

Региональный опыт биопсии сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи

Панченко Иван Сергеевич

К.м.н., врач-хирург хирургического отделения опухолей молочной железы и кожи ГУЗ
ОКОД, ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова УлГУ

16.05.2025, г. Ульяновск ГУЗ ОКОД

Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

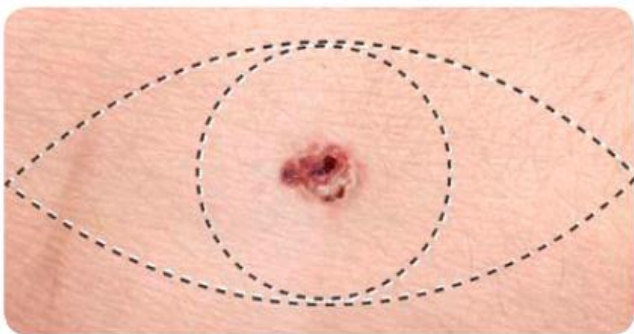
11387106/Dab/ppt/03.2025/0

Кто определяет тактику лечения меланомы кожи?



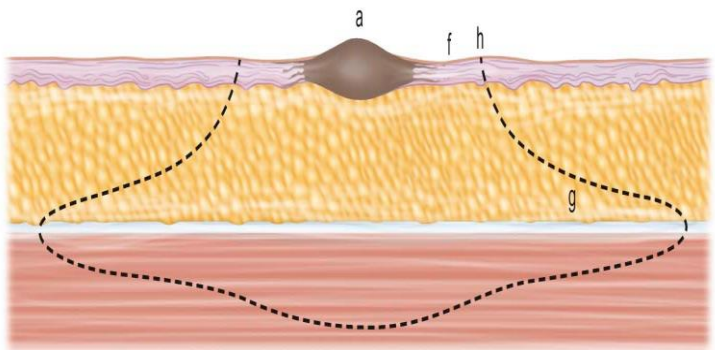
Эволюция подходов к лечению меланомы кожи

William Norris, 1857 год



«Лучшее лечение - это раннее, широкое иссечение первичной меланомы вместе с окружающей здоровой тканью»

WS Handley, Lancet, 1907 год



Необходимо широкое иссечение с одномоментной «моноблочной» лимфодиссекцией

Handley рекомендовал удалять меланому (a) вместе с 1 дюймом (2.5 см) (f) кожи (b) и 2 дюймами (5 см) (g) подкожно-жировой клетчатки (c), мышечную фасцию(d), и мышцу(e);

A.Breslow и S.D.Maclit, 1977 год



- 62 пациента с меланомой кожи до 0,76 мм ранжированы по размеру отступа от 0,5 до 5,5 см.
- 32% пациентов с отступом менее 1,0 см: развития локального рецидива и метастазов не выявлено.
- Возможно, такие «тонкие» опухоли могут быть излечены с использованием малых отступов с учетом анатомической локализации

Принципы определения краев резекции при широком иссечении



NCCN Guidelines Version 3.2024 Melanoma: Cutaneous

Толщина опухоли	Рекомендованные края резекции
In situ	0.5 мм
≤1.0 мм	1.0 см
>1.0-2 мм	1-2 см
>2.0-4 мм	2.0 см
>4 мм	2.0 см

Что определяет тактику лечения меланомы кожи?

Прогноз = Стадия меланомы кожи

т.е. вероятность развития регионарных рецидивов и отдаленных метастазов!

Точный прогноз позволяет определить терапевтические мероприятия необходимые для его улучшения, за счет своевременного изменения объема хирургического лечения и назначения эффективной адъювантной системной терапии

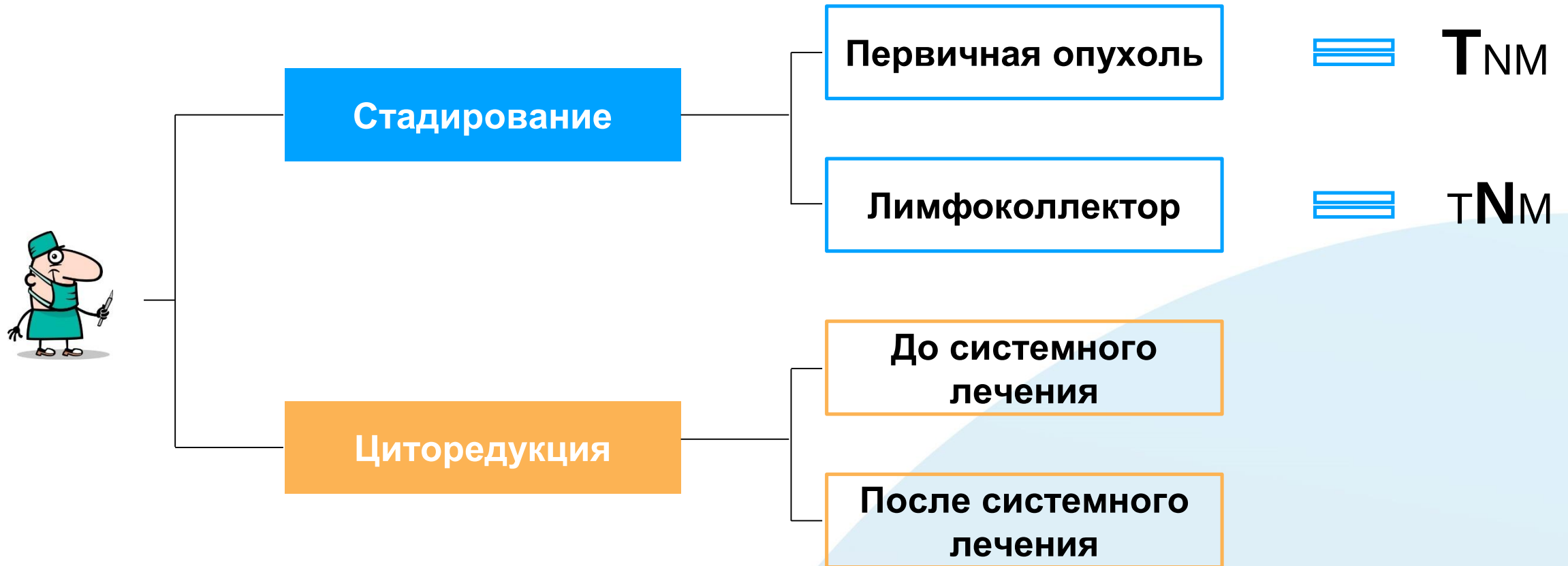
Нюансы стадирования по критерию N когда БСЛУ не проводится



Правила AJCC строго рекомендуют выполнять морфологическую оценку состояния регионарных лимфатических узлов и указывать **Nx** всегда, когда биопсия сторожевого лимфатического узла не выполнялась или регионарные лимфатические узлы ранее удалены по иной причине.

Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные

Задачи перед хирургом

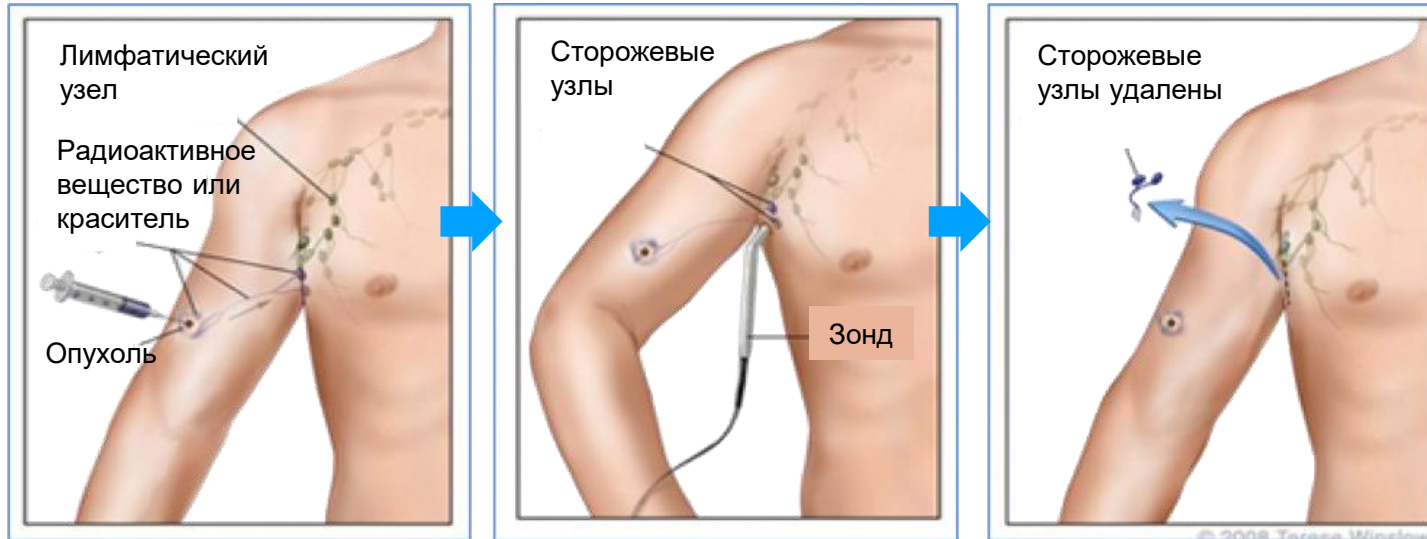


А также, определение прогноза: локализация образования, определение мутации в гене BRAF

План обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра

Стадия заболевания	Физикальный осмотр	Инструментальная диагностика	Лабораторная диагностика	БСЛУ	МГИ
0, I	Да	1. Ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика не рекомендуется, если нет симптомов	Нет	Да (при толщине опухоли 0,8 мм и более)	Нет
IIA	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика рекомендуется в полном объеме	Нет	Да	Нет
IIB, IIC, III	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика в полном объеме. 3. Магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) головного мозга с в/в контрастированием (для стадии III)	Общий клинический и биохимический анализы крови при необходимости	Да (для стадий IIB, IIC)	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF обязательно (для стадии III)

Биопсия сторожевого лимфоузла (БСЛУ) позволяет правильно определить стадию заболевания и принять решение о назначении адъювантной терапии



3 вещества: технеций, ICG (индоциан зеленый), ISB (изосульфат синий)
Частота обнаружения сторожевого лимфоузла:

- технеций - 96,2%,
- ICG— 88,5%,
- ISB - 59%

Cloyd et al, J Surg Oncol. 2014 Dec;110(7):888-92

- **БСЛУ** – удаление и исследование сторожевого лимфатического узла (лимфатический узел, который предположительно считается первым из группы лимфоузлов, на который распространился метастатический процесс из опухоли);
- Проведение БСЛУ рекомендовано национальными клиническими рекомендациями для опухолей **более 0,8 мм**
- При толщине опухоли 1–2 мм – микрометастазы определяются **у 20% пациентов**

При толщине опухоли в 1 мм пациент имеет достаточно высокий риск метастазов в лимфоузел, что оправдывает проведение БСЛУ

Толщина опухоли	Позитивный сторожевой лимфоузел
1 – 2 мм	12–19,7%
2 – 4 мм	28–33,2%
>4 мм	28–44%

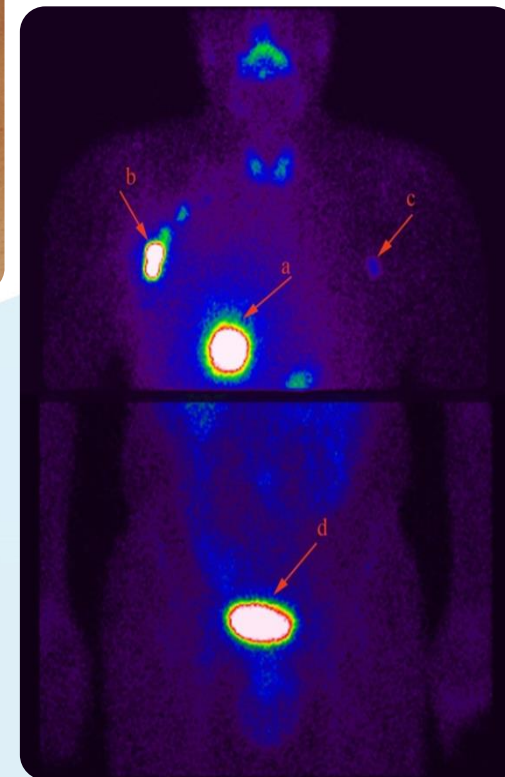
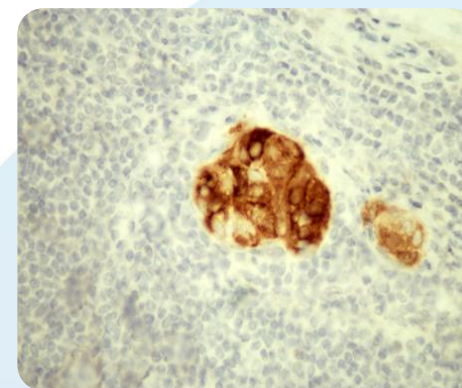
Этапы выполнения БСЛУ при меланоме кожи

