

УДК 616-006.81.04

Биопсия сторожевых лимфоузлов у пациентов с локальными формами меланомы кожи

Харатишвили Т.К.¹, Петроченко Н.С.¹, Вишневская Я.В.¹, Кива Е.В.²

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

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ключевые слова: меланома, регионарное метастазирование, сторожевой лимфатический узел, биопсия, лимфосцинтиграфия, ультразвуковое исследование

Цель. Оценка диагностической информативности выявления сторожевых лимфатических узлов (ЛУ) при первичной меланоме кожи (МК).

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 79 больных с МК туловища и конечностей, средний возраст $52,9 \pm 17,4$ года.

Результаты. Сторожевые ЛУ, по данным лимфосцинтиграфии, были обнаружены у всех пациентов. Чувствительность гистологического метода исследования в определении микрометастазов МК в сторожевом лимфатическом узле (СЛУ) составила 50%, специфичность — 100%, точность — 88,3%. Невысокая чувствительность метода свидетельствует о необходимости дополнительного иммуногистохимического исследования СЛУ. Диагностическая информативность метода биопсии ЛУ в отношении выявления метастазов МК в регионарных ЛУ составила: чувствительность — 87%, специфичность — 100%, точность — 96,2%.

Заключение. Биопсия СЛУ является высокоинформативным, малотравматичным методом, позволяющим у большинства пациентов с высокой точностью определить стадию заболевания и выполнить лимфодиссекцию в ранние сроки при минимальном объеме метастазов. Ее выполнение может быть рекомендовано всем пациентам с локальными формами МК. Перед биопсией СЛУ следует проводить непрямую радионуклидную лимфосцинтиграфию для определения путей лимфооттока от первичной МК с последующей статической и динамической полипозиционной сцинтиграфией для определения топографии СЛУ.

Введение

Доля меланомы кожи (МК) в структуре всех злокачественных заболеваний кожи составляет около 10%, в то же время эта опухоль является причиной 65% случаев смерти, вызванных злокачественными заболеваниями кожи [1, 2].

В настоящее время установлено значительное влияние различных клинико-морфологических факторов на течение меланомы. Наиболее важными из них являются следующие характеристики первичной опухоли: толщина опухоли по А. Breslow, наличие или отсутствие изъязвления и митотический индекс. Эти показатели имеют наибольшее значение для МК I и II стадий, поскольку позволяют спрогнозировать наличие субклинических метастазов в регионарных ЛУ, что в свою очередь является

важным независимым прогностическим фактором выживаемости [3–5].

Современные неинвазивные диагностические методы исследования, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных ЛУ, прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, КТ, МРТ, ПЭТ и др., характеризуются высокой (до 30%) частотой ложноотрицательных результатов в отношении регионарных ЛУ при определении метастазов МК [1, 2]. В связи с этим удаление и гистологическое исследование регионарных ЛУ остается наиболее точным методом диагностики распространенности заболевания.

Выполнение профилактической лимфаденэктомии себя не оправдало, поскольку показало улучшение выживаемости лишь в группах пациентов, у которых при морфологическом исследовании обнаружены метастазы в ЛУ. Более чем у 80% пациентов при профилактической лимфаденэктомии метастатическое поражение лимфатических узлов гистологически не определяется, следовательно,

Адрес для корреспонденции

Петроченко Николай Сергеевич

E-mail: petrochenko_nikolayy@rambler.ru

этим пациентам объем хирургического лечения расширяется неоправданно.

Таким образом, сохраняется необходимость поиска более точного и менее инвазивного метода стадирования МК. Более 30 лет назад Feinmesser и соавт. (1987) с помощью сцинтиграфии доказали, что при лимфогенном метастазировании опухолевые клетки сначала поражают один или несколько ЛУ в регионарном лимфоколлекторе — сторожевые ЛУ [6]. В последующем Morton и соавт. (1993) установили, что при наличии или отсутствии опухолевого поражения сторожевых ЛУ можно судить о наличии или отсутствии метастазов во всем регионарном лимфатическом бассейне. Данные этих исследований легли в основу развития методики биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) с целью адекватного стадирования МК и своевременного лечения в необходимом объеме [7]. В то же время выполнение биопсии сторожевых ЛУ сопряжено с рядом нерешенных вопросов: не определены четкие показания к ее выполнению, отсутствуют общепринятые подходы к выполнению БСЛУ, а также к морфологическому исследованию биоптата, не сформировано единое мнение относительно вариантов интерпретации результатов последнего.

