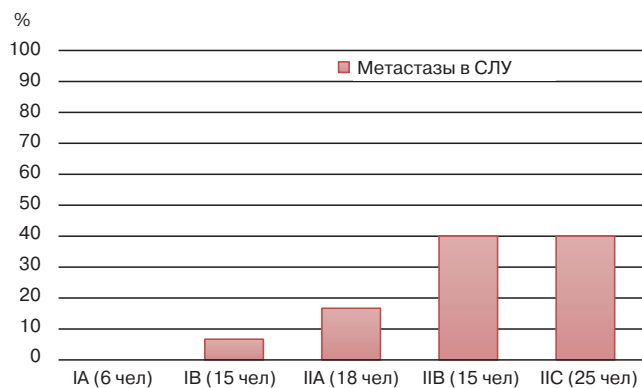
Установлено, что у мужчин достоверно чаще выявляли метастазы в СЛУ, чем у женщин: в 37,5 и 17% случаях соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с МК конечностей метастазы в СЛУ были выявлены в 17,4% случаях, тогда как у пациентов с меланомой кожи туловища — в 36,4% ($p < 0,05$).

Результаты оценки прогностической значимости клинко-морфологических признаков в отношении выявления метастазов в СЛУ представлены в табл. 1. Связь между клеточным строением опухоли, степенью выраженности лимфоидной инфильтрации, наличием спонтанной регрессии опухоли и частотой метастатического поражения СЛУ не была обнаружена.

Учитывая, что на сегодняшний день распространенность МК устанавливается на основании неинвазивных методов исследования, нельзя исключить вероятность ошибочного установления стадии заболевания. Для сравнения была проведена оценка правильности установления стадий заболевания локальных форм МК без выполнения биопсии СЛУ и с учетом данных биопсии СЛУ. Из рис. 1 видно, что с увеличением стадии заболевания, установленной на основании данных неинвазивных методов исследования и морфологического исследования первичной опухоли, повышается частота выявления метастазов в СЛУ, достигая 40% у пациентов со IIВ, ПС стадиями. Следовательно, у таких пациентов без выполнения БСЛУ стадия заболевания была бы установлена неверно, в результате чего им могло быть проведено неадекватное лечение, что подтверждает целесообразность выполнения БСЛУ пациентам с локальными формами МК. Необходимость выполнения биопсии СЛУ пациентам с МК I стадии является спорной.

Таблица 1. Вероятность развития метастазов в сторожевых лимфатических узлах в зависимости от морфологического строения меланомы кожи

Морфологический признак	Нет метастазов в СЛУ	Есть метастазы в СЛУ	Всего	p
Форма роста				
Поверхностно-распространяющаяся	13 (100%)	0 (0,0%)	13 (100%)	<0,0001
Смешанная	14 (60,9%)	9 (39,1%)	23 (100%)	
Узловая	32 (74,4%)	11 (25,6%)	43 (100%)	
Изъязвление				
Нет	28 (80%)	7 (20%)	35 (100%)	
Есть	31 (70,5%)	13 (29,5%)	44 (100%)	
Уровень инвазии по W. Clark				
II	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (100%)	
III	32 (74,4%)	11 (25,6%)	43 (100%)	
IV	15 (78,9%)	4 (21,1%)	19 (100%)	
V	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)	
Толщина опухоли по A. Breslow				
≤1 мм	8 (100%)	0 (0,0%)	8 (100%)	<0,005
1,01–2 мм	19 (90,5%)	2 (9,5%)	21 (100%)	<0,02
2,01–4 мм	14 (73,7%)	5 (26,3%)	19 (100%)	
>4,0 мм	18 (58,1%)	13 (41,9%)	31 (100%)	<0,01
Видимая сосудистая инвазия				
Нет	53 (82,8%)	11 (17,2%)	64 (100%)	<0,005
Есть	6 (40%)	9 (60%)	15 (100%)	<0,005

**Рис. 1. Частота обнаружения метастазов в сторожевом лимфоузле у пациентов с локальными стадиями меланомы кожи, установленными без выполнения биопсии сторожевого лимфоузла**

За время наблюдения пациентов после выполненного иссечения МК с БСЛУ и лимфодиссекцией (при наличии метастазов в СЛУ) у 33 (41,8%) больных выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания (развитие регионарных или отдаленных метастазов опухоли). Не отмечено статистически значимого влияния возраста пациентов, локализации первичной опухоли, количества путей лимфооттока, клеточного строения и наличия спонтанной

регрессии первичной опухоли на прогрессирование заболевания пола.