1 Предоперационная лимфосцинтиграфия

2 Интраоперационное лимфокартирование

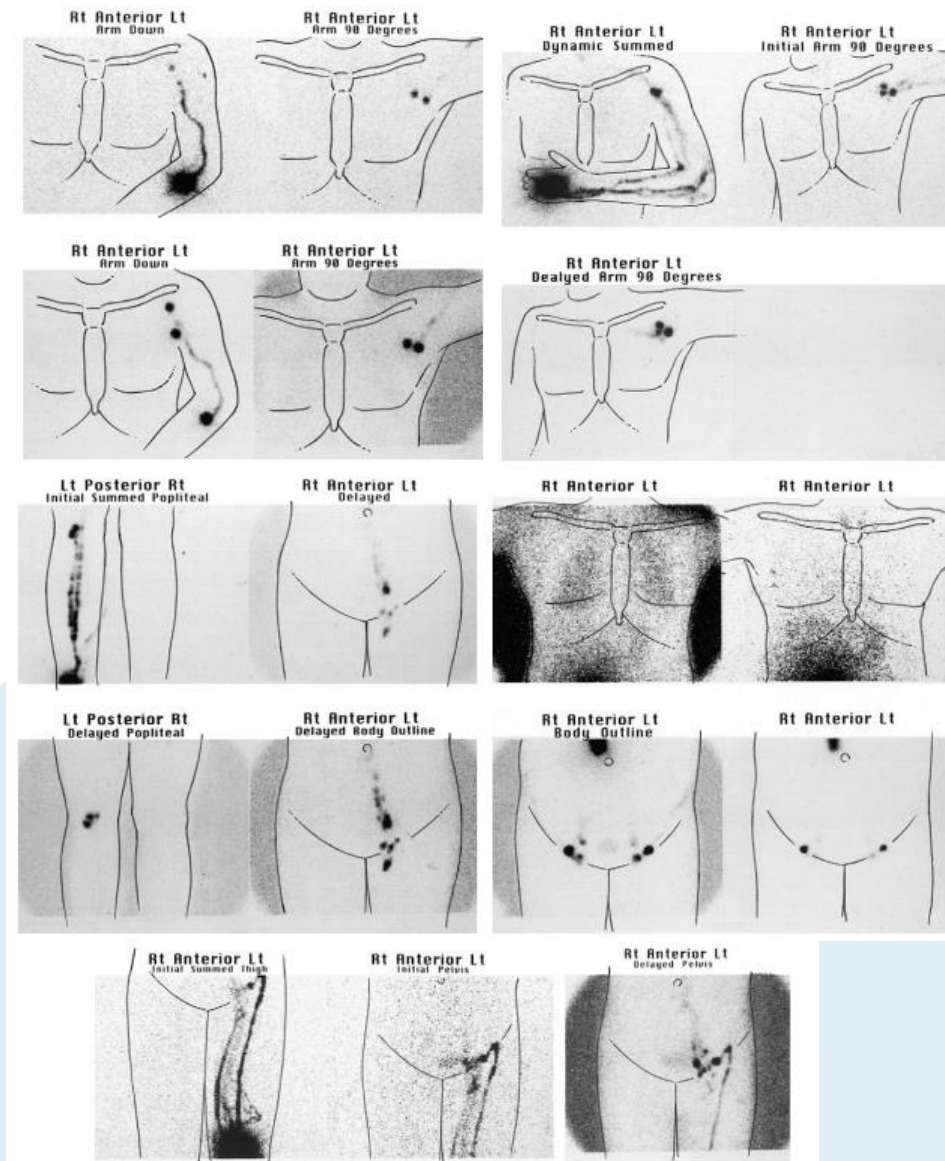
3 Выделение и иссечение сигнального лимфоузла

4 Патоморфологическое исследование лимфоузла



Предоперационная лимфосцинтиграфия

- Изображения предоставляют дорожную карту, которая помогает хирургу **определить региональный узловой бассейн**, подверженный риску, и оценить местоположение СЛУ в нем.
- Предоперационная ЛСГ позволяет **отличить СЛУ от узлов второго уровня**, которые могут быть смежными, но не получать прямого дренажа.
- Предоперационная ЛСГ позволяет хирургу идентифицировать СЛУ, расположенные в **непредсказуемых региональных бассейнах**, таких как контралатеральные участки у пациентов с меланомой туловища или головы и шеи.
- Лимфосцинтиграммы могут выявить **эктопические бассейны** или узлы и идентифицировать **транзитные л/у**, расположенные между дренажным бассейном и участком первичной опухоли



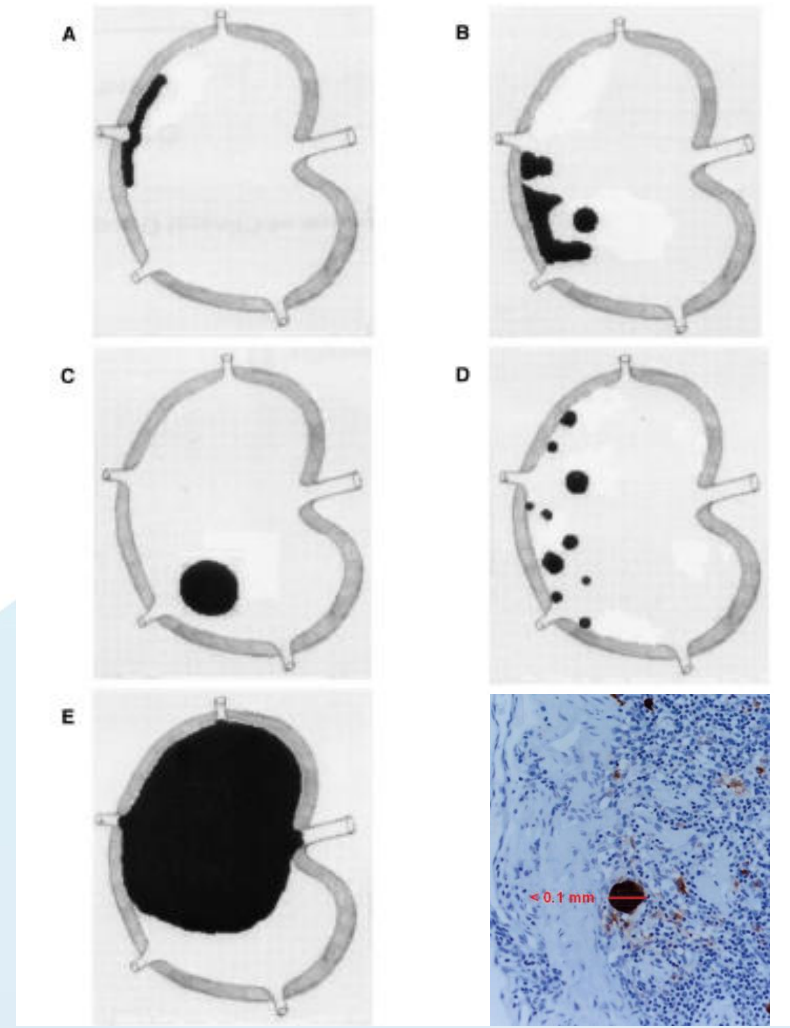
СЛУ – сторожевой лимфатический узел; ЛСГ – лимфосцинтиграфия

1. Thompson, J. F., & Uren, R. F. (2004). Teaching points on lymphatic mapping for melanoma from the sydney melanoma unit. *Seminars in Oncology*, 31(3), 349–356. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.03.004

Важно не только выполнить саму процедуру БСЛУ, но и качественно изучить полученные образцы

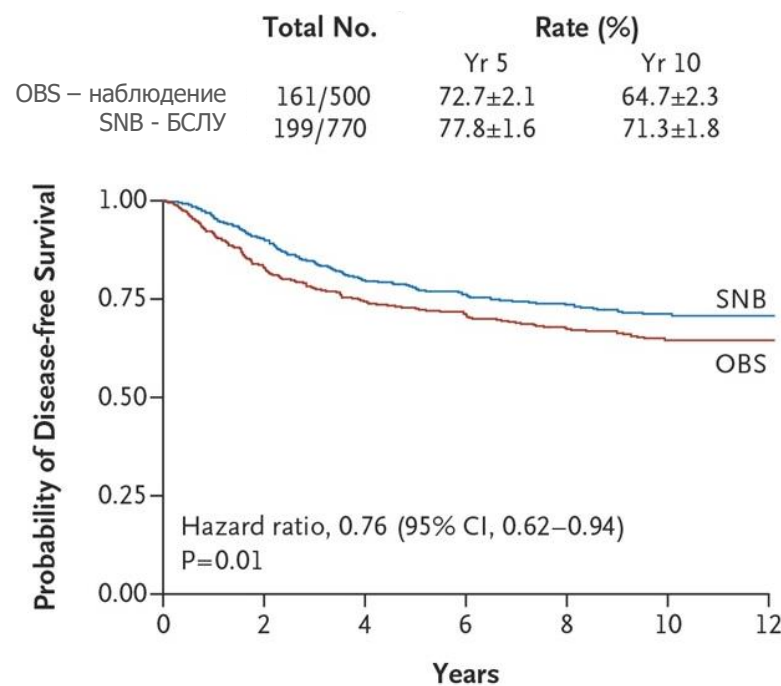
Принципы гистологической оценки при БСЛУ:

