

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В СТОРОЖЕВЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ТОЛЩИНЫ ПО КЛАССИФИКАТОРУ БРЕСЛОУ

Е.А. Николаева^{1,2}, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, Л.Ю. Абдулова¹, М.Е. Билик¹, Т.В. Захарова¹, К.А. Барышников¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Крылов Александр Сергеевич krilovas@rambler.ru

Реферат

Цель: Оценить прогностические факторы у пациентов с меланомой кожи различной толщины по Бреслоу, влияющие на частоту развития метастазов в сторожевых лимфатических узлах (СЛУ).

Материал и методы: С ноября 2018 г. по ноябрь 2020 г. были обследованы и прооперированы 324 пациента с диагностированной меланомой кожи различной локализации и стадии. Использовали лимфотропный коллоидный РФП, меченный ^{99m}Tc. РФП активностью 150 МБк вводился за сутки до операции внутрикочно вокруг рубца резецированной меланомы или перитуморально в 4 точки в случае первичной опухоли. Лимфосцинтиграфия выполнялась спустя 1–3 ч после инъекции РФП на гамма-камере Symbia E или Symbia E (Siemens, Германия). Выполнялась статическая полипозиционная сцинтиграфия в передне-задней и боковых проекциях для определения топографии и разметки СЛУ. Выполнено 324 планарных исследования. В 259 случаях выполнено дополнительное исследование ОФЭКТ (в т.ч. ОФЭКТ/КТ) на аппарате Symbia T2 (Siemens, Германия). Хирургическое вмешательство выполнялось на следующий день с учетом данных интраоперационной радиометрии с помощью отечественного специализированного ручного гамма-детектора «Радикал», разработанного в НТЦ «Амплитуда».

Результаты: Средняя толщина первичной меланомы по Бреслоу составляла $2,8 \pm 2,2$ мм (диапазон 0,2–13,0 мм). Локализация СЛУ: аксиллярные ($n = 161$, 51 %), паховые ($n = 100$, 31 %), шейные ($n = 16$, 5 %), поднижнечелюстные ($n = 9$, 3 %), надключичные ($n = 4$, 1 %), более одного бассейна ($n = 34$, 9 %). В группе меланом толщиной менее 0,75 мм метастазы в СЛУ не обнаружены, среди меланом 0,75–1 мм — обнаружен один положительный лимфоузел с метастазом (СЛУ+), в самой многочисленной группе меланом средней толщины (1–3,5 мм) — 25 (17 %). Наибольший процент метастазов в СЛУ определяется при толстых меланоммах (более 3,5 мм) — 17 (28 %), что согласуется с данными зарубежной литературы, при этом чаще всего поражены СЛУ при толщине опухоли по Бреслоу больше 7 мм.

В группе с отрицательными сторожевыми лимфоузлами (СЛУ–) средняя толщина опухоли по Бреслоу составила $2,6 \pm 2,0$ мм, в группе СЛУ+ — $4,0 \pm 2,9$ мм, различия между группами статистически достоверны, что подтверждается результатом однофакторного дисперсионного анализа.

Оптимальным пороговым значением толщины опухоли по Бреслоу для выделения больных с положительным прогнозом метастазирования в СЛУ является 2,0 мм. Для него характерны максимальные уровни чувствительности (79 %) и специфичности (59,1 %).

Выводы: 1. По данным ROC-анализа, оптимальным пороговым значением толщины опухоли по Бреслоу для выделения больных с положительным прогнозом метастазирования в СЛУ является 2,0 мм. Для него характерны максимальные уровни чувствительности (79 %) и специфичности (59,1 %). 2. Статистически значимые прогностические факторы метастазирования в СЛУ: локализация первичной опухоли в области спины (чаще у мужчин) и нижних конечностей (чаще у женщин); толщина по Бреслоу более 3,5 мм. 3. Отмечено отсутствие влияния пола и возраста при незначительном преобладании женщин в обеих группах.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, метастазы, толщина по Бреслоу, сцинтиграфия, прогностические факторы

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Абдулова Л.Ю., Билик М.Е., Захарова Т.В., Барышников К.А. Прогностические факторы метастазирования в сторожевые лимфатические узлы у больных меланомой различной толщины по классификатору Бреслоу. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(3):18–25.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25

Введение

Сторожевой лимфатический узел — это первый лимфатический узел, в который осуществляется отток лимфы, и в него же, как правило, попадают

метастатические раковые клетки из первичной опухоли. Поражение лимфатических узлов всегда происходит последовательно и соответственно току лимфы в бассейне — от первичного очага к региональным узлам, а затем к отдаленным. В 1992 г.

Morton et al продемонстрировали, что клетки меланомы редко пропускают сторожевой лимфатический узел (СЛУ) и метастазируют в другие узлы, что было многократно подтверждено в последующих исследованиях [1–3]. Поэтому, с момента внедрения в клиническую практику, биопсия СЛУ стала широко используемой процедурой для прогнозирования состояния регионарных лимфатических узлов [4, 5].