Цель исследования состояла в оценке диагностической информативности методов выявления сторожевых лимфатических узлов при первичной меланоме кожи.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования проанализированы данные 79 больных, которым проводили диагностику и лечение меланомы кожи туловища и конечностей в 2009–2012 гг. в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

В исследование были включены 79 пациентов: 32 (40,5%) мужчины и 47 (59,5%) женщин. Больные были в возрасте от 23 лет до 81 года, средний возраст $52,9 \pm 17,4$ года.

В большинстве случаев МК у пациентов локализовалась на коже нижних конечностей и спины, в 30 (38%) и 21 (26,6%) случаях соответственно. Несколько 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 планового гистологического исследования выявлено, что в 51 (64,5%) случае меланома кожи имела эпителиоидноклеточное строение, реже встречался смешанный тип опухоли — у 15 (19%) больных и веретенчатый тип опухоли — у 10 (12,7%) пациентов. Крайне редко наблюдался невоидный тип опухоли — только в 3 (3,8%) случаях.

У 40 (50,7%) больных толщина опухоли составила от 1 до 4 мм, «тонкие» меланомы (толщина опухоли

которых по А. Breslow менее 1 мм) были выявлены у 8 (10,1%) больных, «толстые» меланомы кожи (толщина опухоли по А. Breslow которых превышала 4 мм) наблюдались у 31 (39,2%) пациента.

При анализе данных также было установлено, что у основной массы больных наблюдались опухоли кожи III и IV уровней инвазии: в 43 (54,4%) и 19 (24,1%) случаях соответственно. Гораздо реже были выявлены МК II и V уровней инвазии: у 12 (15,2%) и 5 (6,3%) больных соответственно.

Стандартное диагностическое исследование включало клинический осмотр первичной опухоли (послеоперационного рубца) и зон регионарного метастазирования. При наличии изъязвления первичной опухоли выполняли цитологическую верификацию диагноза на основании исследования мазков-отпечатков с поверхности опухоли. Проводили УЗИ первичной опухоли, зон регионарного метастазирования. При подозрении на наличие метастазов в лимфатических узлах выполняли тонкоигольную пункционную биопсию подозрительных тканей под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием пунктата.

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 выполняли биопсию 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, выполняли дополнительное обследование (непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия), в результате которого идентифицировали СЛУ и определяли объем хирургического лечения.

В ходе УЗИ регионарных лимфатических бассейнов оценивали состояние кожи, мягких тканей, сосудов, проводили идентификацию ЛУ, затем определяли их количество. При этом применяли разработанную в РОНЦ методику исследования ЛУ («Способ ультразвуковой диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов», заявка № 2005114829; приоритет 17.05.05), оценивали ультразвуковые характеристики каждого узла и анализировали выявленные в ЛУ изменения. При этом обращали внимание на такие характеристики УЗ-изображения, как локализация изменений

в ЛУ (под капсулой, в паренхиме или в области ворот), форма ЛУ (округлая, серповидная, неправильная), размеры измененного участка, контуры (ровные, неровные), границы (четкие, нечеткие), структура (однородная, неоднородная), эхогенность (высокая, средняя, низкая), отношение к неизменным тканям, лимфатическим и кровеносным сосудам ЛУ.

Во всех случаях, где было заподозрено метастатическое поражение ЛУ, была выполнена диагностическая пункция подозрительных участков под контролем УЗИ для цитологической верификации диагноза.

Всем больным МК, включенным в исследование, проводили непрямую радионуклидную лимфосцинтиграфию с использованием радиоактивного лимфотропного коллоида, меченного технецием-99м (Наноцис), средний диаметр частиц которого составлял 100 нм, что является оптимальным для обнаружения СЛУ.

При подкожном введении препарата радиоколлоид благодаря небольшому размеру составляющих его частиц свободно проникает из интерстициальной жидкости в лимфатические капилляры через поры в их стенках. Продвигаясь по капиллярам, радиоколлоид улавливается первыми группами ЛУ, где он подвергается фагоцитозу клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Приготовление раствора радиофармацевтического препарата (РФП) осуществляли согласно инструкции по применению. Препарат вводили в малых объемах (по 0,1–0,2 мл во избежание 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-99м 140 кэВ и выбором окна дискриминации 20%.

