

ИССЛЕДОВАНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ С РАНЕЕ ОПЕРИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, Ю.С. Мардынский, Н.В. Селиванова, Н.А. Горбань, Н.А. Олейник, А.Л. Стародубцев, Г.А. Давыдов, Л.М. Кондрашёва

Федеральное государственное бюджетное учреждение Медицинский радиологический научный центр Министерства здравоохранения России, г. Обнинск

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, Технефит

Цель исследования. Подтвердить возможность и необходимость исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) у больных с ранее удаленной клинически локализованной меланомой кожи.

Материалы и методы. В исследование включены 43 больных клинически локализованной меланомой кожи, получивших лечение по месту жительства в объеме экономного или широкого иссечения первичной опухоли. Исследование СЛУ проводили с использованием отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Технефит и отечественного специализированного гамма-детектора «Радикал».

Результаты. Сторожевые лимфатические узлы выявлены, и проведена их биопсия у всех 43 больных. Субклинические метастазы в них найдены у 10 пациентов (23,3%), т. е. практически у каждого 4-го больного, всем им была выполнена радикальная лимфаденэктомия, у трех (30%) из них были выявлены метастазы в другие лимфатические узлы. Частота выявления метастазов в СЛУ возрастала с увеличением уровня инвазии: Clark $\leq$ II – 0,0%, III–IV – 21,4%, при V уровне – 66,7%; Breslow $\leq$ 1 мм – 0,0%, 1–2 мм – 12,5%, 2–4 мм – 15,8%, 4 мм – 66,7%. Также частота метастазов в СЛУ была в два раза выше у больных с изъязвленными опухолями – 31,2 против 15,0% без изъязвления, а также при отсутствии или слабо выраженной лимфоидной инфильтрации в сравнении с выраженной ее степенью – 29,4 и 18,8% соответственно. Ни у одного больного за период наблюдения после биопсии СЛУ не было выявлено регионарного рецидива.

Заключение. Исследование СЛУ возможно и необходимо у больных с ранее оперированной меланомой кожи, что позволяет предупредить развитие регионарных рецидивов у каждого 4-го такого больного.

Введение

В настоящее время в большинстве онкологических учреждений страны лечение клинически локализованной меланомы кожи, т. е. меланомы без клинических и УЗИ (ультразвукового исследования) признаков вовлечения регионарных лимфатических коллекторов, а также отдаленных метастазов (I–II клинические стадии), сводится к ее иссечению, часто в «экономном» объеме. Регионарный же контроль заболевания осуществляется посредством наблюдения за состоянием лимфатических узлов при периодических обследованиях и выполнению терапевтической лимфаденэктомии (ЛАЭ) только в случае возникновения регионарного рецидива.

Однако частота такого варианта развития событий, по данным собственных наблюдений, уже при промежуточной меланоме, наиболее частой клинической форме, в которой выявляется это заболевание, достигает 25% случаев [1]. При этом регионарные рецидивы у таких больных ассоциированы со значительным ухудшением отдаленных результатов лечения. Так, десятилетняя специфическая выживаемость, наблюдаемая нами в предыдущих исследованиях, у этих больных была ниже в два раза – $24,3 \pm 6,1$ против $50,8 \pm 11,6\%$ у больных, у которых субклинические метастазы были удалены при выполнении профилактической лимфаденэктомии. Показатель безметастатической выживаемости в этих же группах был ниже уже в три раза – $16,7 \pm 4,8$ против $48,8 \pm 10,9\%$ соответственно ($p=0,024$). Многие пациенты в настоящее время информированы о такой возможности развития заболевания и остаются неудовлетворенными помощью, оказанной

Адрес для корреспонденции

Кудрявцев Д.В.

