

Биопсия сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи
Image



Биопсия сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи

Image



Выживаемость пациентов с III стадией меланомы кожи зависит как от количества лимфатических узлов, вовлеченных в опухолевый процесс, так и от степени их поражения. Чем больше лимфатических узлов с метастазами, тем ниже выживаемость: 5-летняя меланома-специфическая выживаемость у пациентов с показателем N1 по классификации TNM составляет 82%, с N2 — 76% и с N3 — 57%¹. Кроме того, прогноз при обнаружении макрометастазов обычно хуже, чем в случае микрометастазов: например, 5-летняя меланома-специфическая выживаемость у пациентов с показателем N1a составляет 84%, а с N1b — только 76%¹.

Современные неинвазивные диагностические методы исследования, такие как ультразвуковое исследование регионарных лимфоузлов, прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, КТ, МРТ, ПЭТ и др., характеризуются высокой (до 30%) частотой

ложноотрицательных результатов при проверке регионарных лимфатических узлов на наличие метастазов меланомы кожи². На сегодняшний день диагностическим стандартом для выявления регионарных лимфатических узлов с метастазами является биопсия сторожевых лимфатических узлов (БЛУ)^{3, 4, 5}.

Концепция сторожевого лимфатического узла

Считается, что метастазы в лимфатических узлах появляются последовательно по ходу движения лимфы от опухолевого очага. Первые лимфатические узлы по ходу движения лимфы от опухоли называют **сторожевыми** или **сигнальными**. При распространении по лимфатической системе опухолевые клетки обязательно пройдут через сторожевые лимфатические узлы, и именно в них появятся первые метастазы^{5, 6}.

Концепция сторожевого лимфатического узла меняет подход к диагностике при меланоме кожи. Если при БЛУ метастазы не обнаружены, то и в других лимфатических узлах их скорее всего нет^{3, 6}.

Основная задача биопсии сторожевого лимфатического узла — определить, началось ли распространение опухоли по лимфатической системе.

Показания к выполнению БЛУ при меланоме кожи

БЛУ при меланоме кожи включена и в российские, и в зарубежные клинические рекомендации^{3, 4}.

Каким именно пациентам необходимо проводить БЛУ?

- Согласно российским клиническим рекомендациям показанием к выполнению БЛУ является толщина меланомы по Бреслоу **более 0,8 мм³**.
- Согласно последним рекомендациям NCCN БЛУ также показана при толщине опухоли по Бреслоу **от 0,5 мм** при наличии неблагоприятных прогностических признаков заболевания (возраст ≤ 42 года, локализация опухоли на голове/шее, лимфоваскулярная инвазия и (или) скорость митотического индекса $\geq 2/\text{мм}^2$)⁴.

Цели БЛУ

У большинства пациентов с впервые диагностированной меланомой кожи наблюдается клинически локализованное заболевание. При этом у 15—20% таких пациентов уже могут иметься микрометастазы в лимфатических узлах⁵. БЛУ была разработана как малоинвазивный метод выявления клинически не определяемых микрометастазов^{5, 6}.

Важно отметить, что вероятность выявления метастазов в сторожевых лимфатических узлах зависит от толщины первичной меланомы⁷.

Таблица 1. Зависимость частоты выявления метастазов в СЛУ от толщины первичной меланомы⁷.

Image

Толщина первичной меланомы	Частота выявления метастазов в сторожевых лимфатических узлах
1–2 мм	12–20%
2–4 мм	28–33%
> 4 мм	28–44%

Если пациенту с меланомой кожи не выполнена БСЛУ (при наличии показаний к ее проведению согласно клиническим рекомендациям), параметр N по классификации TNM оценивается как Nx³.

Проведение БСЛУ позволяет правильно установить стадию заболевания и назначить наиболее эффективное лечение пациенту с меланомой кожи^{3, 6}.

Так, выявление по результатам БСЛУ III стадии меланомы позволяет использовать дополнительную опцию лечения при BRAF+ меланоме — адъювантную таргетную терапию (ТТ)^{3, 6}, применение которой у пациентов с меланомой кожи III стадии значительно увеличивает безрецидивную выживаемость (БРВ). Согласно данным исследования COMBI-AD у пациентов с меланомой III стадии 5-летняя БРВ в группе адъювантной ТТ комбинацией дабрафениб + траметиниб составила 52% против 36% в группе плацебо⁸.

Пример:

До проведения БСЛУ у пациента с меланомой кожи отсутствовали клинические изменения в лимфатических узлах. Учитывая толщину опухоли более 0,8 мм, решено было провести БСЛУ.

