

ЗНАЧЕННЯ ЛІМФАДЕНЕКТОМІЇ "СТОРОЖОВИХ" ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ МЕЛАНОМИ ШКІРИ КІНЦІВОК І ТУЛУБА

М. М. Кукушкіна, С. І. Коровін, О. І. Солодяннікова, Г. Г. Сукач, А. Ю. Палівець, В. В. Остафійчук, О. М. Потороча

Національний інститут раку, м. Київ

SIGNIFICANCE OF LYMPHADENECTOMY OF "SENTINEL" LYMPH NODES IN COMBINED TREATMENT OF CUTANEOUS MELANOMA, LOCALIZED ON EXTREMITIES AND BODY

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

У теперішній час біопсія СЛВ є діагностичною процедурою, включеною до стандартів лікування МШ у більшості країн світу [1, 2].

Наприкінці 90-х років минулого сторіччя, коли метод почали активно впроваджувати у клінічну практику, виникла робоча гіпотеза, що складалась з кількох тез. По-перше, наявність метастазів у СЛВ є важливим прогностичним чинником, що зумовлює подальший перебіг захворювання і впливає на показники виживання хворих при МШ. По-друге, у пацієнтів, яким здійснюють біопсію СЛВ, показники виживання кращі, ніж у хворих, яким виконують відстрочену регіонарну лімфодисекцію після появи клінічних ознак ураження регіонарного лімфатичного колектора. По-третє, якщо всі субклінічні мікрометастази МШ в СЛВ своєчасно не видалені, з часом вони неодмінно перетворюються на макрометастази. По-четверте, всім хворим за наявності метастазів МШ у СЛВ необхідно виконувати повну регіонарну лімфодисекцію.

Прогностична цінність біопсії СЛВ доведена наприкінці минулого сторіччя у дослідженні, в якому хворі з МШ товщиною понад 1 мм або за рівня інвазії IV-V (за Clark) рандомізовані в 2 групи: одним виконували широке висічення МШ та біопсію СЛВ з подальшою терміною регіонарною лімфодисекцією при виявленні мікрометастазів, іншим — широке висічення пухлини з

Реферат

Проведений порівняльний аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування хворих з приводу меланоми шкіри (МШ), яким здійснені широке висічення первинної пухлини і лімфаденектомія "сторожового" лімфатичного вузла (СЛВ), та пацієнтів, у яких хірургічне втручання обмежене радикальним видаленням первинної пухлини.

Ключові слова: меланома шкіри; біопсія; лімфаденектомія "сторожових" лімфатичних вузлів; результати лікування.

Abstract

There is presented a comparative analysis, performed on immediate and late results of treatment, obtained in patients, suffering cutaneous melanoma, to whom wide excision of primary tumor with lymphadenectomy or radical excision of primary tumor alone were accomplished, basing on a "sentinel" node biopsy data.

Key words: cutaneous melanoma; biopsy; lymphadenectomy of "sentinel" lymph nodes; results of treatment.

подальшим спостереженням і виконанням відстроченої регіонарної лімфодисекції при появі мікрометастазів [3].

За результатами дослідження встановлено, що показники 5-річного виживання хворих за наявності метастазів у СЛВ становили (72,3 ± 4,6)%, без метастазів — (90,2 ± 1,3)%. Таким чином, перша теза робочої гіпотези підтверджена, і у 2002 та 2009 рр. наявність метастазів у СЛВ включена до класифікації AJCC [4].

Проте, в цьому ж дослідженні доведений вплив біопсії СЛВ лише на показники безрецидивного виживання, які становили (78,3 ± 1,6)% — в групі хворих, яким здійснювали широке висічення пухлини і біопсію, та (73,1 ± 2,1)% — тільки широке висічення пухлини (p=0,009). В той же час, показники загального виживання в групах були практично однакові — відповідно (87,1 ± 1,3) та

(86,6 ± 1,6)% (p=0,58). Тобто, друга теза підтверджена лише частково.

