

Национальный институт рака, Киев

# ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ТОНКИХ МЕЛАНОМАХ КОЖИ



М.Н. Кукушкина, С.И. Коровин,  
О.И. Солодьянникова, В.П. Баштан,  
Г.Г. Сукач, А.Н. Потороча,  
А.Ю. Паливец, В.В. Остафийчук,  
С.И. Бойчук

Адрес:

Кукушкина Мария Николаевна  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
Тел.: (044) 257-99-46  
E-mail: kukushkina\_07@mail.ru

**Ключевые слова:** меланома  
кожи, толщина  $\leq 1,0$  мм,  
биопсия сторожевых  
лимфатических узлов.

Биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ) является стандартной диагностической процедурой при меланоме кожи. Однако, в отличие от опухолей толщиной  $> 1,0$  мм по Breslow, поражение СЛУ при тонких меланоммах встречается достаточно редко, что вызывает вопрос о целесообразности выполнения биопсии СЛУ у данной категории пациентов. В статье представлены данные об отдаленных результатах биопсии СЛУ у 48 больных меланомой кожи толщиной  $\leq 1,0$  мм, находившихся на лечении в Национальном институте рака.

## ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациентов с первично локализованной меланомой кожи являются кандидатами для проведения биопсии сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Прогностическими факторами появления метастазов в СЛУ являются толщина опухоли по Breslow, ее изъязвление, уровень инвазии по Clark IV–V, возраст больного [1, 2]. В частности, при толщине меланомы 1–2 мм метастазы в СЛУ выявляют в 12–19,7% случаев, при толщине 2–4 мм — в 28–33,2%, а при толщине  $> 4$  мм — в 28–44% [3].

Вопрос о выполнении биопсии СЛУ при так называемых тонких меланоммах (толщиной по Breslow  $\leq 1,0$  мм) не столь однозначен, так как микрометастазы опухоли определяются в 0,94–5,5% случаев. Неблагоприятными прогностическими факторами появления метастазов являются толщина опухоли по Breslow  $> 0,75$  мм, ее изъязвление, уровень инвазии по Clark IV–V, молодой возраст, митотический индекс  $> 0$ , отсутствие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, мужской пол и регрессия первичной опухоли [4]. Более того, при тонких меланоммах частота выявления клинически определяемых метастазов выше частоты диагностирования микрометастазов в СЛУ. Так, при толщине опухоли  $< 0,75$  мм данный показатель составляет 2,3 и 0,94% соответственно, а при толщине 0,75–1,00 мм — 8,6 и 5,5% соответственно [5].

Согласно последним рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology) по лечению меланомы кожи, биопсию СЛУ следует выполнять для уточнения стадии заболевания у пациентов с толщиной первичной опухоли  $> 0,75$  мм и при наличии таких дополнительных факторов риска, как изъязвление и митотический индекс  $> 0$  [6].

По рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), биопсия СЛУ не предусматривается при меланоммах толщиной  $< 0,75$  мм, независимо от наличия изъязвления и митотического индекса; требует обсуждения с больным при толщине 0,75–1,0 мм и отсутствии факторов риска (изъязвление и митотический индекс  $\geq 1$ ); должна быть предложена при толщине 0,75–1,0 мм и наличии факторов риска [7]. В практических рекомендациях EANM (European Association of Nuclear Medicine) сказано, что биопсия СЛУ показана при меланоммах толщиной  $> 1,0$  мм, а также при более тонких меланоммах в случае наличия хотя бы одного из факторов риска (изъязвление и митотический индекс  $\geq 1$ , регрессия первичной опухоли более 50–75% первичной опухоли) [8].

Целью нашей работы является изучение частоты поражения СЛУ при тонких меланоммах и отдаленных результатов лечения больных меланомой кожи толщиной  $\leq 1,0$  мм.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Национальном институте рака биопсия СЛУ внедрена в клиническую практику с 2009 г. За истекший период исследование СЛУ выполнено у 213 больных меланомой кожи; у 48 (22,5%) из них диагностирована так называемая тонкая меланома, имеющая толщину  $\leq 1,0$  мм.

Всем пациентам до начала лечения проводили рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов для исключения метастатического поражения.

Детекцию СЛУ выполняли радионуклидным методом, включающим дина-

мическую лимфосцинтиграфию накануне операции с помощью коллоидов «Nanocis» или «Nanocoll», меченых радиоактивным  $^{99m}\text{Tc}$  активностью 75–100 МБк, маркировку расположения СЛУ на коже пациента и последующий поиск СЛУ во время операции с помощью портативного гамма-счетчика EuroProbe. Удаленные СЛУ и первичная опухоль исследованы морфологически после фиксации в забуференном 10% растворе формалина и уплотнения в парапласте. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином; иммуногистохимическое исследование не проводилось.