E-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru

в обычном объеме. Желание избежать рецидивов заболевания заставляет их повторно обращаться в другие специализированные учреждения, в том числе и в наш центр, за консультацией по поводу рисков неблагоприятного развития болезни и возможности избежать этого. Однако оценить дальнейшее течение заболевания и, соответственно, дать правильные рекомендации невозможно без знания статуса регионарных лимфатических узлов — наличия или отсутствия в них субклинических регионарных микрометастазов, которые станут причиной будущего прогрессирования заболевания. Выявить же их можно только с помощью исследования сторожевых лимфатических узлов, которое традиционно выполняется одномоментно с удалением первичной опухоли. В то же время данных об эффективности этой методики у больных, ранее оперированных в объеме удаления первичной опухоли, в доступной литературе отсутствуют. Поэтому мы сочли необходимым исследовать возможность определения сторожевых лимфатических узлов у ранее оперированных больных меланомой кожи без клинических признаков вовлечения регионарных лимфатических коллекторов. Теоретически этот подход можно полностью обосновать, основываясь на теории «лимфогенного метастазирования рака и пролиферации» [2]. Исходя из нее, после удаления первичной меланомы лимфатический узел, отвечающий за данный участок кожи, остается на месте, и ничто не мешает его так же найти, введя лимфотропный радиофармацевтический препарат (РФП) внутрикожно в области послеоперационного рубца. Тем более что в настоящее время все чаще и не всегда обоснованно используется экономное иссечение первичной опухоли [3]. С целью проверки этого

предположения мы включили в наше исследование больных, у которых по месту жительства меланомы уже была иссечена, часто нерадикально, или удалена в объеме расширенной биопсии или как невус кожи. Все больные были без УЗИ признаков вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов.

Материалы и методы

В исследование включены 43 больных меланомой кожи, обратившиеся за консультацией в ФГБУ МРНЦ МЗ России в период с марта 2010 по апрель 2014 г. после иссечения первичной опухоли по месту жительства. На момент обращения все больные имели клинические или лабораторно-инструментальные данные об отсутствии регионарных и отдаленных метастазов. Средний возраст в группе составил 44 года. Женщин было 30 (средний возраст 42 года) и 13 мужчин (средний возраст 55 лет) в соотношении 2,3:1 соответственно. Локализация первичной опухоли на конечностях отмечена у 22 больных, на туловище — у 19, в области головы и шеи — у 2 пациентов. У большинства больных по данным гистологических заключений с места жительства или пересмотров предоставленных гистологических препаратов были установлены основные характеристики первичной опухоли: Breslow — у 38 пациентов, Clark — у 37, данные об изъязвлении имелись у 36 и лимфоидной инфильтрации — у 33 больных. Структура группы по этим морфологическим признакам представлена в табл. 1 и 2 соответственно.

Исследование сторожевых лимфатических узлов осуществляли посредством введения в кожу, в четыре точки вокруг послеоперационного рубца на расстоянии 1–2 см стерильного раствора, содержащего лимфотропный РФП активностью 30–77 МБк

Таблица 1. Частота выявления субклинических метастазов в сторожевых лимфатических узлах у больных с ранее иссеченной меланомой кожи в зависимости от толщины первичной опухоли и глубины инвазии

	Breslow, установлен у 38 больных					Clark, установлен у 37 больных			
	≤1 мм	1–2 мм	2–4 мм	>4 мм	х мм	≤II	III–IV	V	х
N	5 (11,6%)	8 (18,6%)	19 (44,2%)	6 (13,9%)	5 (11,6)	6 (1,9%)	28 (65,1%)	3 (7,0%)	6 (13,9)
Mts в СЛУ	0 0%	1 12,5%	3 15,8%	4 66,7%	2 40%	0 0%	6 21,4%	2 66,7%	2 33,3%

Таблица 2. Частота субклинических метастазов в СЛУ у больных с ранее иссеченной меланомой в зависимости от наличия изъязвления и степени лимфоидной инфильтрации в первичной опухоли

Группы	Изъязвление, установлено у 36 больных			Лимфоидная инфильтрация, установлена у 33 больных		
	Нет, n=20	Есть, n=16	Неизвестн., n=7	(+++ и ++), n=16	(+) и (–), n=17	Неизвестн., n=9
Mts в СЛУ	3 15,0%	5 31,2%	2 28,6%	3 18,8%	5 29,4%	2 22,2%
p	p=0,2222			p=0,2424		

(^{99m}Tc -Технефит), в среднем $48,5 \pm 11,5$ МБк, общим объемом 0,8–1 мл. Распределение РФП оценивали через 40–120 мин на гамма-камере Siemens, e-cam+, а также с помощью ОФЭКТ/КТ на аппарате Philips, BrightView ХСТ, что позволяло определить лимфатический бассейн, в который дренируется лимфа из места расположения опухоли, визуализировать сторожевой лимфатический узел и определить его проекцию на кожу (рис. 1).