Щодо неодмінного перетворення субклінічних метастазів у СЛВ на макрометастази, це положення було піддане сумніву. У хворих, яким виконували лише втручання на первинній пухлині з подальшим спостереженням, метастази в лімфатичних вузлах спостерігали у середньому на 25% рідше, ніж у пацієнтів, яким здійснювали біопсію СЛВ. Тобто, у деяких пацієнтів за наявності метастазів у СЛВ захворювання у подальшому не прогресує, макрометастази не утворюються (так звані "хибно-позитивні" СЛВ), а отже, ім невіправдано здійснюють регіонарну лімфодисекцію та ад'ювантну терапію [5].

Нез'ясованим та дискусійним є питання про доцільність виконання регіонарної лімфодисекції у хворих за наявності мікрометастазів у СЛВ. Сьогодні в більшості країн чинним

стандартом лікування є повне видалення залишкових лімфатичних вузлів регіонарного колектора, в якому виявлені уражені СЛВ. Проте, лише у 10 — 15% з них виявляють метастази меланоми [6, 7].

Одним з напрямків наукових досліджень є пошук прогностичних критеріїв, які зумовлюють ураження "несторожових" лімфатичних вузлів, що дозволить обґрунтувати чіткі показання до виконання регіонарної лімфодисекції [8, 9].

Відповідь на запитання про доцільність виконання регіонарної лімфодисекції ми отримуємо після аналізу результатів дослідження Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials—II (MSLT—II) [10].

Слід зазначити, що подібне дослідження проведене з приводу раку грудної залози T1—2N0M0 з метастазами у СЛВ (ACOSOG Z0011), в якому пацієнти рандомізовані на 2 групи аналогічним чином. Результати лікування пацієнтів у групах практично однакові. Показники безрецидивного виживання після виконання лише біопсії СЛВ становили 83,9%, після біопсії СЛВ та подальшої регіонарної лімфодисекції — 82,2%; показники загального виживання — відповідно 92,5 та 91,8% [11].

Таким чином, деякі питання застосування біопсії СЛВ при МШ не вирішені, що зумовило необхідність проведення цього дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати лікування 309 пацієнтів з приводу МШ товщиною понад 1 мм (за Breslow), локалізованої на шкірі кінцівок або тулуба, за відсутності клінічних ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів, у відділенні онкооптопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин у період з 2009 по 2013 р.

Пацієнтам проведене стандартне обстеження, що включало рентгенографію органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та регіонарних лімфатичних вузлів. Хворі рандомізовані методом конвертів на основну та контрольну групи (схема).