При выполнении **БСЛУ** выявлен **один пораженный** клинически не определяемый регионарный лимфатический узел. Установлена стадия заболевания — **IIIА**. Согласно клиническим рекомендациям³ было проведено тестирование на наличие в клетках меланомы мутации BRAF, выявлена мутация BRAF V600E.

До проведения БСЛУ по действующим клиническим рекомендациям пациенту не была показана адъювантная терапия³. После установления стадии меланомы IIIА по результатам БСЛУ пациенту может быть проведена адъювантная терапия, в том числе таргетная терапия комбинацией дабрафениб + траметиниб. Это лечение может улучшить прогноз заболевания. Например, в исследовании P. Grover адъювантная ТТ при меланоме IIIА стадии повысила 2-летнюю БРВ на 15% по сравнению с пациентами без адъювантной терапии и на 27% по сравнению с пациентами, получающими адъювантную иммуноонкологическую терапию (ИТ)⁹.

В литературе также имеются данные о том, что, помимо своей диагностической ценности, процедура БСЛУ может снизить риск рецидива меланомы¹⁰.

Нужно ли проводить БСЛУ при IIВ/С стадиях меланомы кожи?

Согласно действующим клиническим рекомендациям после удаления меланомы кожи IIВ/С стадии пациентам показана адъювантная ИТ³. Может возникнуть вопрос о том, нужно ли выполнять БСЛУ в этом случае. Одной из целей БСЛУ является уточнение стадии заболевания для назначения адъювантной терапии в случае положительного результата. Зачем уточнять стадию заболевания, если и так можно провести адъювантную терапию?

Но все не так однозначно. Во-первых, все исследования адъювантной ИТ включали пациентов с истинной II стадией, то есть всем пациентам была проведена БСЛУ. Во-вторых, без выполнения БСЛУ и уточнения стадии заболевания мы теряем возможность назначить адъювантную ТТ, которая разрешена только с III стадии меланомы³. А у пациентов с III стадией [адъювантная ТТ](#) по большинству показателей эффективнее, чем ИТ^{9, 11-14}. При обнаружении в процессе БСЛУ даже одного метастаза пациенту ставят стадию IIIА. Согласно клиническим рекомендациям³ для таких пациентов существуют две опции адъювантного лечения: комбинация дабрафениб + траметиниб и пембролизумаб. На ASCO 2023 были представлены результаты, подтверждающие преимущество адъювантной ТТ перед ИТ у пациентов с IIIА стадией: 1-летняя БРВ в группе адъювантной ТТ составила 100% против 91,4% в группе адъювантной ИТ, 2-летняя БРВ составила 98,5% против 71,6%, 2-летняя выживаемость без отдаленных метастазов 100% против 83,5% соответственно⁹.

Также не будем забывать, что БСЛУ сама по себе может выступать в качестве терапевтической процедуры, снижающей риск рецидива меланомы¹⁰.

Насколько эффективна БСЛУ?

Во многих исследованиях показано увеличение показателей БРВ, общей выживаемости (ОВ) и выживаемости, связанной с меланомой, у пациентов, которым проведена БСЛУ, по сравнению с пациентами в группах наблюдения. Большинство авторов объясняют это тем, что по результатам БСЛУ пациентам можно назначить терапию, соответствующую реальной стадии заболевания. Естественно, это приводит к наибольшей эффективности лечения^{5, 6, 15}.

Согласно данным исследования российских ученых 7-летняя ОВ у пациентов, которым проводили БСЛУ, была в 1,5 раза выше, чем у пациентов в группе наблюдения¹⁶.