Присутствие метастазов в СЛУ является важным прогностическим фактором для меланомы, а гистологический статус СЛУ даёт прогностическую информацию в отношении распространения рака, безрецидивной и общей выживаемости [6–8].

В 1970 г. Бреслоу описал метод количественной оценки инвазии меланомы, теперь известный как толщина по Бреслоу, и продемонстрировал его корреляцию с риском метастазирования. В частности, он обнаружил, что меланома толщиной менее 0,75 мм имеет крайне низкий метастатический риск. Хотя это исследование было небольшим, в нем участвовало всего 98 пациентов, общие результаты многократно воспроизводились в течение последующих десятилетий, в результате чего толщина меланомы по Бреслоу теперь рассматривается как определяющий фактор [9, 10] и является основой для определения стадии Т в классификации TNM [11, 12]. Некоторые другие морфологические особенности первичной меланомы, описанные в литературе, также показали прогностическую ценность с высоким уровнем достоверности (скорость митоза, стадия по Кларку) [13, 14].

Как правило, меланома толщиной менее 1 мм имеет очень небольшую вероятность распространения. По мере того, как меланома становится толще, у нее больше шансов на распространение, поэтому этот параметр является основным в системе стадирования меланомы AJCC. Роль биопсии СЛУ как диагностического инструмента при меланоме средней толщины (от 1 до 4 мм) хорошо известна. Однако её роль у пациентов с тонкой (менее 1 мм) или толстой (более 4 мм) меланомой менее ясна [15–19].

Оценка состояния зон регионарного лимфотока при обследовании онкологических больных имеет решающее значение в определении лечебной тактики и прогнозе течения заболевания [20–22]. Знание путей лимфотока позволяет вести целенаправленный поиск метастатически измененных лимфатических узлов. Уточнение локализации и количества выявленных пораженных лимфатических узлов дает возможность уточнить стадию опухолевого процесса [23].

Материал и методы

С ноября 2018 г. по ноябрь 2020 г. было обследовано и прооперировано 324 пациента с диагностированной меланомой кожи различной локализации и стадии. Радиоколлаид готовился на основе стандартного набора лиофилизата технефита (Диамед,

РФ) и элюата генератора технеция ^{99m}Tc (ВО Изотоп, РФ). Период полураспада данного радионуклида составляет 6,04 ч, энергия гамма-квантов при его распаде 140 кэВ.

Для определения возможных путей лимфогенного метастазирования и СЛУ больным за 24 ч до операции по периметру опухоли в четыре точки вводили коллоидный радиофармпрепарат (РФП), который избирательно через лимфатические капилляры проникает в лимфатические узлы и накапливается в них. Оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск СЛУ проводились посредством планарной сцинтиграфии с использованием стационарного компьютерного гамма-томографа до операции и с использованием портативного гамма-сканера во время операции.

Вводимая активность РФП составляла 150 МБк, эффективная доза — 0,3 мЗв. Лучевые нагрузки при сцинтиграфии рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151-13. Всем пациентам выполнялась отсроченная статическая лимфосцинтиграфия по стандартизированной методике спустя 1 ч при локализации опухоли в области головы/шеи и 3 ч при других локализациях после инъекции РФП, независимо от способа его введения. Время ожидания до сканирования 3 ч при локализациях опухоли в области туловища и конечностей было связано с прогнозируемым увеличением времени миграции крупнодисперсного коллоида технефита до регионарных СЛУ, находящихся на большем удалении от опухоли, чем при опухолях области головы и шеи.

Динамическая лимфосцинтиграфия для поиска предполагаемых направлений лимфооттока нами не проводилась. Однако перед записью исследования врачом-радиологом проводилась визуальная оценка распределения РФП в организме на экране монитора в режиме реального времени. Это обеспечивало визуализацию всех областей возможного лимфодренажа с учетом нестандартной локализации СЛУ, а также детекцию промежуточных (интервальных) лимфоузлов.

Затем выполнялась статическая полипозиционная сцинтиграфия в передне-задней и боковых проекциях для определения топографии СЛУ при меланоме области головы и шеи. При других локализациях опухоли, как правило, проводилось сканирование в режиме «всё тело». Исследование выполнялось на гамма-камере Symbia E и Symbia T (Сименс, Германия). Использовался низкоэнергетический плоскопараллельный коллиматор высокого разрешения с настройкой на фотопик ^{99m}Tc 140 кэВ и выбором ширины окна дискриминации 20 %.

Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 13–15 мин. При выполнении статических снимков осуществлялся набор импульсов до 500 тыс. на проекцию. Исследование в режиме «всё тело» проводилось со скоростью сканирования 12 мин/мин. Полученные

сцинтиграфические изображения оценивались визуально. Определялись участки гипераккумуляции радиоколлоида, соответствующие точкам введения. Дополнительные зоны накопления РФП подвергались контрольной оценке врача-радиолога для исключения возможной контаминации кожных покровов и/или одежды пациента, что способствовало снижению ложных результатов. Очаговая гипераккумуляция расценивалась как потенциальный СЛУ только в том случае, если она сохранялась после устранения источника поверхностного сигнала из поля зрения детектора гамма-камеры. Очаги с наибольшей гипераккумуляцией РФП отмечались на коже пациентов перманентным маркером в двух проекциях: передне-задней и боковых. Таким образом, осуществлялась 2D разметка СЛУ (рис. 1).