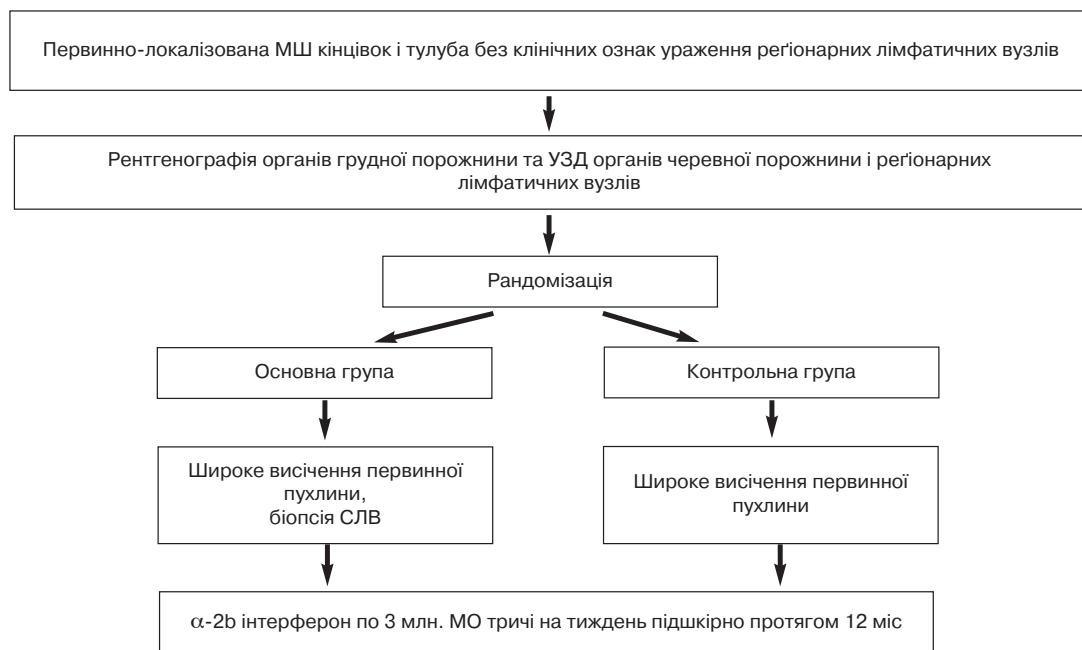
До основної групи включений 151 пацієнт, яким виконували радіонуклідну детекцію СЛВ, широке висічення первинної пухлини та біопсію СЛВ з подальшим призначенням рекомбінантного α -2b інтерферону підшкірно по 3 млн. МО тричі на тиждень протягом 12 міс,

незалежно від наявності ураження СЛВ.

Метод радіонуклідної детекції СЛВ. Напередодні операції (за 24 години) проводили лімфосцинтиграфію для ідентифікації регіонарного лімфоколектора та визначення приблизного розташування в ньому СЛВ. Як лімфотропний радіофармацевт (РФП) використовували колоїди "Nanocis" або "Nanocol1", мічені ^{99m}Tc активністю 75 — 100 МБк, загальним об'ємом не більше 1 мл, які вводили навколо первинної пухлини шкіри в 3 — 4 точки інтрадермально.

Лімфосцинтиграфію проводили безпосередньо після введення радіонукліда та через 2 год за допомогою цифрової гамма—камери ("Spirit DH Mediso") або однофотонного емісійного комп'ютерного томографа, визначаючи на сцинтиграмах депозити РФП в місці його введення та осередки накопичення, відповідні СЛВ.

Орієнтуючись на дані лімфосцинтиграфії, проводили попередню детекцію СЛВ за допомогою портативного гамма—лічильника Europrobe ("Canberra Packard"), відзначали розташування СЛВ на шкірі пацієнта маркером. Через 24 год після введення РФП здійснювали широке



Дизайн дослідження

висічення первинної пухлини з подальшою біопсією СЛВ. Операцію виконували під загальною анестезією. Відступали від краю первинної пухлини 1 – 2 см, за необхідності здійснювали пластику шкіри з використанням вільного або переміщеного клаптя.

Безпосередньо перед біопсією уточнювали локалізацію СЛВ для запобігання неспівпадіння з міткою при релаксації хворого під час операції. Розріз шкіри довжиною 3 – 3,5 см робили над точкою найбільшого рівня радіоактивності. Лімфатичний вузол з високим накопиченням РФП в рані визначали за допомогою щупа портативного гамма-лічильника. Під час ідентифікації СЛВ орієнтувались на інтенсивність накопичення РФП, яка в СЛВ перевищувала таку у сусідніх несторожових лімфатичних вузлах *in vivo* – утрічі, *ex vivo* – у 10 разів.

До контрольної групи включені 158 хворих, у яких хірургічний етап

обмежений радикальним видаленням первинної пухлини з подальшим призначенням рекомбінантного α -2b інтерферону за зазначеною схемою.