Результаты оценки влияния других факторов на прогрессирование МК представлены в табл. 2.

Установлено, что митотический индекс первичной опухоли в значительной степени влияет на вероятность прогрессирования заболевания. При высокой митотической активности опухоли, превышающей 2 митоза на мм², вероятность прогрессирования заболевания составляет 47,5% ($p < 0,05$), тогда как при низкой митотической активности 0–2 митоза на мм² — 17,9% ($p < 0,005$).

Выявлено также значительное влияние стадии МК на частоту прогрессирования заболевания. Так, у пациентов с I стадией прогрессирование наблюдалось в 5% случаев ($p < 0,0001$), со IIA стадией — в 13,3% ($p < 0,05$), со IIB — в 37,5%, со IIC — в 41,2%, тогда как при IIIA и IIIB стадиях — в 57,1 и 69,2% ($p < 0,001$) соответственно.

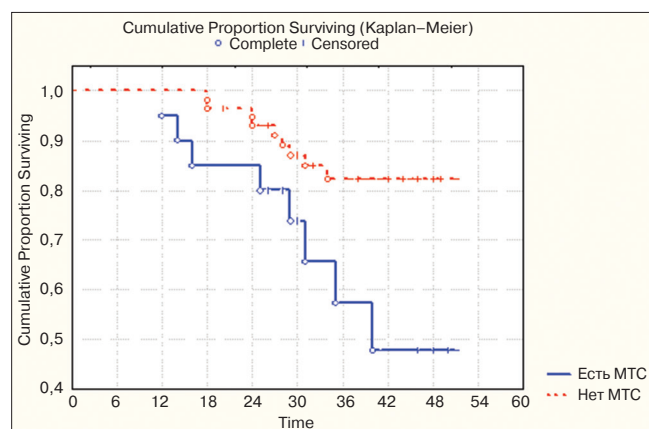
Важным прогностическим признаком прогрессирования заболевания является наличие метастатического поражения СЛУ. У пациентов с метастазами МК в сторожевом лимфоузле наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания

Таблица 2. Вероятность прогрессирования заболевания у пациентов с меланомой кожи в зависимости от морфологического строения опухоли

Морфологический признак	Нет прогрессирования	Есть прогрессирование	Всего	p
Форма роста				
Поверхностно-распространяющаяся	12 (100%)	1 (7,7%)	13 (100%)	<0,01
Узловая	12 (52,2%)	11 (47,8%)	23 (100%)	
Смешанная	14 (67,4%)	29 (32,6%)	43 (100%)	
Изъязвление				
Нет	29 (82,9%)	6 (17,1%)	35 (100%)	<0,005
Есть	24 (54,5%)	20 (45,5%)	44 (100%)	<0,005
Уровень инвазии по W. Clark				
II	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12 (100%)	<0,02
III	27 (62,8%)	16 (37,2%)	43 (100%)	
IV	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)	
V	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)	
Толщина опухоли по A. Breslow				
≤1 мм	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)	
1,01–2 мм	20 (95,2%)	1 (4,8%)	21 (100%)	<0,0001
2,01–4 мм	13 (68,4%)	6 (31,6%)	19 (100%)	
>4 мм	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31 (100%)	<0,0001
Видимая сосудистая инвазия				
Нет	47 (73,4%)	17 (26,6%)	64 (100%)	<0,05
Есть	6 (40%)	9 (60%)	15 (100%)	<0,05

после выполнения лимфаденэктомии в 65% случаев. Среди пациентов, у которых метастазы в СЛУ не были выявлены, прогрессирование наблюдалось значительно реже — в 22% случаев ($p<0,002$).

Как видно из рис. 2, наличие метастазов в СЛУ существенно влияет на общую выживаемость пациентов с МК.

**Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от наличия метастазов в сторожевом лимфатическом узле**

В течение первых шести месяцев наблюдения за пациентами отмечалась 100%-ная выживаемость больных независимо от распространенности заболевания, тогда как 3-летняя выживаемость у пациентов с МК при наличии метастазов в СЛУ и без таковых существенно отличалась и составила 56,9 и 81,2% соответственно ($p<0,001$).

В рамках настоящего исследования также была оценена выживаемость пациентов с учетом размеров метастазов в СЛУ. Согласно морфологической классификации, под микрометастазами мы подразумевали как собственно микрометастазы размерами от 0,2 до 2 мм, так и изолированные опухолевые клетки, размеры которых менее 0,2 мм; в случае макрометастазов их размер превышал 2 мм.

При построении кривых выживаемости с учетом степени поражения СЛУ было выявлено, что в течение первых 3 лет наблюдения кривая выживаемости пациентов без метастазов и с микрометастазами в СЛУ отличалась незначительно и составила 81,2 и 76,1% соответственно (рис. 3). В то же время при наличии макрометастазов в СЛУ 3-летняя выживаемость пациентов была значительно ниже — 29% ($p=0,02$).

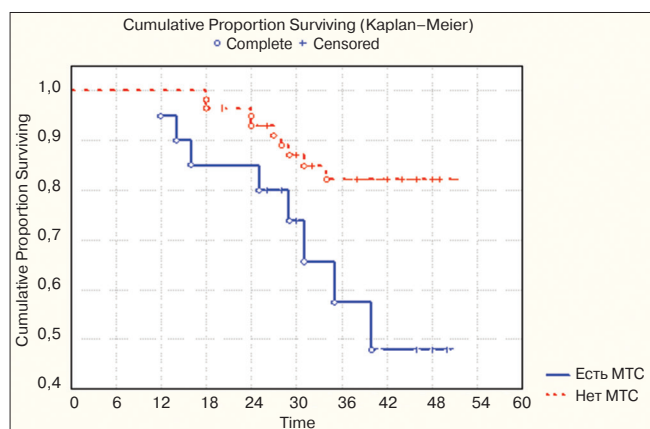


Рис. 3. Выживаемость больных в зависимости от наличия и размеров метастазов в сторожевых лимфатических узлах

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие метастазов в СЛУ является важным фактором прогноза выживаемости пациентов с меланомой. Так, 3-летняя выживаемость больных с метастазами МК в СЛУ составила 56,9%, тогда как без метастатического поражения СЛУ выживаемость составила 81,2% ($p < 0,001$). Установлено, что общая выживаемость пациентов зависит от объема поражения СЛУ, при этом 3-летняя выживаемость пациентов с метастазами в СЛУ размером до 2 мм включительно составила 76,1%, с метастазами размером более 2 мм — 29% ($p = 0,002$).

Следует отметить, что попытки определения прогностической роли метастатического поражения СЛУ предпринимались рядом авторов. Так, в исследовании Rousseau и соавт. у 1375 пациентов после БСЛУ оценивали факторы, позволяющие прогнозировать наличие метастазов в СЛУ. По результатам многофакторного анализа установлено, что толщина опухоли по A. Breslow и наличие изъязвления первичной опухоли являются доминирующими независимыми прогностическими факторами наличия метастазов в СЛУ. К значимым факторам прогноза авторы отнесли возраст пациентов старше 50 лет и аксиальную локализацию опухоли. Отмечено, что с увеличением стадии заболевания (по критериям AJCC) наблюдается значительное увеличение частоты метастатического поражения СЛУ [7].

В проведенном нами исследовании толщина опухоли по A. Breslow, локализация первичной опухоли на туловище и стадия заболевания также являются ключевыми факторами прогноза наличия метастазов в СЛУ ($p < 0,05$). В отличие от данных Rousseau и соавт. в нашем исследовании не отмечено влияния возраста пациентов на наличие метастазов в СЛУ, но такие факторы прогноза, как мужской пол, узловая форма роста и видимая сосудистая инвазия, являются значимыми факторами прогноза.

Для «тонкой» МК описаны различные прогностические факторы наличия метастазов в СЛУ.