После получения планарных сцинтиграмм в 259 случаях было выполнено дополнительное исследование по методике ОФЭКТ (в т.ч. ОФЭКТ/КТ) зоны интереса. Многие исследователи показывают улучшенную идентификацию СЛУ у пациентов с избыточной массой тела и меланомой, а также у пациентов с опухолями в области головы и шеи [24] и рекомендуют рутинное использование ОФЭКТ/КТ в дополнение к обычной лимфосцинтиграфии [25].

Все совмещенные исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ-системе Symbia T2 (Siemens) с 2-срезовой конфигурацией КТ. Лучевые нагрузки при КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11. Интерпретация результатов ОФЭКТ/КТ проводилась визуально по стандартной методике с пакетом программ Syngo 2009A.

После проведения сцинтиграфии выполнялось хирургическое вмешательство на следующие сутки. При этом интраоперационно выполнялся разрез в зоне проекции СЛУ, ориентируясь на показания ручного гамма-детектора «Радикал»

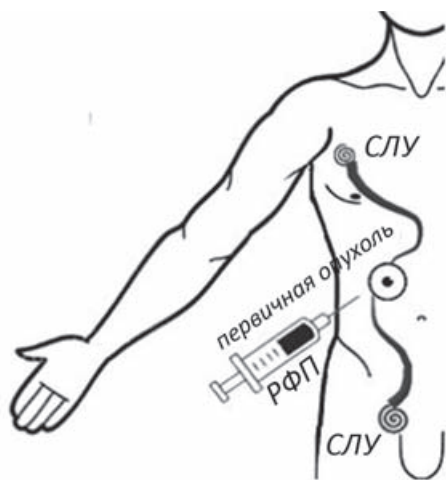


Рис. 1. Схематическое изображение процедуры лимфосцинтиграфии для идентификации СЛУ и ее обоснование у пациента с меланомой

Fig. 1. Schematic representation of a lymphoscintigraphy procedure for identification of SLN and its rationale in a patient with melanoma

(НТЦ «Амплитуда», РФ) и на установленные метки на коже (рис. 2). Чувствительность прибора — 10000 имп.//(МБк×с).

Лимфатические узлы с наибольшим уровнем счета импульсов РФП (от 100 до 1000 имп./с) удалялись и отправлялись на плановые гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования.

Для статистической обработки данных использован двусторонний t-тест для непрерывных переменных и χ^2 -тесты для категориальных переменных. Применена описательная статистика (среднее, стандартное отклонение, медиана) для всех переменных. Различия оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$, тест являлся двусторонним.

Результаты

В это исследование вошли 324 пациента, 189 (58,8 %) женщин и 135 (41,7 %) мужчин, средний возраст $51 \pm 14,5$ и $54 \pm 14,8$ лет соответственно. По критерию Манна—Уитни статистически значимых различий между группами мужчин и женщин не обнаружено ($p > 0,05$). Возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет. Средняя толщина первичной меланомы по Бреслоу составляла $2,8 \pm 2,2$ мм (диапазон 0,2–13,0 мм). Локализация СЛУ: аксиллярные ($n = 161$, 51 %), паховые ($n = 100$, 31 %), шейные ($n = 16$, 5 %), поднижнечелюстные ($n = 9$, 3 %), надключичные ($n = 4$, 1 %), более одного бассейна ($n = 34$, 9 %) (рис. 3).

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены по количеству лимфатических узлов, поступивших на гистологическое исследование. У 177 пациентов (55 %) был иссечен только один лимфатический узел, у 88 пациентов (27 %) иссечены два лимфатических узла, у 20 пациентов (6 %) — три лимфатических узла, а у 34 (7 %) — более 3 лимфатических узлов (табл. 1), при этом



Рис. 2. Беспроводное гамма-детектирующее устройство для поиска сторожевых лимфоузлов «Радикал» (НТЦ «Амплитуда», РФ)

Fig. 2. Wireless gamma-detecting device for searching sentinel lymph nodes Radical (Amplituda, Russia)