Діагноз МШ в усіх хворих верифікований за даними морфологічного дослідження операційного матеріалу, який фіксували у забуференому 10% розчині нейтрального формаліну (рН 7,4) та ущільнювали в парапласт з застосуванням гістіопроектора "Histos-5" ("Milestone", Італія). З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома Microm HM325 ("Thermo scientific", Німеччина), які фарбували гематоксиліном та еозинном.

По завершенні курсу лікування хворим рекомендоване динамічне спостереження протягом 5 років з рентгенографією органів грудної порожнини та УЗД дослідження органів черевної порожнини і регіонарних лімфатичних вузлів.

При порівняльній характеристиці хворих обох груп (табл. 1) встановлено, що основні прогностичні ознаки зіставні. У контрольній групі відзначені переваги щодо позитивного прогнозу за товщиною пухлини (за Breslow) та кількістю поверхневих виразкувань.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування методу радіонуклідної детекції дозволило виявити метастази СЛВ у 35 (23,2%) пацієнтів основної групи.

Частота післяопераційних ускладнень в дослідних групах практично однакова; хірургічні ускладнення коригували з використанням місцевих засобів, що не впливало на тривалість лікування хворих у стаціонарі (табл. 2).

При вивченні особливостей подальшого прогресування захворювання (табл. 3) встановлено, що метастази в основній групі виникли у

Таблиця 1. Порівняльна характеристика хворих дослідних груп

Ознака	Кількість спостережень в групах			
	контрольний		основний	
	абс.	%	абс.	%
Стать				
чоловіки	66	41,8	63	41,7
жінки	92	58,2	88	58,3
Вік, років				
до 30	15	9,5	16	10,6
30 – 50	55	34,8	53	35,1
старше 50	88	55,7	82	54,3
Локалізація				
тулуб	86	54,4	84	55,7
верхні кінцівки	20	12,7	23	15,2
нижні кінцівки	52	22,9	44	29,1
Товщина пухлини за Breslow, мм				
1 – 2	62	39,3	50	33,1
2 – 4	59	37,3	66	43,7
понад 4	37	23,4	35	23,2
Наявність виразкування				
так	48	30,4	65	43,0
ні	110	69,6	86	57,0

Таблиця 2. Порівняльна характеристика післяопераційних ускладнень в дослідних групах

Ускладнення	Кількість спостережень в групах			
	контрольний		основний	
	абс.	%	абс.	%
Нагноєння операційної рани	2	1,3	2	1,3
Гематома	1	0,6	–	–
Некроз клаптя шкіри	2	1,3	2	1,3
Разом ...	5	3,2	4	2,6

Таблиця 3. Локалізація діагностованих у клініці метастазів у дослідних групах

Локалізація метастазів	Частота виявлення в групах, %	
	контрольний	основний
Регіонарні лімфатичні вузли	12,6	5,9
підключичні	–	0,7
пахвові	6,2	2,6
клубові	1,3	0,7
пахвинні	5,1	2,0
Нерегіонарні лімфатичні вузли	1,3	0,7
легені	0,6	2,6
печінка	0,6	–
нирки	0,6	–
шкіра	–	0,7
м'які тканини	–	0,7
Поліорганне ураження	4,2	4,6
лімфатичні вузли та внутрішні органи	2,4	1,4
внутрішні органи	1,9	4,2
Разом ...	20,2	15,2

Таблиця 4. Показники 3-річного безрецидивного виживання залежно від прогностичних факторів

