Роль особенностей строения лимфатической системы в комплексной оценке риска множественного субклинического поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи

О.Э. Абрамова¹, Д.В. Кудрявцев², А.А. Курильчик¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Ольга Эдуардовна Абрамова OEAbamova@yandex.ru

Введение. Меланома кожи — опухоль с высоким метастатическим потенциалом. Чаще всего встречается ее лимфогенное распространение. Именно поэтому оценка состояния регионарных зон лимфооттока является прогностически значимым аспектом диагностики данного заболевания.

Цель исследования — проанализировать результаты предоперационной лимфосцинтиграфии и определить ее значимость для прогнозирования множественного поражения регионарных лимфатических узлов при клинически локализованной меланоме кожи.

Материалы и методы. В исследование включены 89 пациентов с клинически локализованной меланомой кожи, которым были выполнены биопсия сторожевого лимфатического узла и регионарная лимфаденэктомия. Данные морфологического исследования сопоставлены с результатами предоперационной лимфосцинтиграфии.

Результаты. Проанализированы такие данные, как число зон лимфооттока и сторожевых лимфатических узлов в 1 анатомической зоне, а также их сочетание.

Заключение. На основании результатов предоперационной лимфосцинтиграфии пациентов с меланомой кожи невозможно точно определить риск метастатического поражения лимфатических узлов, однако полученные данные свидетельствуют о его увеличении у больных с несколькими очагами накопления радиофармпрепарата и несколькими зонами лимфооттока.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевой лимфатический узел, лимфосцинтиграфия, микрометастаз, биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А. Роль особенностей строения лимфатической системы в комплексной оценке риска множественного субклинического поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):11–5. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-11-15.

THE PECULIARITIES OF THE STRUCTURE OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF RISK FOR MULTIPLE SUBCLINICAL REGIONAL LYMPH NODE INVOLVEMENT IN CUTANEOUS MELANOMA

O.E. Abramova¹, D.V. Kudryavtsev², A.A. Kurilchik¹

¹A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Department of Healthcare; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

Contacts: Olga Eduardovna Abramova OEAbamova@yandex.ru

Introduction. Melanoma skin is a tumor with a high metastatic potential. Often, its lymphogenous spread is realized in the first place. That is why the assessment of the state of the regional zones of lymph drainage is a prognostically significant aspect of the diagnosis of this disease.

The study objective — to estimate the possible predictive value of the results of preoperative lymphoscintigraphy for multiple regional lymph node involvement in clinically localized cutaneous melanoma.

Materials and methods. The study involved 89 patients with clinically localized cutaneous melanoma who underwent sentinel lymph node biopsy and regional lymphadenectomy. Morphological findings were compared with the results of preoperative lymphoscintigraphy.

Results. In this paper, quantitative data such as the number of lymphatic drainage areas, the number of sentinel lymph nodes in one anatomic region and their combination were considered.

Conclusion. It was impossible to determine unambiguously the number of involved lymph nodes. However, the lymphoscintigraphic findings were suggestive of a higher risk for multiple lymph node involvement in patients with several accumulation zones and several lymphatic drainage areas.

Key words: melanoma skin, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, micrometastasis, sentinel lymph node biopsy

For citation: Abramova O.E., Kudryavtsev D.V., Kurilchik A.A. The peculiarities of the structure of the lymphatic system in a comprehensive assessment of risk for multiple subclinical regional lymph node involvement in cutaneous melanoma. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(4):11–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-11-15.

Введение

Каждое злокачественное новообразование характеризуется определенным метастатическим потенциалом. Также у некоторых заболеваний есть тропность к конкретным органам. При меланоме с учетом анатомии кожи и активного лимфатического дренажа первостепенным является лимфогенное метастазирование. В свою очередь, в соответствии с локализацией первичной опухоли можно выделить основные пути возможного регионарного лимфооттока и определить лимфатический узел (ЛУ), подвергаемый наибольшему риску метастатического поражения. Ранее в клинической практике в связи с этим аспектом рутинно выполняли регионарную лимфаденэктомию, приводившую в ряде случаев к неоправданной травме с угрозой осложнений без значимого положительного влияния на течение основного заболевания. Это было обусловлено невозможностью объективной оценки состояния регионарного лимфатического русла на основании только клинических данных. Также не учитывались возможные анатомические особенности строения лимфатической системы конкретного пациента.

Внедрение в клиническую практику концепции сторожевых ЛУ, по сути, изменило понимание тактики радикального лечения пациентов с рядом онкологических заболеваний. Ее применение позволяет учитывать все возможные аномалии строения и индивидуальные особенности лимфооттока. В первую очередь это касается пациентов с меланомой кожи, для которой лимфогенное распространение является первостепенным. Его ранняя диагностика служит залогом улучшения результатов лечения.

К настоящему времени пройден долгий научный путь от рутинного применения профилактической лимфаденэктомии до отказа от терапевтической лимфаденэктомии у пациентов с положительными сторожевыми ЛУ. Формирование концепции сторожевых ЛУ не было молниеносным. Впервые строение лимфатической системы было описано французским анатомом XIX в.