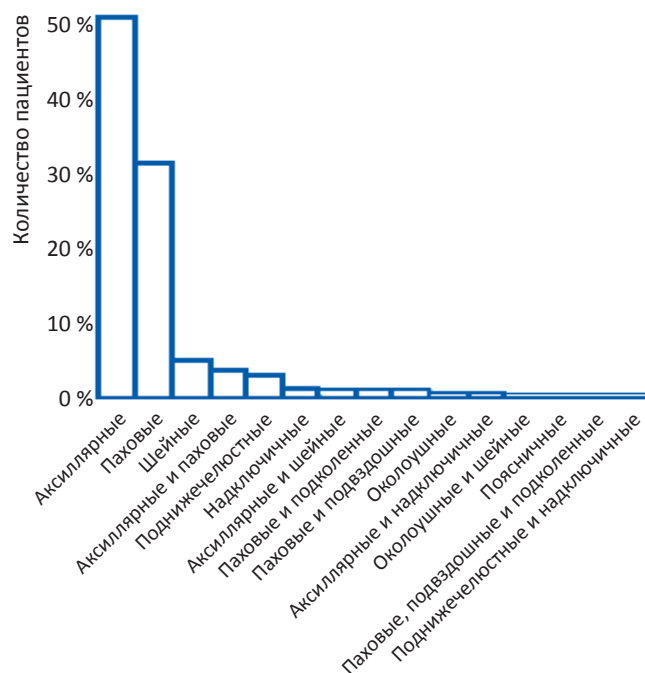


Рис. 3. Распределение пациентов по локализации СЛУ

Fig. 3. Distribution of patients by SLN localization

у 5 (1,5 %) пациентов лимфоидная ткань в макропрепарате не была обнаружена.

Пациенты также были дополнительно разделены по количеству положительных (содержащих метастазы) СЛУ+: 49 пациентов (15 %) имели один положительный СЛУ, 8 пациентов (2,5 %) — два положительных, 2 пациента (0,6 %) — 3 положительных (табл. 2). Гистологически метастазы были обнаружены у 59 (18,2 %) пациентов. При изучении влияния пола на частоту возникновения метастазов в СЛУ с применением точного критерия Фишера отмечено отсутствие влияния пола ($p = 0,77$), при примерно одинаковом соотношении мужчин и женщин в обеих группах с незначительным преобладанием женщин. Чаще всего положительным и у мужчин, и у женщин был один СЛУ, что в целом подтверждает концепцию СЛУ (табл. 3).

Следующим этапом было распределение пациентов по толщине опухоли по Бреслоу (стадии T_1 – T_4b по AJCC). В эту группу вошло 229 пациентов. Согласно системе классификации меланом AJCC: $T_1 \leq 1,0$ мм; T_2 — 1,01–2,0 мм; T_3 — 2,01–4,0 мм; $T_4 \geq 4,0$ мм.

Однако в литературе ограничение в 3,5 мм признается прогностически значимым [2]. В нашей серии случаев по итогам кластерного анализа Спирмена мы также получили статистически значимое разделение пациентов при толщине 3,5 мм. При этом 145 (63 %) из них имеют меланому средней толщины (1–3,5 мм), 24 (10 %) — тонкую (менее 1 мм), 61 (27 %) — толстую (более 3,5 мм).

Поскольку толщина опухоли по Бреслоу считается одним из наиболее значимых факторов в прогнозировании прогрессирования заболевания, которое напрямую зависит от количества по-

Таблица 1

Распределение пациентов по количеству иссеченных лимфоузлов

Distribution of patients by the number of excised lymph nodes

Количество иссеченных СЛУ, шт.	Количество пациентов	
	n	%
0	5	1,5
1	177	54,6
2	88	27,2
3	20	6,2
4	8	2,5
5	9	2,8
6	8	2,5
7	9	2,8
ВСЕГО	324	

Таблица 2

Распределение пациентов по количеству пораженных СЛУ в зависимости от пола

Distribution of patients by the number of affected SLNs, depending on gender

Количество пораженных СЛУ	Ж	М	Количество пациентов (абс. / %)
0	156 82,5 % RT 58,9 % CT 48,1 % GT	109 80,7 % RT 41,1 % CT 33,6 % GT	265 (81,8 %)
1	28 57,1 % RT 14,8 % CT 8,6 % GT	21 42,9 % RT 15,6 % CT 6,5 % GT	49 (15,1 %)
2	4 50,0 % RT 2,1 % CT 1,2 % GT	4 50,0 % RT 3,0 % CT 1,2 % GT	8 (2,5 %)
3	1 50,0 % RT 0,5 % CT 0,3 % GT	1 50,0 % RT 0,7 % CT 0,3 % GT	2 (0,6 %)
Всего	189 (58,3 %)	135 (41,7 %)	324

ложительных СЛУ, было определено количество пораженных лимфоузлов в каждой группе. В группе меланом толщиной менее 0,75 мм метастазы не обнаружены, среди тонких 0,75–1 мм — обнаружен

Таблица 3

Влияние пола на частоту возникновения метастазов в СЛУ**Influence of gender on the incidence of metastases in the SLN**

Пол	СЛУ-	СЛУ+	Всего
Ж	156 82,5 % RT 58,9 % CT 48,1 % GT	33 17,5 % RT 55,9 % CT 10,2 % GT	189 (58,3 %)
М	109 80,7 % RT 41,1 % CT 33,6 % GT	26 19,3 % RT 44,1 % CT 8,0 % GT	135 (41,7 %)
	265 (81,8 %)	59 (18,2 %)	$p = 0,77$

Таблица 4

Распределение количества положительных СЛУ в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу**Distribution of the number of positive SLNs depending on the thickness of the tumor according to Breslow**