Изображения записывали в режиме «все тело» для определения путей лимфооттока от МК, что крайне важно в зонах с перекрестным лимфооттоком. Далее проводили статическую и динамическую полипозиционную скintiграфию для определения топографии СЛУ. Полученные изображения обрабатывали с помощью редактора графических изображений. На скintiграммах отчетливо 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 на-

блюдаться в складках кожи и представлять собой радиофармацевтические загрязнения радиоколлоидом или лимфангиомы. Метод исследования хорошо переносился больными, ни у одного из обследованных нами пациентов не было отмечено побочных реакций (эритемы, болезненности либо гиперчувствительности) на введение препарата.

Идентификацию сторожевых лимфоузлов осуществляли с применением системы детекции гамма-излучения Gamma Finder II – автономного (беспроводного) переносного устройства с батарейным питанием и внешним пультом управления, предназначенным для предоперационного и интраоперационного обнаружения гамма-излучения (см. рисунок), характеристики устройства приведены в табл. 1.



Рисунок. Вид прибора Gamma Finder II

В сроки от 3 до 24 ч после введения РФП пациенту выполняли оперативное лечение. Непосредственно перед операцией с помощью системы определения гамма-излучения Gamma Finder II повторно осуществляли поиск СЛУ.

Обнаруживая гамма-излучение, Gamma Finder II издавал звуковой сигнал, и на его жидкокристаллическом экране появлялось числовое значение излучения в диапазоне 140–360 кэВ. По мере приближения к источнику гамма-излучения увеличивались частота издаваемого звукового сигнала и числовое значение излучения, данные о котором менялись на экране (раз в секунду). Коллиматор позволяет сузить «поле зрения» аппарата и используется в ситуациях, когда есть необходимость в распознавании нескольких близлежащих источников излучения.

Сторожевым считался ЛУ, интенсивность накопления РФП которым как минимум на 10% превышала интенсивность излучения остальных очагов накопления РФП. При этом числовое значение излучения не являлось ключевым фактором, так как зависело от времени, прошедшего с момента введения РФП, и от расстояния между первичной опухолью (местом введения РФП) и СЛУ.

В плановом порядке пациентам, включенным в исследование, выполняли широкое иссечение

Таблица 1. Технические характеристики Gamma Finder II

Размеры: длина высота ширина	Приблизительно 255 мм макс. 46 мм 52 мм
Масса	Приблизительно 210 г
Срок службы батареи: в режиме работы в ждущем режиме	300 ч 2 года
Потребление тока при обычной операции	Около 80 мА
¹ Абсолютная чувствительность для ^{99m} Tc (140 кэВ)	10 000 имп/МБк*с
Порог дискриминатора ^{99m} Tc, ¹²³ I, ¹¹¹ In	110 кэВ
² Боковая защита от гамма-излучения 140 кэВ	>99,95%
Пространственное разрешение (FWHM)	14 мм
³ Угловое разрешение (FWHM)	42°

Примечание. ¹ При непосредственном контакте наконечника Gamma Finder II с источником излучения. ² При контакте боковой поверхности дистального конца Gamma Finder II с гамма-излучением. ³ Для удаленных источников излучения (расстояние более 30 см).

первичной опухоли (послеоперационного рубца) и биопсию сторожевых ЛУ через небольшой линейный разрез в месте разметки кожи. Место разреза определяли с помощью данных лимфосцинтиграфии и показаний гамма-датчика. Разрез выполняли параллельно предполагаемому направлению лимфооттока. Идентификацию и удаление СЛУ осуществляли под контролем Gamma Finder II. После удаления «горячих» ЛУ проводили пальпаторную ревизию оставшихся тканей этой области для исключения наличия плотных ЛУ, не способных копить РФП. Эти ЛУ могли быть сторожевыми, но метастатически измененными, а значит, не способными принимать лимфу от первичной опухоли. Такие ЛУ также подвергали удалению. Если первичная опухоль располагалась недалеко от дренирующего ее лимфатического бассейна, то первым этапом выполняли иссечение первичной опухоли, чтобы исключить искажения показаний прибора, вызванные фоновым излучением места введения РФП.

После удаления СЛУ осуществляли контрольное обследование операционного поля гамма-детектором для исключения других источников излучения, оставшихся в ране. Также исследовали удаленный препарат, на котором место максимального излучения РФП помечали ниткой. При наличии нескольких очагов повышенного накопления РФП (СЛУ) осуществляли удаление каждого из них.