После верификации диагноза за большие меланомой кожи толщиной  $\leq 1,0$  мм без поверхностного изъязвления (T1aN0M0, стадия IA) подлежали наблюдению, а при наличии изъязвления (T1bN0M0, стадия IB) им назначали терапию интерфероном  $\alpha$ -2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 12 мес. В случае метастатического поражения СЛУ полную регионарную лимфодиссекцию не проводили, была рекомендована интерферонотерапия.

Во время последующего наблюдения пациентам выполняли рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов 1 раз в 6 мес на протяжении первых 3 лет, а затем 1 раз в год в течение 2 лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографическая характеристика пациентов и характеристика первичной опухоли представлены в таблице. Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 24 до 69 лет, а средний возраст составил  $50,5 \pm 10,0$  года. Женщины составили  $\frac{2}{3}$  пациентов. У 60,4% больных первичная опухоль локализовалась на коже туловища, у 39,6% — на коже конечностей.

Средняя толщина меланомы кожи по Breslow достигала  $0,7 \pm 0,2$  мм, а изъ-

**Таблица.** Демографическая характеристика больных и характеристика первичной опухоли

Характеристика	Пациенты, n (%)
<b>Возраст, лет:</b>	
• до 30	2 (4,2)
• 31–50	19 (39,6)
• более 50	27 (56,2)
• средний — $50,5 \pm 10,0$	
<b>Пол:</b>	
• мужчины	30 (62,5)
• женщины	18 (37,5)
<b>Локализация первичной опухоли:</b>	
• верхние конечности	10 (20,8)
• нижние конечности	9 (18,8)
• туловище	29 (60,4)
<b>Толщина опухоли по Breslow, мм</b>	
• $\leq 0,7$	26 (54,2)
• $> 0,7$	22 (45,8)
• средняя — $0,7 \pm 0,2$	
<b>Изъязвление первичной опухоли</b>	
• да	5 (10,4)
• нет	43 (89,6)

язвление первичной опухоли отмечено только у 10% пациентов.

После динамической лимфосцинтиграфии, которая была успешна у всех 48 больных, у 32 (66,6%) пациентов выявлен 1 СЛУ, у 14 (29,2%) — 2 СЛУ и у 2 (4,2%) — 3 лимфоузла. В среднем у 1 больного находили 1,4 СЛУ.

При локализации первичной опухоли на коже верхних (n=10) и нижних (n=9) конечностей СЛУ всегда локализовались в подмышечных и паховых областях соответственно. При расположении меланомы на коже туловища (n=29) у 18 (62,1%) больных СЛУ идентифицировали в подмышечной области, у 3 (10,3%) — в паховой, у 8 (27,6%) — в двух регионарных лимфоколлекторах.

После гистологического исследования микрометастазы в СЛУ выявлены у 1 больного, что составило 2,1%. Таким образом, у 42 (87,5%) пациентов установлена IA (T1aN0M0) стадия заболевания, 5 (10,4%) — IB стадия (T1bN0M0), 1 (2,1%) — IIIA стадия.

В течение последующего периода наблюдения (медиана наблюдения составила 43,5 мес) ни у одного пациента, включенного в исследование, не отмечено прогрессии заболевания, в том числе у больного с микрометастазами в СЛУ, клинический случай которого приводится ниже.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Г., мужчина, 56 лет, обратился в отделение онкоортопедии, опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака в феврале 2011 г. с жалобами на наличие зудящей пигментной опухоли на коже левого плеча, которая появилась около года назад на интактной коже, постепенно стала расти, меняя окраску и форму.

При осмотре на коже наружной поверхности верхней трети левого плеча выявлена опухоль неравномерной черно-коричневой окраски, с неровными контурами, не возвышающаяся над поверхностью кожи, диаметром до 8 мм; регионарные лимфатические узлы не пальпировались. Клинически и дерматоскопически (4 балла по 7-балльной шкале Argenziano) диагностирована меланомы кожи. При рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов данных относительно наличия метастазов в лимфатических узлах и внутренних органах не выявлено.

21.02.2011 г. выполнена динамическая лимфосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  (Nanocis) 75 МБк, во время которой выявлен 1 СЛУ в левой подмышечной области. 22.02.2011 г. проведено широкое иссечение опухоли кожи левого плеча с биопсией СЛУ левой подмышечной области.