Так, Kesmodel и соавт. [8] рассматривали такие критерии, как значение митотического индекса, толщины опухоли по A. Breslow и пола пациентов, Bleicher и соавт. [9] — возраст пациентов, Lowe и соавт. [10] — уровни инвазии по W. Clark III. В нашем исследовании «тонкая» МК наблюдалась лишь у 8 пациентов, ни у одного из них метастазы в СЛУ не были выявлены. При динамическом наблюдении у 1 (12,5%) больного были выявлены множественные метастазы в легких, которые развились через 15 мес после биопсии СЛУ. Малое количество пациентов с «тонкой» МК не позволило нам определить факторы прогноза наличия метастазов в СЛУ и течения заболевания.

Gershenwald и соавт. изучали влияние статуса СЛУ и других прогностических факторов на прогрессирование заболевания и выживаемость пациентов с МК I–II стадий. У 612 пациентов с первичной МК авторы оценивали влияние таких прогностических факторов, как толщина опухоли по A. Breslow, наличие изъязвления опухоли, уровень инвазии опухоли по W. Clark, локализацию опухоли, пол пациента и наличие метастазов в СЛУ на безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемость. По результатам исследования опухоль-специфический статус СЛУ был расценен как самый значимый прогностический фактор безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости. Толщина опухоли по A. Breslow и наличие изъязвления опухоли оказывали влияние на выживаемость пациентов при отсутствии метастатического поражения СЛУ, но не представляли никакой дополнительной прогностической информации в отношении пациентов с метастазами в СЛУ [11].

Таким образом, БСЛУ рассматривается как точный метод исследования, позволяющий определить наличие регионарных метастазов у пациентов с первичной МК и выделить группу пациентов, у которых раннее выполнение лимфаденэктомии может улучшить прогноз и течение заболевания. Кроме того, морфологический статус СЛУ у пациентов с клинически негативными ЛУ является не только самым важным прогностическим фактором прогрессирования заболевания, но и критерием формирования группы пациентов высокого риска для дальнейшего проведения адъювантного лечения.

Некоторые авторы считают, что в качестве ценного прогностического фактора при удалении СЛУ может рассматриваться результат гистологического исследования негативного СЛУ, полученного при выполнении лимфодиссекции [12, 13]. При этом показано, что у больных с одинаковым количеством положительных ЛУ наличие положительного несторожевого ЛУ является прогностически более неблагоприятным фактором, чем такое же общее количество позитивных СЛУ [14]. У больных с низким риском и низким количеством микроме-

тастозов диссекция ЛУ может рассматриваться не только как метод диагностики и лечения, но и как инструмент клинического наблюдения с помощью методов визуализации.

Выполненная в рамках нашего исследования оценка влияния метастатически пораженных СЛУ на общую выживаемость пациентов показала, что 3-летняя выживаемость существенно отличалась у пациентов с метастазами МК в СЛУ и без метастазов в СЛУ и составила 56,9 и 81,2% соответственно ($p < 0,001$). При оценке влияния размера метастаза в СЛУ, иными словами, объема его поражения, нами выявлено, что общая 3-летняя выживаемость пациентов с микрометастазами в СЛУ незначительно отличается от выживаемости пациентов без метастазов в СЛУ, значения показателей составляют 76,1 и 81,2% соответственно ($p = 0,02$). В то же время при наличии макрометастазов в СЛУ 3-летняя выживаемость пациентов была значительно ниже и составила 29%.

В целом данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают, что БСЛУ является высокоинформативной и малотравматичной методикой, позволяющей у большинства пациентов верно установить стадию заболевания и в ранние сроки при минимальном объеме метастазов выполнить лимфодиссекцию, что способствует улучшению прогноза течения заболевания.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Т.К. Харатишвили, Б.Ю. Бохян.
- Сбор и обработка материала — Н.С. Петроченко, Д.А. Буров.
- Статистическая обработка данных — К.Б. Андреева, К.В. Сипратова.
- Написание текста — К.Б. Андреева, К.В. Сипратова.
- Редактирование — Т.К. Харатишвили.