Непосредственно биопсию СЛУ выполняли на следующий день в самостоятельном варианте или одномоментно с удалением ложа первичной меланомы кожи, при наличии данных о нерадикальном объеме удаления первичной опухоли. Остаточной активности на следующий день было достаточно для получения стойкого сигнала, который регистрировали специализированным ручным гамма-детектором «Радикал» (НТЦ «Амплитуда, г. Зеленоград), под интраоперационным контролем которого и выполняли прицельную биопсию через небольшой (3–4 см) кожный разрез. Предварительно гамма-детектор прошел технические испытания, на его применение в клиническом исследовании было получено разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Срочное гистологическое исследование замороженных срезов в нашем исследовании не выполнялось, так как информативность этой методики при меланоме, по данным литературы, оценена в 35% в сравнении с чувствительностью исследования срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, что является неудовлетворительным для необходимого уровня чувствительности метода [4]. В работе применяли исследование серийных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. В сомнительных случаях использовали методики иммуногистохимического исследования на MelanA и HMB-45.

В случае выявления микрометастазов в СЛУ вторым этапом через одну-две недели выполняли радикальное удаление всего лимфатического бассейна, из которого был взят узел для исследования, в объеме радикальной лимфаденэктомии.

Сравнительный анализ качественных признаков выполняли методом сравнения долей – критерий z с поправкой Йетса на непрерывность. Критической величиной уровня значимости статистических исследований традиционно считали 0,05. Чувствительность метода, т. е. «не найти там, где есть», и специфичность метода – «найти там, где нет» – рассчитывали в соответствии с общепринятыми формулами – (1) и (2) соответственно [5]:

Результаты

Сторожевые лимфатические узлы были обнаружены у всех больных в этой группе, микрометастазы в них были выявлены у 10 пациентов, что составило 23,3% случаев. Этот показатель был даже несколько выше, чем в группе из 100 больных с первичными меланомами, в которой метастазы в СЛУ наблюдали в 17% случаев ($p=0,1888$) [6]. Всем больным с субклиническими метастазами в СЛУ вторым этапом была выполнена лимфаденэктомия коллектора, из которого был забран сторожевой узел для исследования. После выполнения лимфаденэктомии субклинические метастазы в других лимфатических узлах были выявлены у трех больных. Таким образом, вероятность наличия микрометастазов в других лимфатических узлах помимо сторожевого узла составила 30% случаев, из чего следует, что выполнение ЛАЭ у таких больных целесообразно. Таким образом, после исследования сторожевых лимфатических узлов практически каждый 4-й больной в этой группе получил шанс избежать регионарного рецидива и как следствие 90% вероятности развития летального исхода из-за дальнейшего прогрессирования заболевания в результате достижения своевременного регионарного контроля заболевания.

На частоту субклинического метастазирования в сторожевые лимфатические узла влияла толщина опухоли по Breslow и уровень инвазии по Clark (см. табл. 1).

Из 11 больных с опухолями толщиной до 1 мм и уровнем инвазии I–II ни в одном случае не наблюдали субклинического метастазирования в сторожевые лимфатические узлы. Однако результаты другого нашего исследования биопсии СЛУ у первичных больных меланомой кожи показали, что и у пациентов с тонкой меланомой не исключена возможность скрытого регионарного метастазирования. В целом же больные с опухолями толщиной более 1 мм и уровнем инвазии III и выше должны подвергаться процедуре исследования сторожевых лимфатических узлов, о чем четко свидетельствуют данные табл. 1.

Также на частоту субклинического регионарного метастазирования влияло наличие изъязвления опухоли – метастазы в сторожевые лимфатические узлы при этом наблюдались в два раза чаще, чем в случаях без изъязвления, а также слабая лимфоидная инфильтрация по границам опухоли (см. табл. 2). Однако различия в этом нашем исследовании не достигли статистической значимости, в том числе, вероятно, и из-за значительного числа больных, у

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Истинно положительные}}{\text{Истинно положительные} + \text{Ложноотрицательные}} \cdot 100 \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{Истинно отрицательные}}{\text{Истинно отрицательные} + \text{Ложноположительные}} \cdot 100 \quad (2)$$

которых не удалось установить эти морфологические характеристики опухолей, так как больные получили первичное лечение в других учреждениях, часто неспециализированных. Поэтому в части случаев гистологические препараты либо отсутствовали, либо использовалась информация из гистологических заключений, сделанных по месту жительства.