Патогистологическое заключение от 01.03.2011 г. № 7806-12/11: поверхностно-распространяющаяся эпите-

лиоидно-клеточная меланомы кожи, II уровень инвазии по Clark, толщина опухоли по Breslow 0,4 мм, без изъязвления; в СЛУ определяются клеточные метастазы опухоли.

Установлен окончательный диагноз: меланомы кожи левого плеча, микрометастаз в подмышечном лимфатическом узле слева, T1aN1aM0, IIIA стадия, клиническая группа II.

С 03.03.2011 г. назначена терапия интерфероном  $\alpha$ -2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 12 мес, рекомендована рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов по вышеуказанной схеме.

В течение последующего наблюдения (56 мес) данных относительно прогрессии заболевания не получено. Пациент продолжает оставаться под наблюдением в Национальном институте рака.

## ВЫВОДЫ

Метастатическое поражение СЛУ при тонких меланоммах достаточно редкое явление, в связи с чем выполнение такой дорогостоящей и высокотехнологичной процедуры, как биопсия СЛУ, у данной категории больных в рутинной практике является нецелесообразным. Учитывая данные литературы, вопрос об исследовании СЛУ при тонких меланоммах можно обсуждать индивидуально при наличии таких неблагоприятных факторов, как толщина меланомы кожи по Breslow  $> 0,75$  мм, изъязвление первичной опухоли, митотический индекс  $\geq 1$ , регрессия первичной опухоли. Для более рационального использования методики биопсии СЛУ при меланоме кожи необходимо выполнение эксцизионной биопсии первичной опухоли с отступом от ее края на 2–3 мм, что позволит верифицировать диагноз, определить толщину меланомы и наличие неблагоприятных прогностических факторов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ellis M.S., Weerasinghe R., Corless C. (2010) Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *Am. J. Surg.* 199(5): 663–668.
2. Rousseau D.L., Ross M.I., Johnson M.M. et al. (2003) Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann. Surg. Oncol.*, 10(5): 569–574.
3. Ranieri J.M., Wagner J.D., Wenck S. et al. (2006) The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann. Surg. Oncol.*, 13(7): 927–932.
4. Milva A., Conza C., Walker C. (2010) Melanoma sentinel node biopsy and prediction models for relapse and overall survival. *Brit. J. Cancer*, 103: 1229–1236.
5. Karakousis G.C., Gimotty P.A., Botby J.D. et al. (2006) Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann. Surg. Oncol.*, 13(4): 533–541.
6. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N. et al. (2015) Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 26(Suppl. 5): v126–v132.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Melanoma Guidelines Version 3.2015. (2015) ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)).
8. Blumel C., Herrmann K., Giammarile F. et al. (2015) EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 42(11): 1750–1766.

### Доцільність виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів при тонких меланомах шкіри

*М.М. Кукушкіна, С.І. Коровін, О.І. Солодянникова, В.П. Баштан, Г.Г. Сужач, А.М. Потороча, А.Ю. Палівець, В.В. Остафійчук, С.І. Бойчук*

*Національний інститут раку, Київ*

**Резюме.** Біопсія сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) є стандартною діагностичною процедурою при меланомі шкіри. Проте, на відміну від пухлин товщиною >1,0 мм за Breslow, ураження СЛВ при тонких меланомах трапляється досить рідко, що викликає питання щодо доцільності виконання біопсії СЛВ у цієї категорії хворих. У статті представлено дані про віддалені результати біопсії СЛВ у 48 хворих на меланому шкіри товщиною ≤1,0 мм, що проходили лікування в Національному інституті раку.

**Ключові слова:** меланома шкіри, товщина ≤1,0 мм, біопсія сторожових лімфатичних вузлів.

### Appropriateness of sentinel lymph node biopsy in the thin skin melanoma

*M.N. Kukushkina, S.I. Korovin, O.I. Solodyannikova, V.P. Bashtan, G.G. Sukach, A.N. Potorocho, A.Yu. Palivets, V.V. Ostafiychuk, S.I. Boychuk*

*National Cancer Institute, Kyiv*

**Summary.** Sentinel lymph node (SLN) biopsy is a standard diagnostic procedure for skin melanoma. However, in contrast to tumor with thickness >1.0 mm by Breslow, metastases in SLN for thin melanomas is quite rare. This raise a question about the appropriateness of SLN biopsy for these group of patients. The article presents long-term results of SLN biopsy in 48 melanoma patients with tumor thickness ≤1.0 mm, that were treated in the National Cancer Institute.

**Key words:** skin melanoma, thickness ≤1.0 mm, sentinel lymph node biopsy.