Срочное гистологическое исследование удаленного препарата не производили, поскольку описанные в литературе случаи свидетельствуют о низкой информативности данного метода. 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 роторном 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, подвергали иммуногистохимическому исследованию с антителами к Мелан А (A103), НМВ45. Для этой цели из каждого парафинового блока изготавливали по 2 среза (по 1 срезу для каждого антитела) толщиной 4–5 мкм, которые помещали на стекла, обработанные поли-L-лизин. Таким образом, из каждого СЛУ суммарно изготавливали 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, рекомендовали иммунотерапию либо динамическое наблюдение. Пациентам, у которых обнаруживали метастатическое поражение ЛУ, выполняли лимфодиссекцию с последующим адьювантным лечением по показаниям.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica, версия 10 (StatSoft, USA), при этом использовали параметрические и непараметрические методы анализа данных. Учитывали диагностические характеристики методов исследования.

Результаты

По данным УЗИ, в общей выборке у 57 (72,2%) из 79 больных изменений в регионарных ЛУ выявлено не было, тогда как у оставшихся 22 (27,8%) пациентов были выявлены изменения. При этом у 20 (25,3%) пациентов эти изменения трактовали как гиперплазию ЛУ, у 2 (2,5%) — как подозрение на метастазы меланомы кожи (цитологическое исследование пунктата подозрительных участков лимфатических узлов у этих пациентов было неинформативным). Результаты УЗИ зон регионарного метастазирования МК и морфологического исследования удаленных СЛУ представлены в табл. 2.

На следующем этапе работы осуществляли поиск сторожевых лимфатических узлов с помощью непрямой лимфосцинтиграфии. Всем пациентам, включенным в исследование, у которых, по данным УЗИ, не были выявлены метастазы в СЛУ, до выполнения хирургического лечения проводили непрямую лимфосцинтиграфию для определения локализации сторожевых ЛУ.

По локализации первичной опухоли пациентов распределяли следующим образом: на коже туловища (спины, передней грудной и брюшной стенок) опухоль локализовалась у 33 (41,8%) пациентов, на коже нижних конечностей — у 30 (38%) паци-

Таблица 2. Сравнительная оценка результатов исследования регионарных лимфатических узлов ультразвуковым и морфологическим методами

Наличие метастазирования	Нет изменений лимфоузлах (n=57)	Гиперплазия лимфоузлов (n=20)	Подозрение на метастазы в лимфоузлах (n=2)	Всего
Есть метастазы в лимфоузлах (n=20)	12 (21,1%)	7 (35%)	1 (50%)	20 (25,3%)
Нет метастазов в лимфоузлах (n=79)	45 (78,9%)	13 (65%)	1 (50%)	59 (74,7%)

В группе 57 пациентов, у которых, по данным ультразвукового исследования, не отмечено изменений со стороны регионарных ЛУ, у 12 (21,1%) больных обнаружены метастазы в СЛУ при проведении его морфологического исследования. Из 20 пациентов, у которых, по данным УЗИ, изменения в регионарных ЛУ трактовались как гиперплазия, в 7 (35%) случаях при морфологическом исследовании были обнаружены субкапсулярные метастазы опухоли в СЛУ. При этом гиперплазированные ЛУ и СЛУ локализовались как в одной, так и в разных регионарных зонах, без четко выраженной зависимости.

Из 2 пациентов с подозрением на метастазы меланомы кожи в регионарных лимфоузлах у одного было морфологически подтверждено метастатическое поражение СЛУ. У этих больных СЛУ находились в тех же лимфатических бассейнах, где, по данным УЗИ, выявляли ЛУ, которые предположительно были метастатически поражены.

Использование УЗИ регионарных лимфатических узлов в 31,6% случаев дало ложноотрицательный результат, который был рассчитан на основании учета количества морфологически подтвержденных метастазов в СЛУ и количества ложноотрицательных результатов БСЛУ. Большое число ложноотрицательных результатов УЗИ свидетельствует о необходимости проведения дополнительных методов исследования регионарных лимфатических бассейнов для точного установления стадии первичной меланомы кожи и назначения адекватного объема лечения.

ентов, на коже верхних конечностей — у 16 (20,2%) пациентов.

В исследование вошли 33 пациента с меланомой кожи туловища. Из них 17 женщин и 16 мужчин, средний возраст больных составил $52,8 \pm 15,3$ года. По локализации меланомы кожи больных распределяли следующим образом: на коже спины первичная опухоль локализовалась в 21 случае, на коже передней брюшной стенки — в 9 случаях, на коже передней грудной стенки — в 3 случаях.