- Не исследуют в замороженных срезах
- Фиксируют в формальдегиде и заливают парафином
- Исследуются после окраски гематоксилином и эозином и ИГХ окрашивания (HMB-45, S100, MelanA)
- В заключении указывается количество положительных и отрицательных СЛУ
- При наличии микрометастазов указывают наибольший размер метастаза в мм, измеренный с помощью окулярного микрометра до 0,1 мм, локализацию внутри узла, наличие экстракапсулярного распространения



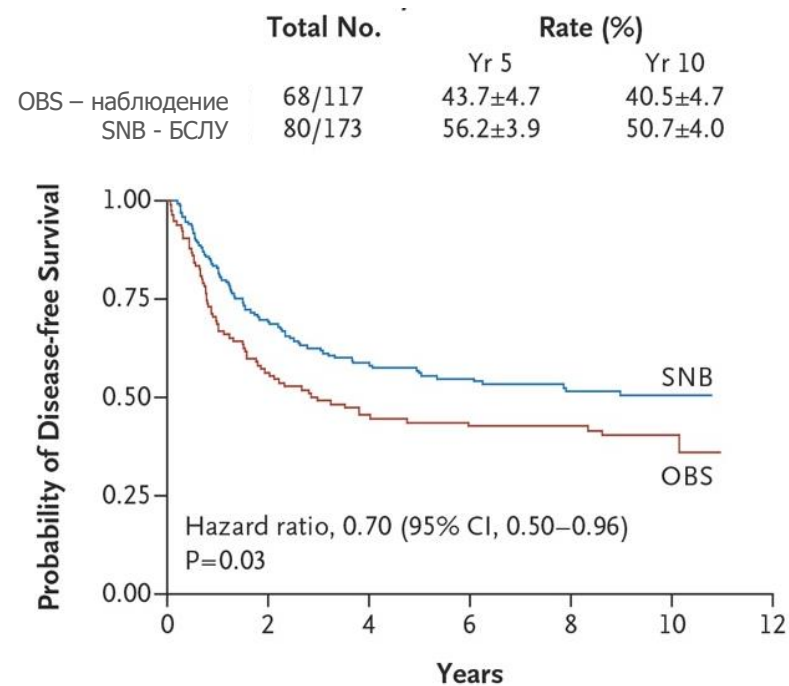
Адекватное лечение начатое на основе проведения БСЛУ продлевает безрецидивную выживаемость пациентов с меланомой кожи

БРВ среди пациентов с промежуточной толщиной меланомы 1,8-3,5 мм



No. at Risk								
		0	2	4	6	8	10	12
OBS – наблюдение	500	395	334	299	265	164	4	
SNB - БСЛУ	770	658	547	480	419	254	5	

БРВ среди пациентов с «толстой» меланомой >3,5 мм по Бреслоу



No. at Risk								
		0	2	4	6	8	10	12
OBS – наблюдение	117	63	49	44	40	20	0	
SNB - БСЛУ	173	116	92	75	58	36	0	

Показатели 10-летней БРВ были значительно выше в группе, получавшей биопсию, чем в группе наблюдения

Современные исследования отмечают не только прогностическую и диагностическую роль БСЛУ, а также терапевтическую

1

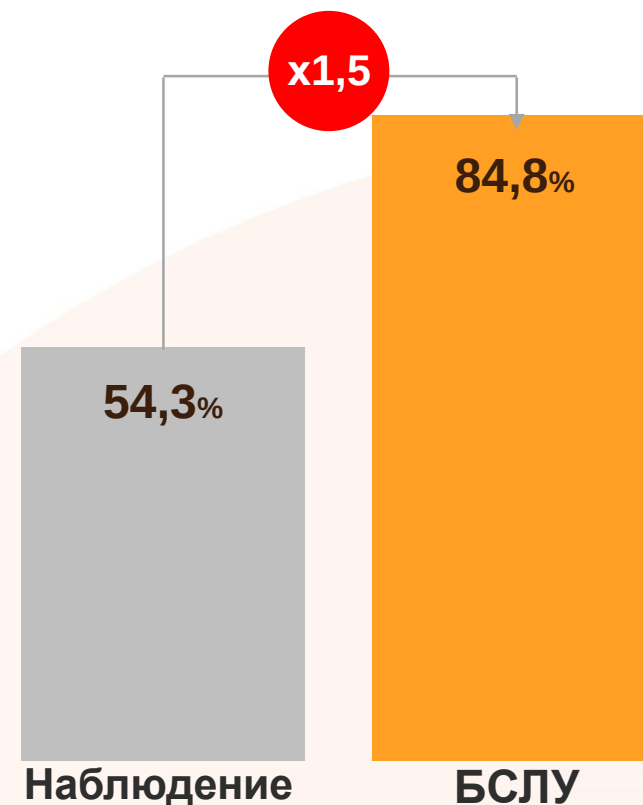
Проведение БСЛУ снижает риск регионарного рецидива

~40% риск регионарного рецидива при опухолях T3b/T4 без БСЛУ или АТ



2

Проведение БСЛУ оказывает влияние на ОВ (7-летняя ОВ)



БСЛУ – биопсия сторожевого лимфоузла; АТ – адъювантная терапия; ИТ – иммуноонкологическая терапия;

Straker III R. J. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with clinical stage IIB/C cutaneous melanoma: A national cohort study //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2022. – Т. 87. – №. 4. – С. 754-760.; 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; 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.

Метод БСЛУ включен в зарубежные и отечественные рекомендации по лечению меланомы кожи



NCCN Guidelines Version 2.2025 Melanoma: Cutaneous¹

Меланома IB–IIIC стадии,
от T1b или T1a $\geq 0,5$ мм с факторами риска*

*Возраст ≤ 42 лет, меланома головы/шеи,
лимфоваскулярная инвазия, митотический индекс $\geq 2/\text{мм}^2$



Рекомендуется проведение биопсии
сторожевого лимфоузла



Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации²

Рекомендуется выполнять пациентам биопсию сторожевого лимфатического узла при толщине первичной опухоли более 0,8 мм по Бреслоу с целью правильного определения стадии заболевания, прогноза течения заболевания и определения показаний к адъювантной терапии

биопсия сторожевого лимфатического узла проводится в специализированных учреждениях, укомплектованных оборудованием и имеющих обученный персонал

1. NCCN guidelines. Cutaneous Melanoma, v2.2025. Электронный ресурс: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf Дата доступа [20.03.25]

2. Клинические рекомендации Меланома кожи и слизистых оболочек МЗ РФ 2023 - https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_3?ysclid=lv6ea1i4kf388109379 [Дата доступа: 31.01.25]

Можно ли выполнять БСЛУ отсрочено?