М.Р. С. Sappey в труде «Атлас анатомии лимфатического дренажа кожи», созданном на основе данных, полученных при введении ртути в кожу трупа [1]. Позднее, в 1953 г., A.I. Sherman и M. Ter-Pogossian использовали для этой цели золото (Au^{198}) и зафиксировали отток лимфы не только от кожных покровов, но и других органов [2]. Определение «сторожевой лимфатической узел» в 1977 г. ввел R.M. Cabanas. Ему удалось зафиксировать первый ЛУ на пути лимфооттока у пациентов с опухолью полового члена [3]. Автор определил сторожевой ЛУ как узел, имеющий наибольший риск метастатического поражения при лимфогенном распространении опухолевых клеток по организму. Дальнейшие изыскания в этом направлении провели E. Holmes и соавт. В результате они разработали новый подход. В 1977 г. E. Holmes успешно применил предоперационную лимфосцинтиграфию с целью детальной визуализации регионарного русла у 32 пациентов с меланомой кожи [4]. D.L. Morton и соавт. в 1992 г. для маркировки сторожевых ЛУ предложили использовать изосульфано-синий краситель путем его введения перитуморально во время операции [5, 6]. И наконец, J.C. Alex и D.N.K. Krag пришли к идее совместного применения предоперационной лимфосцинтиграфии и ручного гамма-детектора (интраоперационно) [7]. Данная методика применяется и в настоящее время.

В 2010 г. японские авторы предложили новый метод картирования сторожевых ЛУ. С этой целью они описали применение индоцианина зеленого, которое в связи с его зеленой флуоресценцией облегчает навигацию во время операции [8]. Также довольно новой методикой является магнитный метод определения сторожевого ЛУ. По аналогии с предыдущими методиками оксид железа вводят перитуморально. Спустя 20 мин препарат накапливается в сигнальном ЛУ и его можно выявить интраоперационно с помощью специального магнита [9].

Для лучшего понимания процесса метастазирования меланомы кожи на субклиническом уровне проведено

несколько многоцентровых исследований (MSLT-II, DeCOG-SLT), посвященных изучению морфологических характеристик как первичной опухоли, так и метастаза опухоли в сторожевой ЛУ. Однако, несмотря на наличие различных пред- и интраоперационных методов визуализации сторожевых ЛУ, клинически значимые результаты диагностического этапа в этих работах не отражены.

Из вышесказанного следует, что определение локализации сторожевого ЛУ, его удаление и последующий морфологический анализ позволяют определить тактику лечения в случае отсутствия в этом узле клеток опухоли. Однако может оставаться неясным вопрос о множественности поражения при наличии положительного сторожевого ЛУ.

Цель — проанализировать результаты предоперационной лимфосцинтиграфии и определить ее значимость для прогнозирования множественного субклинического поражения регионарных ЛУ при меланоме.

Материалы и методы

В исследование включены 89 пациентов с клинически локализованной меланомой кожи, которым с целью визуализации сторожевого ЛУ была выполнена лимфосцинтиграфия после перитуморального введения (в ряде случаев — введения рядом с послеоперационным рубцом) отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc Технефит активностью 60–80 МБк. В ходе морфологического исследования удаленного сторожевого ЛУ, локализованного при помощи ручного гамма-детектора «Радикал», у всех включенных в исследование пациентов выявлено его субклиническое метастатическое поражение.

Впоследствии всем больным проведена регионарная лимфаденэктомия. У 24 (27 %) пациентов диагностировано множественное поражение регионарных ЛУ, т.е. поражение не только сторожевого ЛУ, но и следующего за ним узла.

Результаты

Для оценки возможного прогностического значения результатов лимфосцинтиграфии в отношении множественного субклинического поражения ЛУ пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в соответствии с числом очагов накопления радиофармпрепарата (по данным предоперационной лимфосцинтиграфии пораженного лимфоколлектора). По результатам исследования у 33 (37,1 %) из 89 больных был визуализирован 1 очаг накопления радиофармпрепарата, соответствующий сторожевому ЛУ (1-я группа), у 37 (41,6 %) — 2 очага (2-я группа) и у 19 (21,3 %) — 3 очага и более (3-я группа). В результате двухэтапного хирургического лечения у 5 (15,2 %) пациентов 1-й группы выявлено поражение сторожевого ЛУ и узла, следующего за ним. Во 2-й группе множественное по-

ражение ЛУ обнаружено у 11 (29,7 %) больных, в 3-й группе — у 8 (42,1 %) ($p < 0,1$) (рис. 1).