При выполнении лимфосцинтиграфии СЛУ были обнаружены у всех больных, при этом у 28 (84,8%) пациентов определялся однонаправленный ток лимфы — лимфоотток от первичной опухоли осуществлялся в один регионарный лимфатический бассейн, визуализировался единственный СЛУ (табл. 3). У 5 (15,2%) пациентов был обнаружен разнонаправленный лимфоотток от первичной опухоли — отток лимфы осуществлялся в несколько различных лимфатических бассейнов. При этом у 4 из этих пациентов визуализировались 2 сторожевых лимфатических узла, у одного пациента — 3 сторожевых лимфатических узла.

Согласно концепции Sarpey, область средней линии тела — это воображаемая линия, проходящая между пупком и остистым отростком второго поясничного позвонка, и зона шириной до 5 см вокруг нее, которые являются областями с непредсказуемым или так называемым перекрестным лимфооттоком. С учетом данной концепции пациентов распределяли следующим образом: на линии Sarpey первичная опухоль располагалась у 7 пациентов, на

Таблица 3. Особенности лимфооттока при меланоме кожи туловища

Локализация МК относительно линии Sarpey	Однонаправленный лимфоотток (n=28)	Разнонаправленный лимфоотток (n=5)	Всего
На линии Sarpey	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100%)
На удалении <5 см от линии Sarpey	10 (76,9%)	3 (23,1%)	13 (100%)
На удалении >5 см от линии Sarpey	13 (100%)	—	13 (100%)

расстоянии до 5 см от линии Sarpey — у 13 пациентов, на расстоянии более 5 см от линии Sarpey — у 13 пациентов.

Из 7 пациентов, МК которых располагалась по линии Sarpey, у 2 (28,6%) больных лимфоотток осуществлялся в несколько лимфатических бассейнов. Из 13 пациентов, МК которых располагалась на удалении от линии Sarpey до 5 см, у 3 (23,1%) отмечался разнонаправленный лимфоотток. При этом у всех пациентов с МК туловища, находившейся на расстоянии более 5 см от линии Sarpey, обнаруженные СЛУ локализовались в пределах одного лимфатического бассейна на той же стороне, что и первичная опухоль.

Полученные данные полностью согласуются с концепцией Sarpey и подтверждают необходимость предоперационного выполнения непрямой лимфосцинтиграфии для определения СЛУ, локализация которого часто бывает непредсказуемой.

Поиск сторожевых лимфоузлов при меланоме кожи нижних конечностей был проведен у 30 пациентов с МК нижних конечностей. Из них 20 (66,7%) женщин и 10 (33,3%) мужчин, средний возраст — $53,4 \pm 13,9$ года. Из этой группы 28 (93,3%) больных не получали лечения до обращения в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 2 (6,7%) пациентам предварительно было выполнено нерадикальное иссечение первичной опухоли в других лечебных учреждениях.

По локализации первичной опухоли пациентов распределяли следующим образом: на коже бедра меланома определялась у 11 человек, на коже голени — у 13, на коже стопы — у 6.

При выполнении лимфосцинтиграфии СЛУ были обнаружены у всех пациентов (в 100% случаев). При этом у всех пациентов лимфоотток осуществлялся в сторожевые ЛУ, локализованные в паховом лимфатическом бассейне на той же стороне, что и первичная опухоль.

Поиск сторожевых ЛУ при МК верхних конечностей выполнен 16 пациентам, из них 10 (62,5%) женщин и 6 (37,5%) мужчин, средний возраст — $52,1 \pm 18,6$ года. По локализации опухоли пациентов распределяли следующим образом: на коже плеча первичная опухоль локализовалась у 12 (75%) человек, на коже предплечья — у 4 (25%) человек.

Сторожевые ЛУ, по данным лимфосцинтиграфии, были обнаружены у всех пациентов. У основной части больных выявляли один сторожевой ЛУ,

располагающийся в клетчатке подмышечной области с той же стороны, что и первичная опухоль. У 1 (6,3%) пациента было обнаружено накопление контрастного вещества в двух сторожевых ЛУ подмышечной области на стороне первичного поражения.