10-летнее ретроспективное когортное исследование



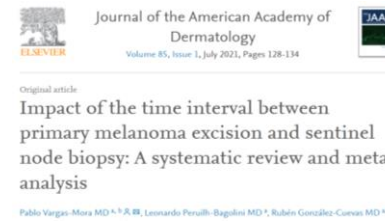
748

Пациентов с меланомой кожи



В 3 раза снизился риск смертности у пациентов, перенесших **раннюю БСЛУ** (≤ 30 дней) и получивших положительный результат, по сравнению с пациентами, перенесшими отсроченную БСЛУ (≥ 31 дня) и получившими положительный результат.

(отношение рисков = 0,29; 95 % доверительный интервал = от 0,11 до 0,77).



Систематический обзор



9705

Пациентов с меланомой кожи

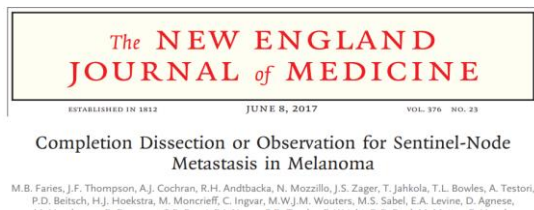


Нет существенных различий в исходе пациента между коротким интервалом и длительным интервалом между процедурой первичной биопсии и проведением БСЛУ

БСЛУ – биопсия сторожевого лимфоузла;

1. Parrett B. M. et al. The effect of delay time between primary melanoma biopsy and sentinel lymph node dissection on sentinel node status, recurrence, and survival // Melanoma research. – 2012. – Т. 22. – №. 5. – С. 386-391.; Vargas-Mora P. et al. Impact of the time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy: A systematic review and meta-analysis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2021.

Выполнять ли тотальную диссекцию после «положительной» БСЛУ?



Исследование проводилось
с 2004 по 2014 год

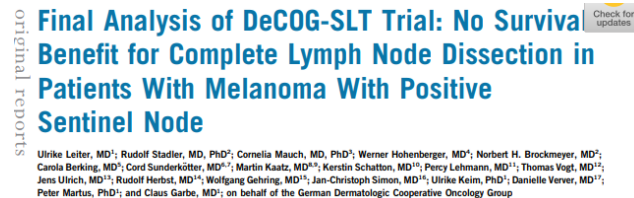
 **1775** Пациентов



Выполнение завершающей лимфодиссекции у пациентов с меланомой и метастазами в сторожевые узлы:

- **улучшило показатели локального контроля** заболевания и предоставило прогностическую информацию;
- **не улучшило показатели меланома-специфической выживаемости.**

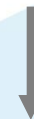
БСЛУ – биопсия сторожевого лимфоузла;



Исследование проводилось
с 2006 по 2014 год

 **1256**

Пациентов с «положительной» БСЛУ, которые ранжированы в 2 группе: тотальная лимфодиссекция или наблюдение



Результаты исследования DECOG-SLT **не позволяют рекомендовать** выполнение полной лимфодиссекции у пациентов с метастазами в сторожевых лимфоузлах.

Стадия	Обследования	Первичное лечение	Адъювантная терапия
--------	--------------	-------------------	---------------------

Стадия IIIA
(«положительная
БЛУ»)

- **Визуализационные исследования для определения стадии**
- Визуализационные исследования для оценки определенных признаков и симптомов
- **Тестирование на BRAF мутацию**

- УЗИ лимфатических узлов или рентгенологическое исследование без радикальная лимфаденэктомии (предпочтительно)
- Радикальная лимфаденэктомия (у отдельных пациентов)

- Системная терапия для профилактики рецидива
- Режимы:
 - **Дабрафениб/траметиниб при положительной мутации BRAF V600**
 - Ниволумаб
 - Пембролизумаб
 - Наблюдение

Стадия IIIB/C/D
(«положительная
БЛУ»)

- **Визуализационные исследования для определения стадии**
- Визуализационные исследования для оценки конкретных определенных, признаков и симптомов
- **Тестирование на BRAF мутацию**

Адъювантная терапия

Что такое адъювантная терапия?



Адъювантная терапия — **вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы, лекарственное лечение**



Каким бы ранним не был **рак** клинически, **с биологической точки зрения**, скорее всего, он **является диссеминированным процессом**, так как существует уже в течение длительного времени



Целью адъювантной терапии является длительное подавление микрометастазов рака после хирургического лечения. Невидимые микрометастазы приводят к диссеминации болезни и, в конечном счете, являются причиной гибели этой категории больных. С этих позиций цель адъювантной терапии – **увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период**

Мутации BRAF являются наиболее распространенными драйверными мутациями при меланоме



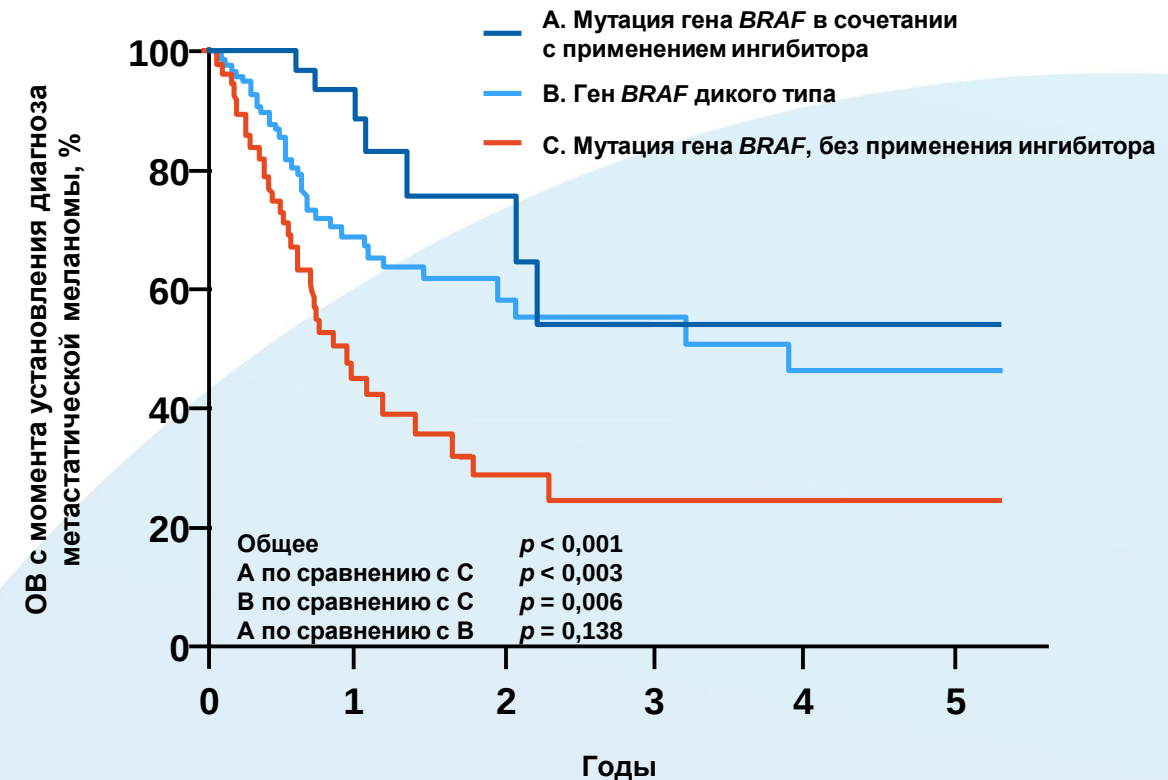
1. Ekedahl H, et al. Br J Dermatol. 2013;169:1049–55; 2. Sullivan RJ, ed. BRAF Targets in Melanoma: Biological Mechanisms, Resistance, and Drug Discovery. New York, NY: Springer New York; 2015; 3. Jakob JA, et al. Cancer. 2012;118:4014–23 4. Франк и др., АРХИВ ПАТОЛОГИИ, 3, 2014,65-73. 4. (исследование материала у 1035 больных с меланомой запущенных стадий (IIIB—IV);)