Толщина опухоли по Бреслоу, мм	Количество СЛУ+, абс (%)	Количество пациентов в группе
<0,75	0 (0,0)	9
0,75–1	1 (7,1)	14
1–3,5	25 (17,2)	145
3,5–7	13 (26,0)	50
>7	4 (36,0)	11
Всего	229 (100)	

один положительный СЛУ, в самой многочисленной группе меланом средней толщины (1–3,5 мм) — 25 (17 %). Наибольший процент метастазов в СЛУ определяется при толстых меланоммах — 17 (28 %), что согласуется с данными зарубежной литературы, при этом чаще всего поражены СЛУ при толщине опухоли по Бреслоу больше 7 мм (рис. 4).

В группе с отрицательными СЛУ средняя толщина опухоли по Бреслоу составила $2,6 \pm 2,0$ мм, в группе с положительными СЛУ — $4,0 \pm 2,9$ мм, различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$), что подтверждается результатом однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (рис. 5, табл. 4).

ROC-анализ позволил определить оптимальное пороговое значение толщины опухоли по Бреслоу для выделения больных с прогнозом метастазирования в СЛУ — 2,0 мм. Для него характерны максимальные уровни чувствительности (79 %) и специ-

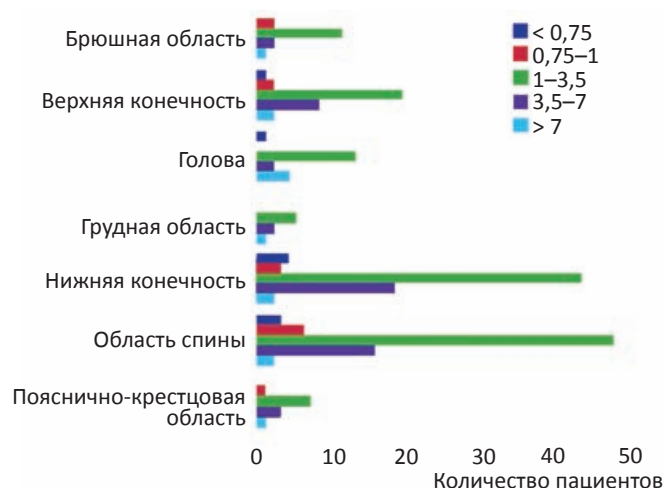


Рис. 4. Локализация и толщина опухоли по Бреслоу

Fig. 4. Localization and thickness of the tumor according to Breslow

фичности (59,1 %) при максимуме индекса Юдена 0,4 ($AUC = 0,687$, $p < 0,001$) (см. рис. 6).

Более старший возраст больных (старше 35 лет) также ассоциируется с повышением частоты возникновения метастазов в СЛУ, однако этот показатель не является статистически значимым (индекс Юдена 0,07 при $p = 0,96$).

Чаще всего метастазы в СЛУ обнаруживались при локализации первичной опухоли в области спины (чаще у мужчин) и нижних конечностей (чаще у женщин), при этом именно эти метастазы являются более толстыми (более 3,5 мм) (рис. 7).

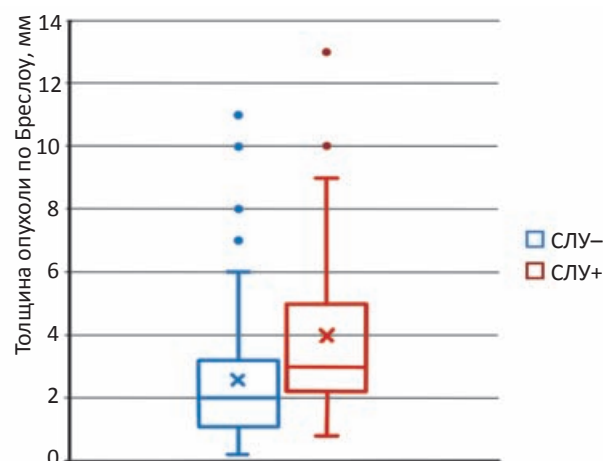


Рис. 5. Толщина первичной опухоли по Бреслоу в исследуемых группах (границы бокса представляют 25 и 75 процентиля, крестик — среднее, линия — медиана, точки снаружи — выбросы, усы — минимум и максимум без учета выбросов)

Fig. 5. The thickness of the primary tumor according to Breslow in the study groups (box boundaries represent the 25th and 75th percentiles, the cross is the mean, the line is the median, the points outside are the outliers, the whiskers are the minimum and maximum without taking into account the outliers)