При стандартном гистологическом исследовании тонких срезов СЛУ у 10 (12,7%) пациентов были выявлены метастазы в сторожевом ЛУ. Иммуногистохимическое исследование позволило выявить метастазы в виде изолированных опухолевых клеток или небольших кластеров еще у 10 (12,7%) больных. Следует отметить, что у всех пациентов, вне зависимости от количества удаленных СЛУ, метастазы опухоли обнаруживали лишь в одном из них.

Чувствительность гистологического метода исследования при определении микрометастазов МК в сторожевом ЛУ, по результатам нашего исследования, составила 50%, специфичность — 100%, точность — 88,3%, прогностическое значение положительного результата — 100%, прогностическое значение отрицательного результата — 86,8%. Невысокая чувствительность метода свидетельствует о необходимости дополнительного иммуногистохимического исследования СЛУ с применением специфических меланоцитарных маркеров всем пациентам, у которых при рутинном гистологическом исследовании не были выявлены метастазы в СЛУ.

Медиана длительности наблюдения за пациентами после выполнения биопсии СЛУ составила 38 мес. В течение этого периода из 59 пациентов, у которых, по данным морфологического исследования, в СЛУ метастазы опухоли не были выявлены, у 3 (5,1%) пациентов в сроки от 7 до 24 мес развитие метастазов МК наблюдалось в тех же регионарных лимфатических бассейнах, в которых выполняли биопсию СЛУ. Следовательно, результат биопсии СЛУ у этих пациентов можно рассматривать как ложноотрицательный. Основные показатели результативности БСЛУ составили: частота успешного картирования — 100%, частота ложноотрицательных результатов — 13%, вероятность отсутствия рецидивов после отрицательного результата БСЛУ — 5,1%.

Расчеты показали, что диагностическая информативность метода биопсии ЛУ в отношении выявления метастазов МК в регионарные ЛУ составила: чувствительность — 87%, специфичность — 100%, точность — 96,2%.

Заключение

В настоящее время общепризнанно, что точная оценка стадии МК играет важную роль в оценке прогноза заболевания и выборе тактики лечения [4, 8]. При распространении меланомы кожи чаще всего первыми в метастатический процесс вовлекаются регионарные ЛУ. Поэтому исследование этих узлов на наличие опухолевых клеток позволяет точно установить стадию и прогноз заболевания и составить адекватный план лечения [8, 9].

По сей день основным методом оценки состояния регионарных ЛУ остается ультразвуковое исследование [5]. Поскольку в наше исследование заведомо включались только пациенты, у которых, по данным УЗИ, в зонах регионарного метастазирования не были обнаружены метастатически пораженные ЛУ, эффективность УЗ-метода исследования не была оценена. В то же время была установлена частота ложноотрицательных результатов УЗИ на основании результатов выявления морфологически подтвержденных метастазов в СЛУ и количества ложноотрицательных результатов биопсии СЛУ. Частота ложноотрицательных результатов при выполнении УЗИ зон регионарного метастазирования в нашем исследовании составила 31,6%. Наши данные существенно не отличаются от результатов других исследователей, так как частота выявления метастазов в СЛУ и количество ложноотрицательных результатов БСЛУ, по нашим данным, являются сходными. Это в свою очередь свидетельствует о недостаточной эффективности УЗИ-метода в диагностике метастазов и подтверждает необходимость проведения дополнительных методов исследования регионарных лимфатических бассейнов для точного установления стадии заболевания и выполнения соответствующего объема лечения.

По результатам проведенного нами исследования, СЛУ был выявлен у всех пациентов в 100% случаев независимо от его локализации, аналогичные данные были показаны Reintgen и соавт. (1997) [10]. Эти показатели несколько превышают частоту выявления СЛУ, представленную другими авторами. Частота выявления СЛУ, установленная в нашем исследовании и в исследовании Reintgen и соавт. (1997), является сходной.

Направление лимфооттока от первичной опухоли и локализация СЛУ в ряде случаев были непрогнозируемы. В нашем исследовании у пациентов, МК которых локализовалась (согласно классической модели Sarreу) в зоне с перекрестным лимфооттоком, в 25% случаев наблюдался разнонаправленный отток лимфы в несколько лимфатических бассейнов, в то время как у остальных пациентов отток лимфы осуществлялся в один лимфатический бассейн на стороне первичной опухоли.

Предоперационная лимфосцинтиграфия, по данным Ugen и соавт. (2006), позволяет определить лимфатические узлы в подколенной и локтевой ямках у пациентов с опухолями дистальных третей конечностей, в межреберьях — у больных МК брюшной или грудной стенок. В этих зонах СЛУ, по данным этих авторов, выявляются приблизительно в 3,1–10% случаев [11]. В нашем исследовании ни у одного пациента не были выявлены СЛУ, расположенные нестандартно.