Мутации гена BRAF связаны с неблагоприятным прогнозом при меланоме

Пациенты с меланомой, ассоциированной с мутацией гена BRAF, как правило, моложе и имеют более низкую общую выживаемость, по сравнению с пациентами с меланомой, ассоциированной с геном BRAF дикого типа^{1,2}

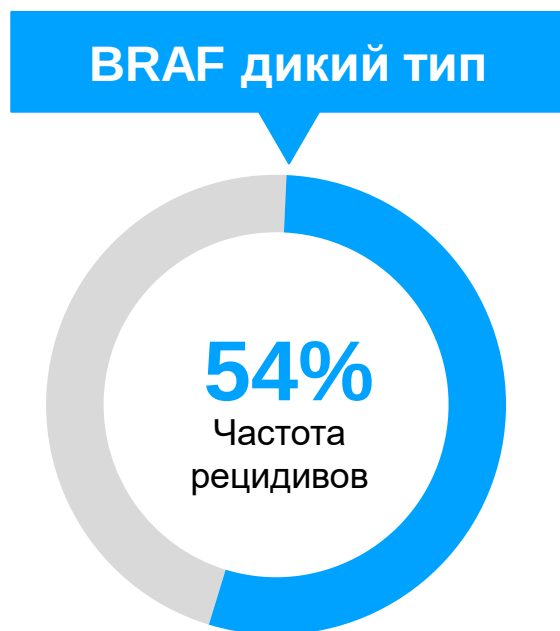
Проспективная когорта пациентов, проходивших лечение в Австралийском институте меланомы (N = 197)²

- У пациентов с меланомой и мутацией гена *BRAF* показатель ОБ был ниже, чем у пациентов с меланомой и геном *BRAF* дикого типа
- Повышение ОБ связано с лечением ингибитором BRAF
- Мутация гена *BRAF* не оказывала влияния на период времени с момента возникновения первичной опухоли до развития отдаленных метастазов, но сопровождалась менее благоприятным исходом в случае наличия метастазов



У пациентов с мутацией в гене BRAF гораздо чаще возникают рецидивы меланомы кожи

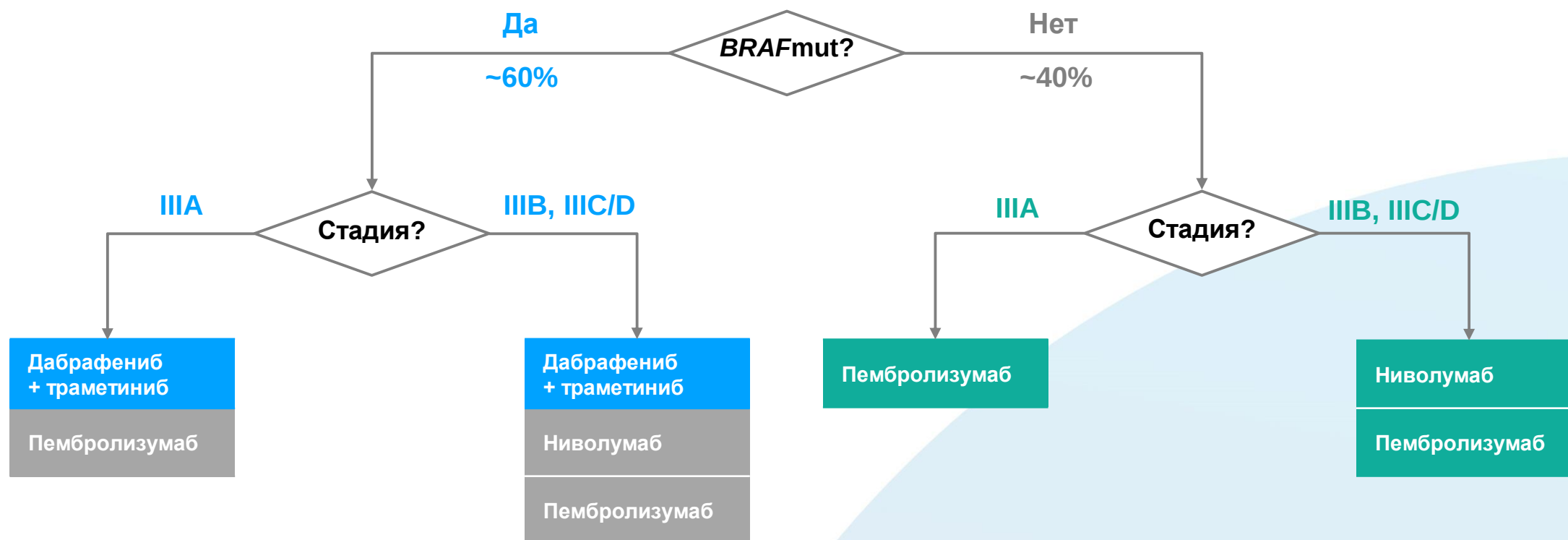
3 года после операции
(IIIB и IIIC стадии)^{1,2}