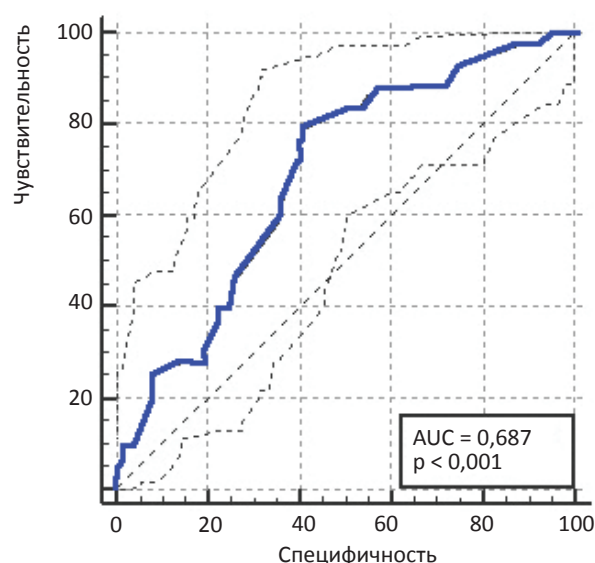


Рис. 6. ROC-кривая

Fig. 6. ROC-curve

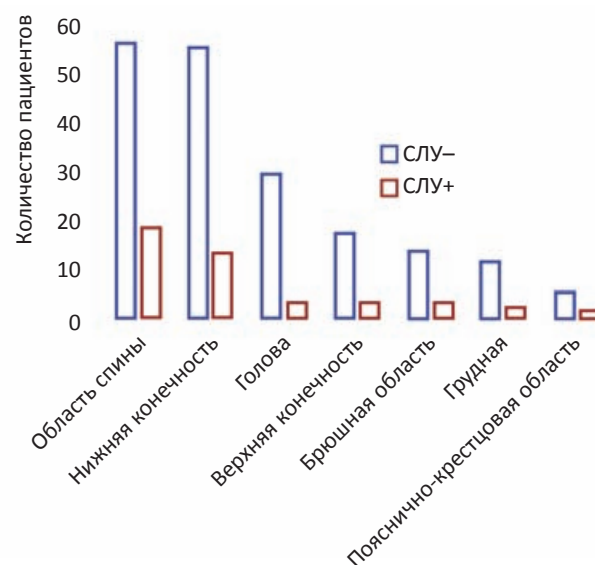


Рис. 7. Локализация опухоли и статус СЛУ

Fig. 7. Tumor localization and SLN status

Обсуждение

Более молодой возраст пациентов связан с более высокой частотой метастазов в лимфоузлы среди пациентов с меланомой, однако доступные исследования слишком противоречивы. Пока не существует общепринятого определенного возрастного порогового значения, при котором следует выполнять биопсию СЛУ вне зависимости от стадии [14, 28]. Kretschmer et al сообщили, что молодые пациенты (менее 40 лет) в серии пациентов с меланомой толщиной 0,75–1,00 мм имели значительно более высокий уровень метастатического поражения СЛУ, чем старшие возрастные группы [26]. Sondak et al также указывают, что относительно молодой возраст (помимо митотической активности и толщины Бреслоу) связан с повышенным риском поражения СЛУ у пациентов с меланомой [27].

В исследовании Kocsis et al была отмечена положительная корреляция между гистологическими характеристиками опухоли и поражением СЛУ, однако не было значимой связи между другими исследованными характеристиками (возраст, пол, толщина Бреслоу, уровень Кларка, индекс митоза) [28]. В соответствии с данными Balch et al, пациенты мужского пола были немного старше, чем пациенты женского пола (49,5 против 47,7 лет) [29]. Однако наше исследование не выявило каких-либо возрастных различий между группами СЛУ+ и СЛУ– у женщин и мужчин в каждой из групп.

Толщина меланомы обычно считается наиболее достоверным прогностическим фактором у пациентов с тонкой меланомой. В исследовании 121 случая тонкой меланомы Han et al сообщили, что только 0–2,3 % меланом диаметром не более 0,75 мм связаны с поражением лимфоузлов [14]. В нашем исследовании обнаружен только 1 СЛУ+

(7,1 %) в подгруппе тонких меланом. Хотя Murali et al [30] сообщили, что пациенты с тонкими меланомами менее 0,50 мм имеют отрицательные СЛУ, Bagaria et al указывают, что меланомы размером менее 0,50 мм крайне редки, но связаны с худшим прогнозом для пациента [31]. Интересно, что в соответствии с результатами Mitteldorf et al [32], мы не обнаружили значительной разницы в метастазах в СЛУ между группами $\leq 0,76$ мм и 0,76–1,00 мм.

Согласно двум последним схемам стадирования и классификации меланомы AJCC, тонкие меланомы продолжают классифицироваться как T_{1b} по наличию изъязвлений [28, 29, 33]. Однако в большинстве исследований не показано, что изъязвление является значимым предиктором метастатического поражения [5, 28, 30, 31], то же самое сообщается и в отношении митотической активности [11, 14, 32, 33], поэтому мы не стали включать эти факторы в наше исследование.

Выводы

1. По данным ROC-анализа оптимальным пороговым значением толщины опухоли по Бреслоу для выделения больных с положительным прогнозом метастазирования в СЛУ является 2,0 мм. Для него характерны максимальные уровни чувствительности (79 %) и специфичности (59,1 %).