Таким образом, частота выявления субклинических метастазов в СЛУ у ранее оперированных больных зависела от основных прогностически значимых морфологических характеристик первичной меланомы с большим акцентом на толстые опухоли с высоким уровнем инвазии и изъязвлением эпидермиса.

Ни у одного больного, вошедшего в данное исследование, не наблюдали регионарных рецидивов после проведенного лечения.

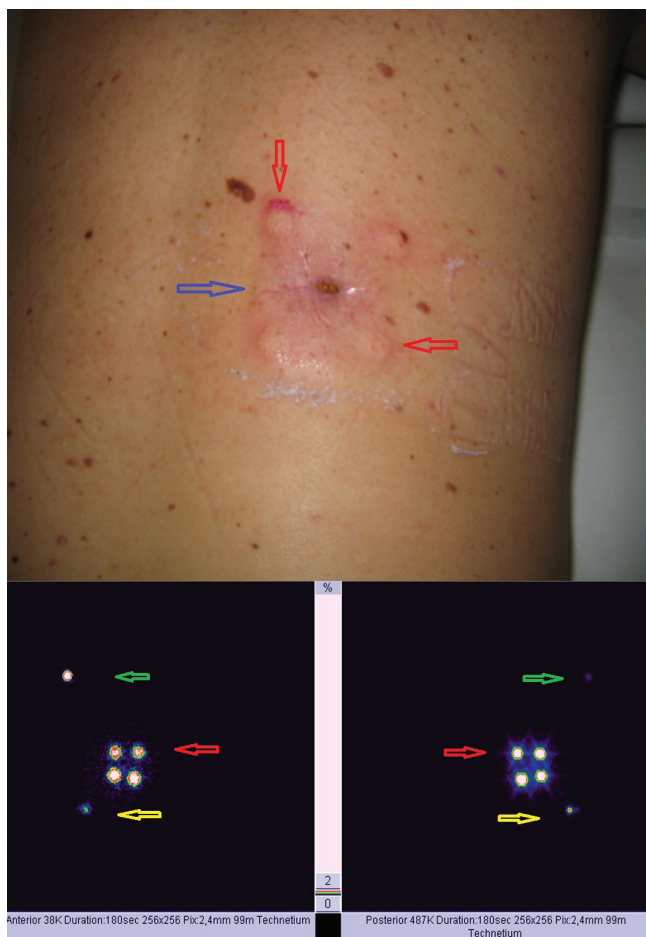


Рисунок. Картирование сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) посредством лимфосцинтиграфии. Больной К. — меланома кожи спины справа. Синяя стрелка — постоперационный рубец после нерадикального удаления меланомы кожи как невуса с расхождением швов. Красные стрелки — места внутрикожного введения РФП. Зеленые стрелки — СЛУ подмышечной области справа. Желтые стрелки — атипичная локализация второго СЛУ в жировой клетчатке правой поясничной области (гистологически подтверждено)

Оценка отдаленных результатов по критерию выживаемости в настоящее время не проводилась на основании того, что в более раннем исследовании нами было показано, что эффект исследования сторожевых лимфатических узлов на выживаемость может быть оценен не ранее чем через 4 года наблюдения [6]. В настоящее время в группе из 33 больных без метастазов в сторожевые лимфатические узлы все больные живы без признаков прогрессирования в сроки от 3 до 52 мес (средний срок наблюдения $19,6 \pm 14,3$ мес), кроме одной больной, у которой на 25-м мес наблюдения были выявлены метастазы в легкие. В настоящее время ей проводится системная терапия.

В группе из 10 пациентов, у которых выявлены субклинические метастазы в сторожевые лимфатические узлы, период наблюдения составил от 3 до 49,3 мес (средний срок наблюдения $14,7 \pm 13,4$ мес). Из них двое больных умерли в сроки 9,0 и 13,6 мес в результате множественных метастазов в печень и множественных метастазов в мягкие ткани соответственно. Остальные восемь больных наблюдаются без признаков прогрессирования заболевания.