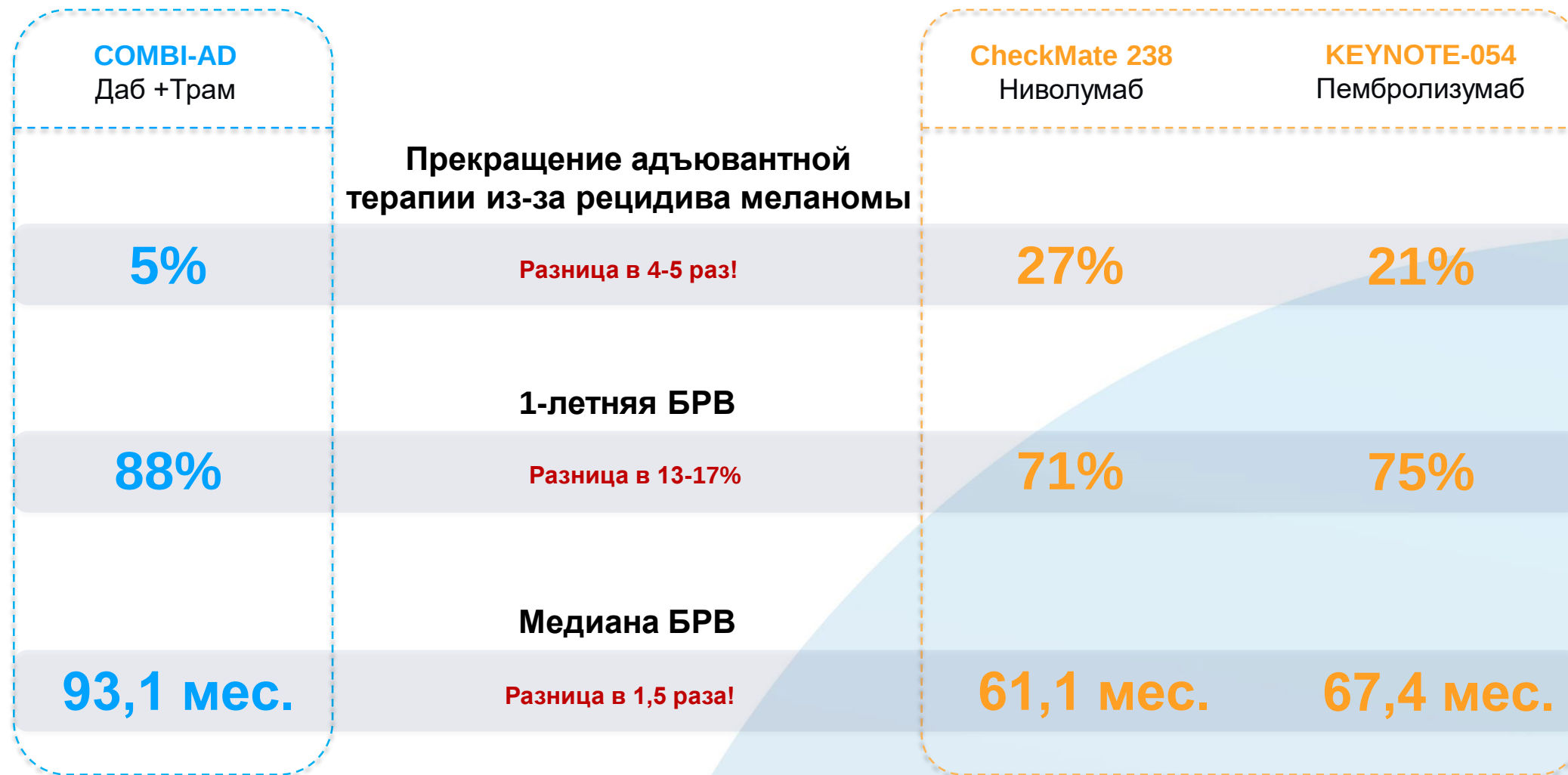
BRAF-тестирование рекомендовано ведущими онкологическими обществами уже с III стадии заболевания

Общество	Рекомендации
ESMO¹ Европейское общество медицинской онкологии	• Обязательно для пациентов с IV или неоперабельной III стадией заболевания • Настоятельно рекомендуется для пациентов с высоким риском рецидива IIc и IIb–IIIs стадий
NCCN² Национальная всеобщая онкологическая сеть	• Для пациентов с III стадией заболевания после полной резекции • Для пациентов с IV стадией заболевания
RUSSCO³ Российское общество клинической онкологии	• Начиная с IIIA стадии
AOP⁴ Рекомендации МЗ РФ	• Обязательно с IIIA стадии, рекомендовано при IIB-C

Адъювантная терапия меланомы кожи III стадии в клинических рекомендациях



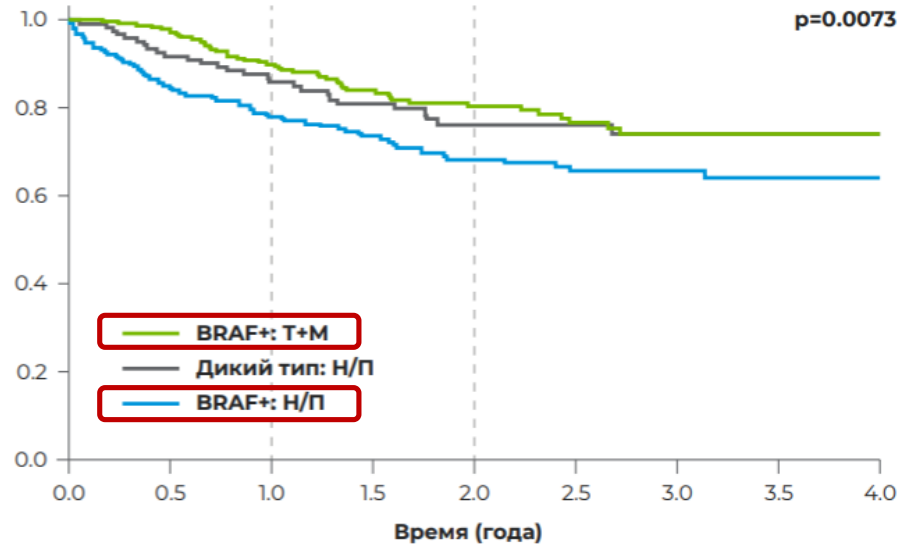
Дабрафениб+траметиниб превосходит анти-PD-1 терапию по эффективности в краткосрочной и долгосрочной перспективе



1. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. Axel Hauschild, et al. ASCO 2020 [Abstract #10001]; 2. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. Eggermont AM, et al. ASCO 2020 [abstract #10000] 3. Weber JS, et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 CheckMate 238 trial. ESMO. Oncology News. Abstract 1310O. 4Long GV, et al. Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2024 Jun 19; 5. Weber J. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. 5. Eggermont, Alexander MM, et al. "Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma." NEJM Evidence 1.11 (2022): EVIDoa2200214; 6. Ascierto et al. Annals of Oncology (2023) 34 (suppl_2): S651-S700. 10.1016/j.annonc/annonc1329

В РКП у BRAF+ пациентов дабрафениб + траметиниб показывает лучшую БРВ по сравнению с анти-PD-1 терапией

2024: Wohlfeil S.A. et al. Данные регистра ADOReg



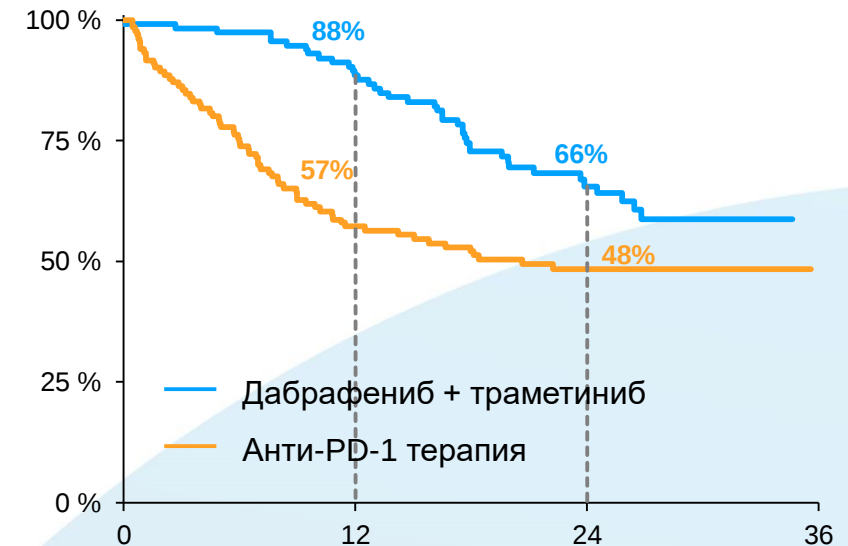
Н/П — объединенные данные по группам ниволумаба и пембролизумаба