ЛИТЕРАТУРА

- Schuitevoerder D, Bubic I, Fortino J, Massimino KP, Vetto JT. Patients with sentinel lymph node positive melanoma: who needs completion lymph node dissection? *Am J Surg*. 2018;215(5):868-872. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.01.033. Epub 2018 Feb 15.
- Hong A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J*. 2012;18:203-207. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31824b241a. Review.
- Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, Flaherty DC, Lee JH, Stern SL, O'Day SJ, Foshag LJ, Faries MB. Impact of completion lymph node dissection on patients with positive sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Am Coll Surg*. 2016;223(1):9-18. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.045.
- Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1479-1487. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1884.
- Pasquali S, Sommariva A, Spillane AJ, Bilimoria KY, Rossi CR. Measuring the quality of melanoma surgery — highlighting issues with standardization and quality assurance of care in surgical oncology. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(3):561-571. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.06.397.
- Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, Balch CM, Berman BS, Cochran A, Delman KA, Gorman M, Kirkwood JM, Moncrieff MD, Zager JS, Lyman GH. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(2):356-377. DOI: 10.1245/s10434-017-6267-7.
- Rousseau DL, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(5):569-574.
- Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, Terhune KP, Alavi A, Elder DE, Ming ME et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):449-452.
- Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1326-1331.
- Lowe JB, Hurst E, Moley JF, Cornelius LA. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Dermatol*. 2003;139(5):617-621.
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999;17:976-983.
- Brown RE, Ross MI, Edwards MJ, Noyes RD, Reintgen DS, Hagendoorn LJ, Stromberg AJ, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR. The prognostic significance of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3330-3335. DOI: 10.1245/s10434-010-1208-8. Epub 2010 Jul 20.
- Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J, Hari DM, Shin-Sim M, Difronzo AL, Faries MB. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg*. 2013;148(9):879-884. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.3044.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ, Morton DL. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3324-3329. DOI: 10.1245/s10434-010-1203-0.

Статья поступила 11.10.2018 г., принята к печати 18.12.2018 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

Информационная страница

Харатишвили Теймураз Кобаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Бохян Бениамин Юрикович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Петроченко Николай Сергеевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Буров Денис Александрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Андреева Ксения Борисовна, ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, кафедра ФДПО онкологии, аспирант кафедры.

Сипратова Ксения Викторовна, ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, кафедра онкологии, ординатор кафедры.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

SIGNAL LYMPH NODE BIOPSY AS A PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH LOCAL FORMS OF SKIN MELANOMA

Kharatishvili T.¹, Bokhyan B.¹, Petrochenko N.¹, Burov D.¹, Andreeva K.², Sipratova K.³

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO); 115478, Moscow, Kashirskoe sh., 23

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, b. 1

³ Federal State Budgetary Educational Institution Additional Professional Education «Russian Medical Academy Continuous Professional Education» Ministry of Health Russian Federation; Russia, 125993, Moscow, str. Barrikadnaya, 2/1, b. 1

Key words: melanoma, regional metastasis, sentinel lymph node, biopsy, survival, prognostic factors

Purpose. To assess the impact of biopsy followed by a morphological study of the sentinel lymph node (SLN) on patients survival with skin melanoma (SM).

Materials and methods. We analyzed the results of the 79 patient's examination with SM of the trunk and extremities; the average age was 52.9 ± 17.4 years. We assessed the number of lymph nodes (LN) in each lymphatic pool, their location, carried out the identification of SLN and performed their biopsy. Patients was treated according the results of morphological study removed tissue. In a case, there were found out metastatic lesion of LN, patients was underwent lymphadenectomy followed by adjuvant treatment if medically required. We performed the assessment of significant clinical and morphological signs for the detection of metastases in the SLN, as well as incidence of the SLN's characteristics on the patient's survival with SM.

Results. We established that the presence of metastases in SLN is an important factor in predicting the survival of patients with melanoma. 3-year survival of patients with metastases SM in SLN was 56.9%, in patients without metastatic lesions of SLN, survival was 81.2% ($p < 0.001$). Our study shown that the overall survival of patients depends on the volume of lesions of SLN: 3-year survival with the size of metastases in SLN up to 2 mm was 76.1%, more than 2 mm – 29% ($p = 0.002$).

Conclusion. The morphological status of SLN in patients with SM should be consider as an important prognostic factor for the disease progression, as well as indication for the correlation with a high-risk group for further adjuvant treatment.