Чувствительность и специфичность метода исследования сторожевых лимфатических узлов в этой группе оказалась равной 100%.

Заключение

Таким образом, в этом исследовании было принципиально показано, что сторожевой лимфатический узел, контролировавший участок кожи, на котором локализовалась ранее иссеченная опухоль, может быть обнаружен и исследован на предмет установления статуса регионарных лимфатических коллекторов. Это позволяет предупредить развитие регионарного рецидива меланомы кожи за счет раннего и своевременного регионарного контроля у каждого 4-го такого больного, а по сути, дать шанс на жизнь со значительно более низкой вероятностью прогрессирования заболевания. Все это свидетельствует о необходимости применения данного метода у больных с ранее иссеченной меланомой, толщина которой превышает 1 мм, уровень инвазии III и выше, а также присутствует изъязвление опухоли. Учитывая то, что регионарные рецидивы наиболее часто развиваются в сроки от 9 до 24 мес, выполнение исследования сторожевых лимфатических узлов у больных с ранее иссеченной меланомой кожи будет иметь клинический смысл в сроки до 6 мес после удаления первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцев Д.В., Мардынский Ю.С., Кудрявцева Г.Т., Туркин О.И. Клиническое значение метастазов меланомы кожи в лимфатических узлах: результаты 30-летнего исследования комбинированного и комплексного лечения.

- Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009, т. 20, № 1, с. 22-27.
2. Лойт А.А. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации. А.А. Лойт, А.В. Гуляев. СПб.: ЭЛБИ. 2005, 88 с.
 3. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. The new England journal of medicine. 2004, v. 350. No. 8, p. 757-766.
 4. Denninghoff V.C., Kahn A.G., Falco J. et al. Sentinel lymph node: detection of micrometastases of melanoma in a molecular study. Mol. Diagn. 2004, v. 8. No. 4, p. 253-258.
 5. Greenberg R. Medical Epidemiology, 3rd edition. R. Greenberg, S. Daniels, D. Flanders — Lange Medical Books. NY, 2001, 215 p.
 6. Цыб А.Ф., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Может ли исследование сторожевых лимфатических узлов увеличить выживаемость больных с клинически локализованной меланомой кожи? Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 34-40.

Статья поступила 20.07.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

SENTINEL LYMPH NODE EXAMINATION IN PATIENTS WITH CLINICALLY LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA AFTER REMOVAL OF THE PRIMARY TUMOR

Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Mardynskiy Y.S., Selivanova N.V., Gorban N.A., Oleinik N.A., Starodubtsev A.L., Davydov G.A., Kondrashova L.M.

Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center of the RF Health Ministry», Obninsk

Key words: cutaneous melanoma, sentinel lymph nodes, Technephit

Purpose. To confirm the feasibility and necessity of sentinel lymph node (SLN) examination in patients with clinically localized cutaneous melanoma after removal of the primary tumor.

Materials and methods. The study involved 43 patients with clinically localized cutaneous melanoma who had undergone sparing or wide-local excision treatment at place of residence. SLN examination was performed using the domestic radio-pharmaceutical ^{99m}Tc-Technephit and domestic specialized gamma-detector «Radical».

Results. In all 43 patients, sentinel lymph nodes were identified and examined with biopsy. Subclinical SLN metastases were detected in 10 patients (23.3%), i.e. practically in every fourth patient, and all of them underwent radical lymphadenectomy. In three of these patients (30%), metastases to other lymph nodes were found. The detection rate of SLN metastases increased with level of invasion: Clark level ≤II – 0.0%, III–IV – 21.4%, V – 66.7%; Breslow's thickness ≤1 mm – 0.0%, 1–2 mm – 12.5%, 2–4 mm – 15.8%, ≥4 mm – 66.7%. The detection rate of SLN metastases was twice as high in patients with ulcerous tumors (31.2 versus 15.0% without ulceration). It was also higher in slight lymphoid infiltration or in its absence compared to moderate and marked lymphoid infiltration: 29.4% versus 18.8%, respectively. During the follow-up period after SLN biopsy, no regional recurrence was noted.

Conclusion. It is feasible and necessary to examine SLN in patients with previously removed cutaneous melanoma. SLN examination helps prevent a regional recurrence in every fourth patient.