Реестр онкологических заболеваний ADOReg

502 пациента с резецированной меланомой III стадии

BRAF-мутация

ASCO 2022: Livingstone E. et al. Германия



13 центров в Германии

288 пациентов с резецированной меланомой III стадии

BRAF-мутация



Статистика ГУЗ ОКОД

Показатели диагностики меланомы кожи по Российской Федерации

- Заболеваемость в РФ в 2023 (оба пола)- 9,07 на 100 000 населения (13270 случаев)
- Заболеваемость в ПФО в 2023 – 9,53 на 100 000 населения (2726 случаев)
- Смертность в РФ в 2023– 2,09 на 100 000 населения (3061 случаев)
- Смертность в ПФО в 2023 – 2,01 на 100 000 населения (574 случая)
- **В 2023 по стадиям в Российской Федерации**
- I-II стадии – 80,3%
- III стадия – 10,8%
- IV стадия – 7,9%

Показатели диагностики меланомы кожи по Ульяновской области

Заболеваемость в УО в 2024 – 10,3 на 100 000 населения (121 случай)

Смертность в УО в 2024 – 2,2 на 100 000 населения (26 случай)

В 2024 по стадиям в Ульяновской области

I-II стадии – 84,3%

III стадия – 10,7%

IV стадия – 5,0%

Злокачественные новообразования в России в 2023 году (Заболеваемость и смертность) Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024

Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024



Статистика ГУЗ ОКОД

За период с 01.02.2023 по 01.05.2025 года по технологии «биопсия сторожевого лимфатического узла» был прооперирован **81** пациент с установленным диагнозом С43: Меланома кожи различных локализаций.

Распределение пациентов по локализациям:

- Меланома кожи туловища – **39 (48,1%)** человек;
- Меланома кожи верхних конечностей (предплечье, плечо) – **21 (25,9%)** человек;
- Меланома кожи нижних конечностей (голень, бедро) – **11 (13,6%)** человек;
- Меланома акральная (ладони, подошвы, ногтевые ложа)– **10 (12,3%)**.



Статистика ГУЗ ОКОД

Клинические формы	Частота абс. (%)
Поверхностно-распространяющаяся	58 (71,6%)
Узловая	18 (22,2%)
Акральная	5 (6,2%)



Статистика ГУЗ ОКОД

Толщина опухоли по Бреслоу, мм	Частота, абс. (%)
0,8 – 1,0	14 (17,3%)
1,1 – 2,0	18 (22,2%)
2,1 – 4,0	30 (37,0%)
≥4,1	19 (23,5%)



Статистика ГУЗ ОКОД

Кол-во СЛУ по ОФЭКТ-КТ	Частота, абс. (%)
0	1 (1,2%)
1-3	53 (65,4%)
≥ 4	27 (33,3%)



Статистика ГУЗ ОКОД

Кол-во СЛУ по БСЛУ	Частота, абс. (%)
0	1 (1,2%)
1	22 (27,2%)
2	36 (44,4%)
3	11 (13,6%)
≥4	11 (13,6%)



Статистика ГУЗ ОКОД

МТС в СЛУ	Частота, абс. (%)
МТС в СЛУ есть	19 (23,5%)
МТС в СЛУ нет	60 (74,1%)



Статистика ГУЗ ОКОД

Стадия pTNM	До БСЛУ (Частота, абс. (%))	После БСЛУ (Частота, абс. (%))
IA	9 (11,1%)	9 (11,1%)
IB	13 (16,0%)	8 (9,9%)
IIA	15 (18,5%)	13 (16,0%)
IIB	32 (39,5%)	20 (24,7%)
IIC	11 (13,6%)	10 (12,3%)
IIIA	0	3 (3,7%)
IIIB	1 (1,2%)	4 (4,9%)
IIIC	0	12 (14,8%)



Статистика ГУЗ ОКОД

BRAF-статус	Частота, абс. (%)
Не было исследования	40 (49,4%)
BRAF+	11 (13,6%)
BRAF WT	29 (35,8%)

MELANOMAH.HELP.RU

Программа поддержки пациентов на терапии дабрафенибом и траметинибом

MELANOMAH.HELP.RU

ДОБРО
ПОЖАЛОВАТЬ

Для входа на сайт введите
индивидуальный код авторизации,
который дал ваш врач

Войти на сайт



Цель программы: Ознакомление участника с особенностями приема и переносимости назначенной терапии

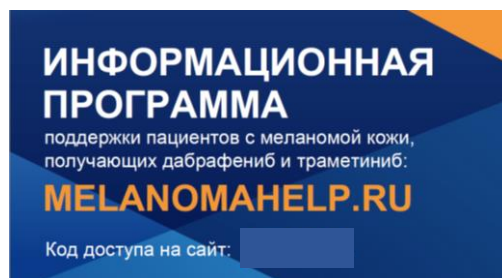
Что дает наша программа:

1. Повышается приверженность пациентов к лечению
2. Врач тратит меньше времени отвечая на многочисленные вопросы пациентов

Содержание программы:

- ✓ Что такое меланома
- ✓ Роль BRAF-мутации в развитии меланомы
- ✓ Механизм действия препаратов
- ✓ Показания для приема препаратов
- ✓ Прием и хранение препаратов
- ✓ Взаимодействие препаратов
- ✓ Побочные явления
- ✓ Полезные советы и дневник приема препаратов

Визитки с кодом доступа на сайт для пациентов*



*для получения визиток обратитесь к сотруднику компании Новartis

Понятные ответы на сложные вопросы о диагностике и лечении меланомы кожи на

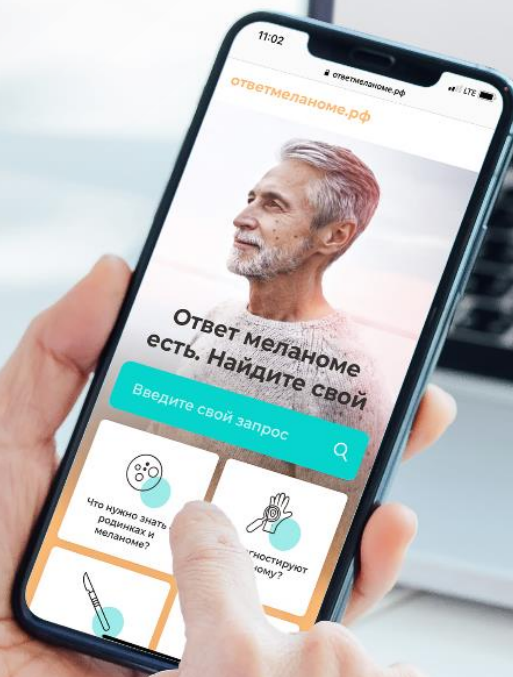
ответмеланоме.рф



- ? Как проводится диагностика? Как подтверждается диагноз?
- ? В каких случаях и как удаляют меланому кожи?
- ? Какие виды лекарственной терапии существуют?

Ответы на эти и другие вопросы на ответмеланоме.рф

Давайте вместе поможем пациентам найти ответы на важные для них вопросы!



Спасибо за внимание!