Таким образом, данные нашего исследования согласуются с результатами, представленными в сообщениях зарубежных коллег, и подтверждают необходимость предоперационного выполнения не прямой лимфосцинтиграфии пациентам с первичной МК для определения локализации СЛУ.

Частота выявления метастазов при морфологическом исследовании СЛУ, по данным разных авторов, варьирует от 12 до 24%, тогда как в нашем исследовании выявляемость метастазов в СЛУ составила 25,3%. Некоторые различия показателей, возможно, связаны с тем, что 39,2% пациентов, включенных в наше исследование, имели так называемые «толстые» меланомы кожи, толщина по А. Breslow которых превышала 4 мм, а большая часть исследователей имели дело с МК толщиной 1–4 мм.

Carlson и соавт. (2008) при исследовании 134 пациентов с метастазами МК в СЛУ выявили, что при морфологическом исследовании остальных лимфоузлов данного лимфатического бассейна существует вероятность выявить другие метастатически пораженные ЛУ. При этом вероятность опухолевого поражения ЛУ не зависит от объема поражения СЛУ, так как даже у больных с единичными опухолевыми клетками в СЛУ, выявленными при иммуногистохимическом исследовании, вероятность обнаружения метастазов в других ЛУ достигает 21% [12].

В нашем исследовании ни у одного пациента с метастазами в СЛУ при морфологическом исследовании других ЛУ данного лимфатического бассейна метастазы не были выявлены. При стандартном гистологическом исследовании тонких срезов СЛУ метастазы МК были выявлены у 10 (12,7%) пациентов, тогда как дополнительное проведение иммуногистохимического исследования позволило выявить метастазы в виде изолированных опухолевых клеток или небольших кластеров еще у 10 (12,7%) пациентов. Эти данные подтверждают необходимость обязательного дополнения гистологического исследования иммуногистохимическим.

Большинство авторов оценивают БСЛУ как минимально травматичную процедуру, в литературе есть данные об осложнениях в виде лимфостаза, серомы, гематомы, инфицирования послеоперационной раны, возникающих в 1,7–5% случаев. Показано, что после биопсии СЛУ у 1,7% пациен-

тов развивается такое осложнение, как лимфостаз легкой и средней степеней тяжести [13].

Ложноотрицательные результаты биопсии СЛУ определяются количеством развившихся за период наблюдения метастазов МК в лимфоузлах оперированного лимфатического бассейна, в котором ранее не были выявлены метастазы в СЛУ. По данным разных авторов, после отрицательных результатов биопсии СЛУ, в которых не выявлено метастазов МК, у 2–5% пациентов в дальнейшем развиваются метастазы опухоли в том лимфатическом бассейне, в котором была выполнена биопсия СЛУ [2, 5, 8–10].

Таким образом, БСЛУ является высокоинформативным малотравматичным методом, позволяющим у большинства пациентов с высокой точностью определить стадию заболевания и выполнить лимфодиссекцию в ранние сроки при минимальном объеме метастазов. Биопсия сторожевых ЛУ может быть рекомендована всем пациентам с локальными формами МК. В качестве необходимого объема морфологического исследования сторожевого ЛУ следует рассматривать сочетание стандартного гистологического исследования тонких срезов с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимического исследования со специфическими меланоцитарными антителами.

Предоперационная непрямая радиоизотопная лимфосцинтиграфия является высокоэффективным методом обнаружения сторожевых ЛУ и путей лимфооттока от первичной МК. Частота выявления сторожевых ЛУ данным методом составила 100%.

Следует отметить, что эффективность ультразвукового исследования зон регионарного метастазирования первичной меланомы кожи недостаточна: частота ложноотрицательных результатов составила 31,6%. При выполнении биопсии сторожевого ЛУ уровень ложноотрицательных результатов снизился до 5,1%. Эффективность биопсии сторожевого ЛУ составила: чувствительность — 87%, специфичность — 100%, точность метода — 96,2%, частота успешного картирования — 100%, частота ложноотрицательных результатов — 13%, вероятность отсутствия рецидивов после отрицательного результата БСЛУ — 5,1%.