2. Статистически значимые прогностические факторы метастазирования в СЛУ:

- локализация первичной опухоли в области спины (чаще у мужчин) и нижних конечностей (чаще у женщин);
- толщина по Бреслоу более 3,5 мм.

3. Отмечено отсутствие влияния пола и возраста при незначительном преобладании женщин в обеих группах.

Список литературы / References

- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
- Morton D, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460.
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(9):510-1. DOI: 10.1038/ncponc1205.
- Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, et al. Cutaneous melanoma, version 2. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(4):367-402. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0018.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757-67. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8.
- Doepker M, Thompson ZJ, Harb JN, et al. Dermal melanoma: a report on prognosis, outcomes, and the utility of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol.* 2016;113(1):98-102. DOI: 10.1002/jso.24088.
- Pavri SN, Han G, Khan S, Han D. Does sentinel lymph node status have prognostic significance in patients with acral lentiginous melanoma? *J Surg Oncol.* 2019;119(8):1060-9. DOI: 10.1002/jso.25445.
- Kim J, Sun Z, Gulack BC, et al. Sentinel lymph node biopsy is a prognostic measure in pediatric melanoma. *J Pediatr Surg.* 2016;51(6):986-90. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.067.
- 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):356-77. DOI: 10.1245/s10434-017-6267-7.
- Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma thickness trends in the United States, 1988-2006. *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):793-7. DOI: 10.1038/jid.2009.328.
- Han D, Yu D, Zhao X, et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas ≥ 0.76 mm. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3335-42. DOI: 10.1245/s10434-012-2469-1.
- Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2479-85. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.2340.
- Bartlett EK, Gimotty PA, Sinnamon AJ, et al. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):643-9. DOI: 10.1245/s10434-013-3313-y.
- Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4387-93. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.1114.
- Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer.* 2009;115(4):869-79. DOI: 10.1002/cncr.24044.
- Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T₄ melanoma? *Cancer.* 2009;115(24):5752-60. DOI: 10.1002/cncr.24660.
- Kachare SD, Singla P, Vohra NA, et al. Sentinel lymph node biopsy is prognostic but not therapeutic for thick melanoma. *Surgery.* 2015;158(3):662-8. DOI: 10.1016/j.surg.2015.05.012.
- Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, et al. Sentinel lymph node biopsy in thick-melanoma patients (N = 350): what is its prognostic role? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1967-73. DOI: 10.1245/s10434-014-4211-7.
- Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC 2nd, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg.* 2010;145(7):622-7. DOI: 10.1001/archsurg.2010.115.
- El Sharouni MA, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ. Trends in sentinel lymph node biopsy enactment in cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1494-502. DOI: 10.1245/s10434-019-07204-2.
- Murtha TD, Han G, Han D. Predictors for use of sentinel node biopsy and the association with improved survival in melanoma patients who have nodal staging. *Ann Surg Oncol.* 2018;34(4):903-11. DOI: 10.1245/s10434-018-6348-2.
- Han D, Han G, Duque MT, et al. Sentinel lymph node biopsy is prognostic in thickest melanoma cases and should be performed for thick melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2020;28(2):1007-16. DOI: 10.1245/s10434-020-08706-0.
- Han D, Han G, Morrison S, et al. Factors predicting survival in thick melanoma: do all thick melanomas have the same prognosis? *Surgery.* 2020;168(3):518-26. DOI: 10.1016/j.surg.2020.04.048.
- Veenstra HJ, Vermeeren L, Olmos RA, Nieweg OE. The additional value of lymphatic mapping with routine SPECT/CT in unselected patients with clinically localized melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):1018-23. DOI: 10.1245/s10434-011-2031-6.
- Stoffels I, Boy C, Poppel T, et al. Association between sentinel lymph node excision with or without preoperative SPECT/CT and metastatic node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA.* 2012;308(10):1007-14. DOI: 10.1001/2012.jama.11030.
- Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, et al. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer.* 2011;129(6):1435-42. DOI: 10.1002/ijc.25747.
- Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3):247-58. DOI: 10.1245/aso.2004.03.044.
- Kocsis A, Karsko L, Kurgys Z, et al. Is it Necessary to Perform Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma? A Retrospective Single Center Analysis. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(3):1861-8. DOI: 10.1007/s12253-019-00769-z.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(12):3961-8. DOI: 10.1245/s10434-013-3100-9.
- Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 2012;255(1):128-33. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182306c72.
- Bagaria SP, Ray PS, Joseph RW, et al. Ultrathin primary is a marker for worse prognosis in lymph node-positive cutaneous melanoma. *Cancer.* 2013;119(10):1860-7. DOI: 10.1002/cncr.27985.
- Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(7):2252-8. DOI: 10.1245/s10434-014-3641-6.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92. DOI: 10.3322/caac.21409.

Вклад авторов

Е.А. Николаева, А.С. Крылов: проведение исследования, написание текста рукописи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.

А.Д. Рыжков, Л.Ю. Абдулова, Т.В. Захарова, М.Е. Билик, К.А. Барышников: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study

Сведения об авторах

Крылов Александр Сергеевич — заведующий лабораторией, врач-радиолог, кандидат медицинских наук, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683. krilovas@rambler.ru.