Image

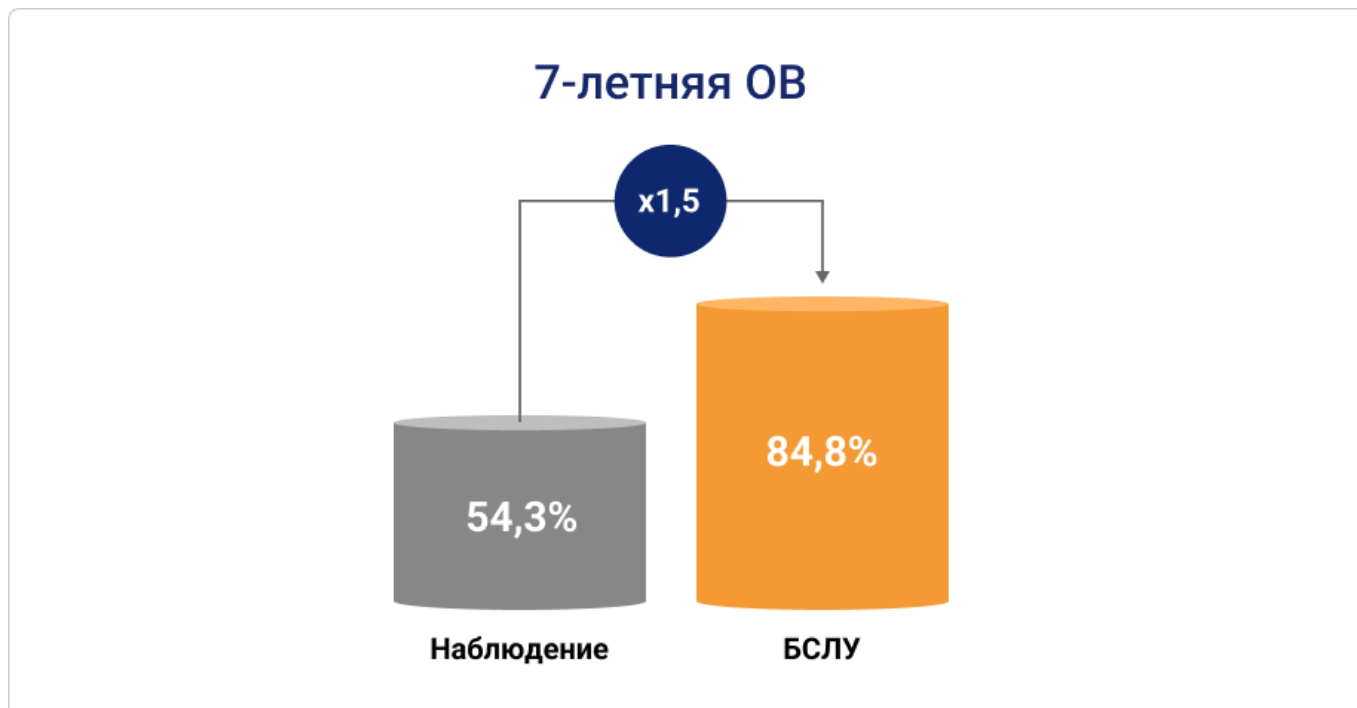


Рисунок 1. 7-летняя ОВ для пациентов, которых оставляли под наблюдением, и тех, кому выполняли БСЛУ¹⁶.

Методика БСЛУ

Методика БСЛУ основана на поиске сторожевых лимфатических узлов с помощью специального препарата-метки. Этот препарат вводят в окружающие опухоль ткани, и он распространяется от опухоли по лимфатической системе. Первые лимфатические узлы, в которых накапливается препарат-метка, — это и есть сторожевые лимфатические узлы. Именно они поражаются в первую очередь при распространении клеток меланомы по лимфатической системе. Результаты патоморфологического исследования найденных сторожевых лимфатических узлов позволяют определить, распространилась ли опухоль по лимфатической системе или нет¹⁷.

Image



Рисунок 2. Методика проведения БСЛУ.

Препараты-метки для БСЛУ

Традиционно в качестве меток для БСЛУ применяют следующие группы препаратов:

1. Красители, например изосульфановый синий или метиленовый синий. Недостатками этой группы препаратов является окрашивание тканей и органов, в том числе кожи, а также высокая частота аллергических реакций^{18, 19}.
2. Флуоресцирующие красители, например, индоциановый зеленый. Накопление метки в лимфатическом узле детектируется по специфической флуоресценции. При этом флуоресцирующие ткани лимфатических узлов не всегда четко различимы с поверхности, что может затруднить диагностику^{18, 19}.
3. Радиофармацевтические препараты, например, белковая молекула, меченая технецием-99. Накопление метки в лимфатическом узле детектируется по радиоактивному излучению. Метод является признанным мировым стандартом, однако не лишен недостатков: высокая стоимость, необходимость специального оборудования, болезненность инъекций и радиоактивное облучение персонала при работе с пациентом^{18, 19}.

Радиофармацевтические препараты наиболее эффективны для БСЛУ. Например, в исследовании Clouy и соавт. частота обнаружения у пациента хотя бы одного сторожевого лимфатического узла составила 96,2% для технеция-99, 88,5% для индоцианового зеленого и только 59% для изосульфанового синего¹⁸.