Рис. 1. Частота множественного метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в группах в зависимости от числа очагов накопления радиофармпрепарата по данным лимфосцинтиграфии

Fig. 1. The frequency of multiple metastatic lesions of regional lymph nodes in groups depending on the number of foci of accumulation of the pharmaceutical drug according to lymphoscintigraphy

Также мы проанализировали прогностическую значимость количества зон лимфооттока от участка кожи, в котором диагностирована меланоме. В нашей выборке у 59 (66,3 %) пациентов лимфоотток осуществлялся в 1 регионарную зону (1-я группа), у 27 (30,3 %) — в 2 (2-я группа), у 3 (3,4 %) — в 3 зоны (3-я группа). Множественное поражение ЛУ выявлено у 12 (20,3 %) больных с 1 зоной лимфооттока, у 12 (44,4 %) — с 2 зонами и не обнаружено у пациентов с 3 зонами ($p < 0,05$) (рис. 2).

Рис. 2. Частота множественного поражения лимфатических узлов в зависимости от числа зон лимфооттока

Fig. 2. The frequency of multiple lymph node lesions depending on the number of lymph outflow zones

После получения результатов статистической оценки вышеуказанных групп мы сравнили взаимосвязь исследуемых признаков и развития множественного метастатического поражения ЛУ. В 1-ю группу были включены пациенты с 1 очагом накопления радиофармпрепарата в 1 лимфоколлекторе и с 1–3 зонами лимфооттока, во 2-ю группу – пациенты с несколькими очагами накопления радиофармпрепарата, соответствующими нескольким ЛУ в 1 зоне, в 3-ю группу – пациенты с множественными очагами накопления данного препарата в 2 зонах и более. Частота множественного поражения ЛУ в каждой из групп составила 15, 25 и 50 % соответственно ($p < 0,025$) (рис. 3).

Таким образом, на этапе подготовки к проведению биопсии сторожевого ЛУ невозможно однозначно определить число пораженных ЛУ, однако их процентное соотношение в выделенных группах свидетельствует о большем риске их множественного поражения у пациентов с несколькими очагами накопления радиофармпрепарата и несколькими зонами лимфооттока по результатам лимфосцинтиграфии. Это говорит о пользе проведения лимфаденэктомии в данном лимфатическом коллекторе у пациентов с микрометастазом в сторожевом лимфатическом узле.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что критериями оценки риска множественного

Рис. 3. Частота выявления множественного поражения регионарных лимфатических узлов при различной комбинации признаков, полученных по данным предоперационной лимфосцинтиграфии
Fig. 3. The frequency of detection of multiple metastatic lesions of regional lymph nodes with a different combination of signs obtained according to the data of preclear lymphoscintigraphy

поражения ЛУ при меланоме могут служить скорость течения лимфы, а также фактические размеры ЛУ, для подтверждения чего необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sappey M.P.C. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés. Paris: A. Delahaye & E. Lacroisier, 1874.
2. Sherman A.I., Ter-Pogossian M. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer 1953;6(6):1238–40. DOI: 10.1002/1097-0142(195311)6:6<1238::aid-cnrcr2820060618>3.0.co;2-6.
3. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456–65. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i.
4. Holmes E.C., Moseley H.S., Morton D.L. et al. A rational approach to the surgical management of melanoma. Ann Surg 1977;186(4):481–90. DOI: 10.1097/0000658-197710000-00010.
5. Morton D.L. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
6. Morton D.L., Thompson J.F., Essner R.H. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Ann Surg 1999;230(4):453–63. DOI: 10.1097/0000658-199910000-00001.
7. Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. Surg Oncol 1993;3(2):137–43. DOI: 10.1016/0960-7404(93)90001-f.
8. Kitai T., Kawashima M., Toi M. Bio-optical devices in indocyanine green fluorescence guided sentinel node biopsy for breast cancer. Open Surg Oncol J 2010;2:78–82.
9. Петровский А.В., Афанасьева К.В. Использование различных радиофармпрепаратов при биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Радиационная онкология и ядерная медицина 2013;1:85–90. [Petrovsky A.V., Afanasyeva K.V. The use of various radiopharmaceuticals in sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. Radiacionnaya onkologiya i yadernaya medicina = Radiation Oncology and Nuclear Medicine 2013;1:85–90. (In Russ.)].

Вклад авторов

О.Э. Абрамова: сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, разработка концепции и дизайна исследования, участие в операциях;
 Д.В. Кудрявцев: сбор и обработка материала, редактирование статьи, участие в операциях, разработка концепции и дизайна исследования;
 А.А. Курильчик: проведение операций, редактирование статьи.

Authors' contributions

O.E. Abramova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme, article writing, developing the research and concept design, participation in operations;

D.V. Kudryavtsev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article editing, participation in operations, developing the research and concept design;

A.A. Kurilchik: participation in operations, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Э. Абрамова / O.E. Abramova: <https://orcid.org/0000-0003-4695-1330>

Д.В. Кудрявцев / D.V. Kudryavtsev: <https://orcid.org/0000-0003-3654-9356>

А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0001-5329-8419>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 03.11.2021. **Принята к публикации:** 20.11.2021.

Article submitted: 03.11.2021. **Accepted for publication:** 20.11.2021.