Николаева Екатерина Алексеевна — клинический ординатор.

Рыжков Алексей Дмитриевич — ведущий научный сотрудник, врач-радиолог, доктор медицинских наук.

Абдулова Лилия Юрьевна — клинический ординатор.

Захарова Татьяна Вячеславовна — врач-радиолог.

Билик Мария Евгеньевна — врач-радиолог.

Барышников Кирилл Анатольевич — врач-онколог, кандидат медицинских наук.

Predictive Factors for Metastasis of Skin Melanoma of Varying Thickness According to Breslow to Sentinel Lymph Nodes

E.A. Nikolaeva^{1,2}, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2}, L.Y. Abdulova¹, M.E. Bilik¹, T.V. Zakharova¹, K.A. Baryshnikov¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barricadnaya str., 2/1, p. 1, Moscow, Russia 125993

Abstract

Purpose: To evaluate the prognostic factors in patients with Breslow skin melanoma of various thicknesses that affect the incidence of metastases in the signal lymph nodes (SLN).

Material and methods: From November 2018 to November 2020, 324 patients with diagnosed melanoma of the skin of various localization and stages were examined and operated on. We used lymphotropic colloidal radiopharmaceutical (RPh) labeled with ^{99m}Tc. RPh with an activity of 150 MBq was administered one day before the operation intradermally around the scar of resected melanoma or peritumorally at 4 points in the case of a primary tumor.

Lymphoscintigraphy was performed 1–3 hours after the RP injection on a Symbia E or Symbia E gamma camera (Siemens, Germany). Anteroposterior and lateral static polypositional scintigraphy was performed to determine the topography and mark the SLN. 324 planar studies were performed. In 259 cases, an additional study was performed SPECT (including SPECT / CT) on a Symbia T2 device (Siemens, Germany). Surgical intervention was performed the next day, taking into account the data of intraoperative radiometry using a domestic specialized hand-held gamma detector Radical (Amplituda, Russia).

Results: The mean primary melanoma Breslow thickness was 2.77 ± 2.2 mm (range 0.2–13.0 mm). Localization of SLN: axillary ($n = 161$, 51 %), inguinal ($n = 100$, 31 %), cervical ($n = 16$, 5 %), submandibular ($n = 9$, 3 %), supraclavicular ($n = 4$, 1 %), more than one basin ($n = 34$, 9 %).

In the group of melanomas <0.75 mm thick, no SLN metastases were found, among 0.75–1 mm melanomas, one positive lymph node with metastasis (SLN+) was found, in the largest group of melanomas of medium thickness (1–3.5 mm) — 25 (17 %). The largest percentage of metastases in SLN is determined in thick melanomas (> 3.5 mm) — 17 (28 %), which is consistent with the data of foreign literature, while SLN is most often affected with a Breslow tumor thickness of more than 7 mm. In the group with negative sentinel lymph nodes (SLN–), the average tumor thickness according to Breslow was 2.6 ± 2.0 mm, in the SLN+ group — 4.0 ± 2.9 mm, the differences between the groups are statistically significant, which is confirmed by the result of one-way analysis of variance.

The optimal threshold value of tumor thickness according to Breslow for the isolation of patients with a positive prognosis of metastasis in the SLN is 2.0 mm. It is characterized by the maximum levels of sensitivity (79 %) and specificity (59.1 %).

An older age of patients (over 35 years old) is also associated with an increased incidence of metastases in the SLN, but this indicator is not statistically significant.

Most often, SLN metastases were detected when the primary tumor was localized in the back (more often in men) and lower extremities (more often in women), while they are thicker (> 3.5 mm).

Conclusion: 1. According to the ROC-analysis, the optimal threshold value of the tumor thickness according to Breslow for the isolation of patients with a positive prognosis of metastasis in the SLN is 2.0 mm. It is characterized by the maximum levels of sensitivity (79 %) and specificity (59.1 %).

2. Statistically significant prognostic factors of metastasis in SLN: localization of the primary tumor in the back (more often in men) and lower extremities (more often in women); Breslow thickness over 3.5 mm.

3. The absence of the influence of gender and age was noted, with a slight predominance of women in both groups.

Key words: skin melanoma, sentinel lymph nodes, metastases, Breslow thickness

For citation: Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AD, Abdulova LY, Bilik ME, Zakharova TV, Baryshnikov KA. Predictive Factors for Metastasis of Skin Melanoma of Varying Thickness According to Breslow to Sentinel Lymph Nodes. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(3):18-25. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25

Information about the authors:

Nikolaeva E.A. <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>
Ryzhkov A.D. <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>
Zakharova T.V. <https://orcid.org/0000-0001-7678-1454>
Baryshnikov K.A. <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>

Krylov A.S. <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>
Abdulova L.Y. <https://orcid.org/0000-0001-6799-1919>
Bilik M.E. <https://orcid.org/0000-0002-2592-685X>