В настоящее время продолжается поиск новых улучшенных методик проведения БСЛУ. Так, например, разработан «магнитный» метод БСЛУ. Он основан на применении в качестве маркера препарата, содержащего оксид железа, накопление которого обнаруживается в сторожевом лимфатическом узле с помощью интраоперационного магнита. Точность метода достигает 95%, и при этом, по данным разработчиков, он не обладает недостатками радиоизотопного метода¹⁹.

Особенности патоморфологического исследования при БСЛУ

Согласно клиническим рекомендациям при исследовании удаленного сторожевого лимфатического узла рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также, помимо окраски гематоксилином и эозином, использовать иммуногистохимическое окрашивание (даже при отсутствии признаков метастатического поражения) на меланома-специфические маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45 или SOX-10)³.

Оптимальные сроки выполнения БСЛУ

Среди исследователей нет единого мнения по поводу того, в какой срок после резекции первичного очага следует проводить БСЛУ²⁰.

Есть вероятность того, что временной интервал, в течение которого проведена БСЛУ, может влиять на точность выявления пораженного сторожевого лимфатического узла, а также на размеры выявленных метастазов. Однако результаты исследований в этой области противоречивы и неоднозначны²⁰.

Так, в 2022 году в исследовании El Sharouni и соавт. было показано, что в когорте голландских пациентов с меланомой кожи (n=1027) размеры метастазов, обнаруженных при проведении БСЛУ в течение 2 или 3 месяцев после хирургического удаления меланомы, были значительно больше (17—71%), чем у пациентов, которым БСЛУ проводили в течение 1 месяца после операции. Вместе с тем в том же исследовании в когорте пациентов из крупного австралийского центра лечения меланомы (n=541) не было обнаружено существенных различий в размерах метастазов, обнаруженных при БСЛУ, выполненной в разные сроки после резекции меланомы²⁰.

У пациента положительная БСЛУ. Как дальше его лечить?

Варианты лечения пациентов с метастазами меланомы в сторожевых лимфатических узлах в настоящее время включают^{3, 4, 5}:

- адъювантную [таргетную терапию](#)
- адъювантную иммуноонкологическую терапию
- наблюдение

- завершающую диссекцию лимфатических узлов

Необходима ли завершающая лимфаденэктомия у пациентов с опухолевым поражением сторожевых лимфатических узлов?

Однозначного ответа на этот вопрос нет. Согласно данным исследования MSLT-II, диссекция лимфатических узлов у пациентов с опухолевым поражением сторожевых лимфатических узлов приводит к некоторому увеличению БРВ: 3-летняя БРВ составила 68% в группе завершающей лимфаденэктомии против 63% в группе наблюдения. Вместе с тем лимфаденэктомия не повлияла на меланома-специфическую выживаемость: 3-летняя выживаемость в обеих группах составила 86%. При этом в группе завершающей лимфаденэктомии гораздо чаще развивались нежелательные явления, в частности лимфедема (24% против 6%). Последнее обстоятельство в сочетании с неоднозначным влиянием на показатели выживаемости ставит терапевтическую ценность завершающей лимфаденэктомии под большое сомнение²¹.

Российские клинические рекомендации также не дают однозначного ответа на этот вопрос. В случае обнаружения метастазов в сторожевом лимфатическом узле при выполнении БСЛУ для принятия решения о проведении лимфаденэктомии рекомендуется тщательно взвесить потенциальные риски и ожидаемую пользу от данной процедуры^{3, 6}.

Основные выводы

Image

Всем пациентам с клинически локализованной меланомой кожи толщиной 0,8 мм и более рекомендована БСЛУ³.

Image

БСЛУ позволяет выявить клинически неопределяемые метастазы в сторожевых лимфатических узлах и уточнить стадию заболевания (III стадия при положительном результате)³.

Image

При III стадии меланомы кожи арсенал разрешенных видов лечения расширяется: для проведения адъювантной терапии BRAF+ меланомы начиная со стадии IIIA разрешено использовать таргетную терапию в целях снижения риска развития рецидива у пациентов^{3, 8}.

Image

Вопрос о целесообразности проведения завершающей лимфаденэктомии при метастазах в сторожевых лимфатических узлах остается открытым^{3, 6, 21}.

Список сокращений

БРВ — безрецидивная выживаемость;

БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла;

ИТ — иммуноонкологическая терапия;

ОВ — общая выживаемость;

ТТ — таргетная терапия.