Биопсия сторожевого ЛУ является высокоэффективной и малотравматичной методикой обнаружения метастазов у пациентов с локальными формами меланомы кожи. Выявляемость метастазов в сторожевом ЛУ составила 25,4% при частоте послеоперационных осложнений, равной 16,5%.

Таким образом, перед выполнением биопсии сторожевых лимфатических узлов следует предоперационно проводить непрямую радионуклидную лимфосцинтиграфию в режиме «все тело» для определения путей лимфооттока от первичной меланомы кожи с последующей статической и динамической полипозиционной скintiграфией для определения топографии СЛУ.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харатишвили ТК, Бельшева ТС, Вишневская ЯВ и соавт. Особенности дифференциальной диагностики меланомы кожи современными неинвазивными методами визуализации. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010;2(2):5-14.
2. 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):868-72.
3. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB et al. 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.
4. Кудрявцев ДВ, Кудрявцева ГТ, Гуменецкая ЮВ, Давыдов ГА, Стародубцев АЛ, Олейник НА, Двинских НЮ. Биопсия сторожевых лимфатических узлов с использованием отечественного РФП99МТС-технефит в лечении локализованной меланомы кожи. Исследования и практика в медицине. 2017;4(1):66.
5. Хусейн АА. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов и их пункционная аспирационная биопсия у больных опухолями кожи. Динамическое наблюдение после проведенного лечения. Новообразование. 2017;9:2(17):124-126.
6. Feinmesser R, Freedman L, Noyek AM et al. Metastatic neck diseases: a clinical (radiographic) pathologic correlative study. Arch Otolaryngol. Head&Neck Surg. 1987;113:1307-1310.
7. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanoma of the head and neck. J Clin Oncol. 1993;11:1751-1756.
8. Lee DY, Lau BJ, Huynh KT et al. 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.
9. Balch C, Buzaid A, Soong S, Atkins M, Cascinelli N, Coit D, Fleming I, Gershenwald J, Houghton A, Kirkwood J et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol. 2001;19(16):3635-3648.
10. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J et al. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. Ann Surg. 1997;225:1-14.
11. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles R, Chung DK. The role of lymphoscintigraphy in the detection of lymph node drainage in melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2006;15(2):285-300.

12. Carlson GW, Page AJ, Cohen C et al. Regional recurrence after negative sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg.* 2008;248(3):378-386.
13. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Celia Chao, Reintgen DS, Ross M et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Annals of Surgical Oncology.* 2003;10:676-680.

Статья поступила 09.09.2018 г., принята к печати 18.09.2018 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

Информационная страница

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

Петроченко Николай Сергеевич, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохи-

на» Минздрава России, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Вишневская Яна Владимировна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение отдела патологической анатомии опухолей человека.

Кива Екатерина Владимировна, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии.

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.

BIOPSY OF SENTINEL LYMPH NODES IN PATIENTS WITH LOCAL FORMS OF SKIN MELANOMA

Kharatishvili T.K.¹, Petrochenko N.S.¹, Vishnevskaya Ya.V.¹, Kiva E.V.²

¹ FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Health Ministry of Russia; 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 24

² Pirogov Russian National Research Medical University; Russia 117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1

Key words: melanoma, regional metastasis, sentinel lymph node, biopsy, lymphoscintigraphy, ultrasound

Background. Assessment of diagnostic informativeness of sentinel lymph nodes (LN) detection in primary skin melanoma (MC).

Materials and methods. The results of the examination of 79 patients with MK of the trunk and extremities were analyzed; the average age was 52,9±17,4 years.

Results. According to the lymphoscintigraphy, the LT sentinel was found in all patients. The sensitivity of the histological method in the determination of micrometastases MK in the sentinel lymph node (SLN) was 50%, specificity – 100%, accuracy – 88,3%. The low sensitivity of the method indicates the need for additional immunohistochemical studies of SLN. The diagnostic informativity of the LN biopsy in relation to the detection of MK metastases in regional LNs was: sensitivity – 87%, specificity – 100%, accuracy – 96,2%.

Conclusion. SLN biopsy is a highly informative, low-impact method that allows the majority of patients to determine the stage of the disease with high accuracy and perform lymphadenectomy in the early stages with a minimum amount of metastases. Its implementation can be recommended to all patients with local forms of MK. Prior to biopsy of SLN, an indirect radionuclide lymphoscintigraphy should be performed to determine the pathways of lymphatic drainage from the primary MC, followed by static and dynamic polyposition scintigraphy to determine the topography of SLN.