Ознака	Кількість хворих*	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$)	
		контрольний	основний
Стать хворих			
жінки	92/88	76,9 \pm 4,4	86,7 \pm 3,6
чоловіки	66/63	25,1 \pm 5,3	74,7 \pm 5,5 [?]
Вік хворих, років			
18 – 30	15/16	100 \pm 0	86,2 \pm 8,6
31 – 50	55/53	73,5 \pm 5,9	84,2 \pm 5,0
старше 50	88/82	71,1 \pm 4,8	79,8 \pm 4,4
Локалізація первинної пухлини			
кінцівки	72/67	79,4 \pm 4,8	83,0 \pm 4,6
тулуб	86/84	72,3 \pm 4,8	80,9 \pm 4,3 [?]
Товщина первинної пухлини, мм			
1,01–2,0	62/50	93,7 \pm 3,1	97,9 \pm 2,0
2,01–4,0	59/66	74,9 \pm 5,6	76,0 \pm 5,3
понад 4,0	37/35	42,7 \pm 8,1	68,1 \pm 7,9
Виразкування МШ			
ні	110/86	77,2 \pm 4,0	90,2 \pm 3,2
так	48/65	68,1 \pm 6,7	70,9 \pm 5,6
Товщина первинної пухлини, мм			
1,01 – 2, без виразкування	50/36	92,2 \pm 3,8	97,1 \pm 7,8
1,01 – 2, з виразкуванням	12/14	100	100
2,01 – 4, без виразкування	36/34	79,3 \pm 6,7	88,9 \pm 5,4
2,01 – 4, з виразкуванням	24/31	71,0 \pm 9,2	61,9 \pm 8,7
понад 4, без виразкування	24/16	49,5 \pm 10,2	80,7 \pm 9,8 [?]
понад 4, з виразкуванням	13/19	22,2 \pm 10,5	59,9 \pm 11,2 [?]

Примітка. * – кількість хворих у контрольній/основній групі; [?] – різниця показників вірогідна у порівнянні з такими у контрольній групі (p<0,05).

15,2% пацієнтів, у контрольній — у 20,2% (p=0,242).

Перші ознаки прогресування захворювання у вигляді метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах з одночасним ураженням внутрішніх органів або без такого виявлені у контрольній групі у 15,2% пацієнтів, в основній групі — у 7,3% (p=0,028). Метастази в нерегіонарних лімфатичних вузлах вдвічі частіше спос-

терігали у контрольній групі. Віддалені метастази виникли у 9,3% пацієнтів основної групи та у 7,6% — контрольної (p=0,591).

Метастатичне ураження окремих внутрішніх органів спостерігали частіше у хворих основної групи, ніж контрольної — (відповідно у 4,4 та 2,8%), поліорганне ураження — майже однаково часто (у 4,6 та 4,6%).

Показники 3-річного безрецидивного виживання в основній групі становили (82,8 \pm 3,1)%, у контрольній — (73,8 \pm 3,5)% (p=0,056) (рис. 1); загального виживання — відповідно (89,9 \pm 2,5) та (90,9 \pm 2,3)% (p=0,765) (рис. 2).

Проаналізовані віддалені результати лікування хворих залежно від таких прогностичних чинників: статі, віку, локалізації первинної пухли-

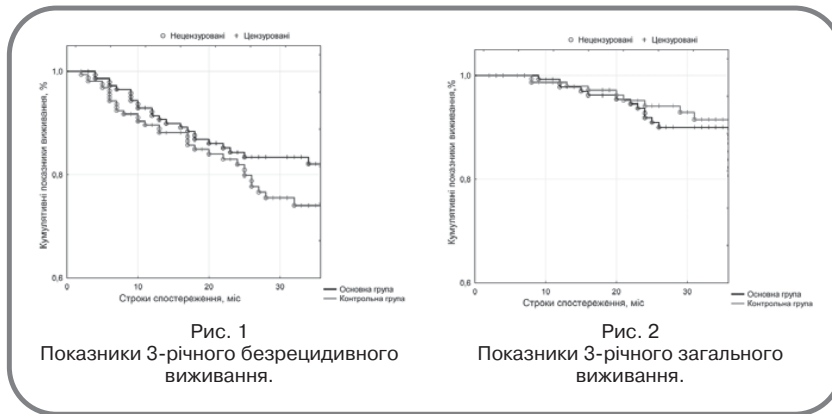


Рис. 1
Показники 3-річного безрецидивного виживання.

Рис. 2
Показники 3-річного загального виживання.