Список литературы

1. Keung E. Z., Gershenwald J. E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care //Expert review of anticancer therapy. — 2018. — Т. 18. — Vol. 8. — P. 775-784.
2. Schuitevoerder D. et al. Patients with sentinel lymph node positive melanoma: who needs completion lymph node dissection? //The American Journal of Surgery. — 2018.

— Т. 215. — № . 5. — С. 868-872.

3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Меланома кожи и слизистых оболочек» (дата обращения к сайту Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) 06.02.2024).
4. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) // Melanoma: Cutaneous. Version 1.2024 — February 12, 2024.
5. Morrison S., Han D. Re-evaluation of sentinel lymph node biopsy for melanoma //Current treatment options in oncology. — 2021. — Т. 22. — С. 1-19.
6. Morton D. L. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma //New England Journal of Medicine. — 2014. — Т. 370. — № . 7. — С. 599-609.
7. Faries M. B., Morton D. L. Surgery and sentinel lymph node biopsy //Seminars in oncology. — WB Saunders, 2007. — Т. 34. — № . 6. — С. 498-508.
8. Dummer R. et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma //New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 383. — № . 12. — С. 1139-1148.
9. Grover P. et al. Efficacy of adjuvant therapy in patients (pts) with AJCC v8 stage IIIA cutaneous melanoma. — 2023.
10. Varey A. H. R. et al. Has the advent of modern adjuvant systemic therapy for melanoma rendered sentinel node biopsy unnecessary? //European Journal of Cancer. — 2023. — Т. 186. — С. 166-171.
11. Dummer R. et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma //New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 383. — № . 12. — С. 1139-1148.
12. Long G. V. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma //New England Journal of Medicine. — 2017. — Т. 377. — № . 19. — С. 1813-1823.
13. Ascierto P. A. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial //The Lancet Oncology. — 2020. — Т. 21. — № . 11. — С. 1465-1477.
14. Eggermont A. M. M. et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial //Journal of Clinical Oncology. — 2020. — Т. 38. — № . 33. — С. 3925.
15. Murtha T. D., Han G., Han D. Predictors for use of sentinel node biopsy and the association with improved survival in melanoma patients who have nodal staging //Annals of surgical oncology. — 2018. — Т. 25. — С. 903-911.
16. Кудрявцев Д.В. и др. Биопсия сторожевых лимфатических узлов в профилактике регионарных рецидивов у больных с локализованной меланомой кожи //Вестник рентгенологии и радиологии. — 2017. — Т. 98. — № . 6. — С. 303-309.
17. Эберт М.А. и др. Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: опыт одного центра //Эффективная фармакотерапия. — 2021. — Т. 17. — № . 11. — С. 16-21.
18. Clloyd J. M. et al. Indocyanine green and fluorescence lymphangiography for sentinel lymph node identification in cutaneous melanoma //Journal of Surgical Oncology. — 2014. — Т. 110. — № . 7. — С. 888-892.
19. Афанасьева К.В. и др. Виды биопсии сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы //Российский онкологический журнал. — 2014. — Т. 19. — № . 2. — С. 46-51.

20. El Sharouni M. A. et al. Original Research Effect of the time interval between melanoma diagnosis and sentinel node biopsy on the size of metastatic tumour deposits in node-positive patients //EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. — 2022. — Т. 167. — С. 133-141.
21. Faries M. B. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma //New England Journal of Medicine. — 2017. — Т. 376. — № . 23. — С. 2211-2222.

11229305/ONCO/DIG/07.24/0

Вам также может быть интересно:



4 минуты

Первая линия терапии BRAF+ меланомы кожи: от клинических данных к осознанному выбору

Статья

- 11 июн 2025

4 минуты

Первая линия терапии BRAF+ меланомы кожи: от клинических данных к осознанному выбору

[See more details](#)

Hide details



Статья

4 минуты

Ожидания vs реальность: триплет в лечении BRAF+ метастатической меланомы

Статья

- 11 июн 2025

4 минуты

Ожидания vs реальность: триплет в лечении BRAF+ метастатической меланомы

[See more details](#)

Hide details



Статья

6 минут

Финальные данные COMBI-AD

Статья
- 30 Май 2025

6 минут

Финальные данные COMBI-AD

Результаты 8-летнего наблюдения за пациентами, получавшими адъювантную терапию дабрафенибом и траметинибом после резекции меланомы кожи

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/information/biopsiya-storozhevogo-limfaticeskogo-uzla-pri-melanome-kozhi>