ни, її товщини (за Breslow), наявності виразкування (*табл. 4*).

Встановлений достовірний вплив лімфаденектомії СЛВ на показники 3-річного безрецидивного виживання у пацієнтів чоловічої статі, за товщини первинної пухлини (за Breslow) понад 4 мм, відсутності поверхневого виразкування; при цьому у хворих за товщини МШ (за Breslow) понад 4 мм спостерігали кращі результати лікування як за наявності, так і відсутності поверхневого виразкування. Крім того, відзначено тенденцію до поліпшення результатів лікування в основній

групі у пацієнтів жіночої статі та при локалізації первинної пухлини на шкірі тулуба.

В той же час, показники 3-річного безрецидивного виживання достовірно не різнилися у пацієнтів різного віку, при локалізації на шкірі кінцівок, товщині МШ 1,01 — 2 мм і 2,01 — 4 мм та наявності поверхневого виразкування (за винятком МШ товщиною понад 4 мм).

ВИСНОВКИ

1. Застосування методу комбінованого лікування, що включало лімфаденектомію СЛВ, дозволило

поліпшити показники 3-річного безрецидивного виживання хворих при первинно—локалізованій МШ на 9,0% ($p=0,056$).

2. Лімфаденектомія СЛВ у хворих при МШ, товщина якої перевищувала 4 мм, сприяла достовірному збільшенню показників 3-річного безрецидивного виживання на 25,4% ($p=0,030$).

3. Застосування лімфаденектомії СЛВ у хворих при МШ за відсутності виразкування первинної пухлини сприяло достовірному збільшенню показника 3-річного безрецидивного виживання на 13,0% ($p=0,016$).

4. Лімфаденектомія СЛВ сприяла зменшенню частоти подальшого прогресування захворювання у вигляді метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах удвічі ($p=0,028$), поліпшуючи таким чином локальний контроль.

5. Використання методу лікування з виконанням лімфаденектомії СЛВ не сприяло збільшенню загального 3-річного виживання хворих за первинно—локалізованою МШ.

ЛІТЕРАТУРА

- Melanoma: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Version 1.2015 [Електронний ресурс]. — 2014. — ME4 — Ражим доступу: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
- Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines / R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23, suppl. 7. — P. 86 — 91.
- Sentinel—node biopsy or nodal observation in melanoma / D. L. Morton, J. F. Thompson, A. J. Cochran [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 13. — P. 1307 — 1318.
- Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification / C. M. Balch, J. E. Gershenwald, S. J. Soong [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 6199 — 6206.
- Thomas J. M. Prognostic false—positivity of the sentinel node in melanoma / J. M. Thomas // *Nature*. — 2008. — Vol. 5, N 1. — P. 18 — 23.
- Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma / K. M. McMasters, S. L. Wong, M. J. Edwards [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 9. — P. 137.
- Sentinel lymph node micrometastasis may predict non—sentinel involvement in cutaneous melanoma patients / N. Glumac, M. Hocesvar, V. Zadnik [et al.] // *J. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 98, N 1. — P. 46 — 48.
- Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma / A. A. Ghaferi, S. L. Wong, T. M. Johnson [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16, N 11. — P. 2978 — 2984.
- Prediction of additional lymph node positivity and clinical outcome of micrometastases in sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: a multi—institutional study of 450 patients in Japan / K. Namikawa, N. Yamazaki, Y. Nakai [et al.] // *J. Dermatol.* — 2012. — Vol. 39, N 2. — P. 130 — 137.
- Morton D. L. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT—I and MSLT—II) in melanoma / D. L. Morton // *Clin. Exp. Metastas.* — 2012. — Vol. 29, N 7. — P. 699 — 706.
- Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial / A. E. Giuliano, K. K. Hunt, K. V. Ballman [et al.] // *J. A. M. A.* — 2011. — Vol. 305. — P. 569 — 575.

