

3/2023

Списание на Българско Онкологично Научно Дружество

Национална научна периодика по онкология

Journal of the Bulgarian Cancer Scientific Society

National scientific periodical of oncology



**Bulgarian Cancer
Scientific Society**



**Българско Онкологично
Научно Дружество**

ИНТРАНЗИТНИ ЛИМФНИ МЕТАСТАЗИ ПРИ МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ – ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА РАННО СТАДИРАНЕ И КЛИНИЧЕН ОПИТ

IN-TRANSIT LYMPH METASTASES IN MALIGNANT MELANOMA – POSSIBILITIES FOR EARLY DETECTION AND CLINICAL EXPERIENCE

В. Георгиев¹, И. Гаврилова², Л. Чавдарова³

¹Клиника по Обща и Коремна Хирургия – УСБАЛО-ЕАД, София

²Клиника по Онкодерматология – УСБАЛО-ЕАД, София

³Клиника по Нуклеарна Медицина – УСБАЛО-ЕАД, София

V. Georgiev¹, I. Gavrilova², L. Chavdarova³

¹Department of General and Abdominal Surgery - USHATO, Sofia

²Department of Oncodermatology - USHATO, Sofia

³Department of Nuclear Medicine - USHATO, Sofia

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

г-р Венелин Георгиев, г.м.
УСБАЛО-ЕАД, София,
Клиника по Обща и Коремна Хирургия
ул. Пловдивско поле 6
София 1784
e-mail: venelin_georgiev@hotmail.com
тел: +359 893 48 47 01

CORRESPONDENCE ADDRESS

Venelin Georgiev, MD, PhD
6 Plovdisko pole Str.
Sofia 1784, Bulgaria
University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology
Department of General and Abdominal Surgery
e-mail: venelin_georgiev@hotmail.com
tel.: +359 893 48 47 01

РЕЗЮМЕ

Независимо, че малигненият меланом съставлява едва 4% от всички кожни неоплазми, е причина за до 80% от всички смъртни случаи от тях, затова ранната диагностика е ключова. Наличието на регионални метастази извън лимфните възли (микросателити, сателити и интранзитни) е лош прогностичен белег. Те определят пациента в III-ти стадий, дори и при отсъствие на метастази в регионалния лимфен басейн и са индикация за провеждане на следоперативна системна терапия. Представяме нашия опит в ранно стадирание посредством биопсия на стражевия лимфен възел (БСЛВ) при болни с кожен малигнен меланом и възможностите за детекция на интранзитни микрометастази неизявени клинично. Описваме клиничен случай на пациент с окултна интранзитна метастаза открита посредством сентинелна биопсия при негативни регионални възли. Пациентът е престадиран в IIIС стадий, като е започнато системно лечение.

БСЛВ е стандарт за повечето пациентите с малигнен меланом в I и II клиничен стадий, осигуряващ ранно престадиране и започване на системно лечение. Тя позволява и установяването на клинично окултни интранзитни метастази. Познаването на индикациите и ползите на БСЛВ при малигнен меланом е важно за своевременно насочване на пациентите към екип, който може да я извърши.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: малигнен меланом, сентинелен възел, интранзитна метастаза, ранно престадиране, БСЛВ

ABSTRACT

Regardless of the fact that malignant melanoma accounts for only 4% of all skin neoplasms, it is responsible for up to 80% of all deaths related to them. Therefore, early diagnosis is crucial. The presence of regional metastases outside the regional lymph nodes (micrometastases, satellites, and in-transit lymph node metastases) is a poor prognostic indicator. They classify the patient as being in stage III, even

the absence of metastases in the regional lymph nodes, and they indicate the need for postoperative systemic therapy. We present our experience in sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with skin malignant melanoma and the possibilities for early detecting clinically occult in-transit micrometastases. We describe a clinical case of a patient with an occult in-transit metastasis detected during sentinel biopsy despite negative regional nodes. The patient is restaged as IIIC, and adjuvant systemic treatment has been provided. SLNB is the standard of care for most patients with malignant melanoma in clinical stages I and II, providing early restaging and initiation of systemic treatment. It also allows the detection of clinically occult in-transit metastases. Understanding the indications and benefits of SLNB in malignant melanoma is important for timely referral of patients to a team capable of performing it.

KEY WORDS: malignant melanoma, sentinel node, in-transit metastasis, early staging, SLNB

Малигненият меланом (ММ) е злокачествено заболяване, което възниква от меланоцитите и засяга основно кожата. Независимо, че съставлява едва 4% от всички кожни неоплазми, е причина за до 80% от всички смъртни случаи от тях, затова ранната диагностика е ключова. В световен мащаб се установява по данни за Глобкан стабилен годишен темп на покачване на заболяемостта с 3-5% като у нас се регистрират над 600 новозаболели годишно. Малигненият меланом спада към редките злокачествени болести в България със заболяемост от 3,7/100 000 по последните данни на НРР от 2016г. Смъртността е 2,1/100 000, т.е. повече от половината от пациентите умират в резултат на заболяването. Независимо от опитите за ранна диагностика в страната, все още при поставяне на първоначалната диагноза ММ 24.3% от пациентите са вече с лимфни или хематогенни метастази, а 16% развиват хематогенни такива без засягане на лимфни възли. Малигненият меланом се разпространява по лимфен път в регионалния лимфен басейн като в 80% от случаите метастазира в регионалните лимфни възли (РЛВ) в първите 2 години. Повечето новодиагностицирани са без данни за метастази, като 71,5% са в II стадий. На много са във II-ри стадий (42,7%), т.е. в страната преобладават случаите с локално напреднали тумори (стадий T2b и нагоре) без изяви метастази към момента на диагнозата. Тези пациенти остават на активно наблюдение, като в същото време са с повишен риск за прогресия на заболяването.

Хирургичното лечение на малигнения меланом претърпя значителни промени през последните 30 години. Свърхрадикалният емпиричен подход отстъпи място на научно базирани методи основани на подобро стадирание и индивидуализиране на терапията. БСАВ въведена в началото на 1990-те години позволи да се селектират пациентите нуждаещи се последващо хирургично и системно лечение.

ВЪВЕДЕНИЕ

Първоначално стадирание

Според първоначалното си представяне болните с меланом може да се разделят на три групи:

1. Болни с локализирано заболяване без клинични и образно-диагностични данни за метастази (I и II стадий).
2. Болни с локализирано заболяване с клинични и/или образно-диагностични данни за метастази в регионалните лимфни възли (III стадий).
3. Болни с клинични и образно-диагностични данни за далечни метастази (IV стадий).

Пациентите с локализирано заболяване подлежат на радикално оперативно лечение и при показания БСАВ. Пациенти с клинично установени метастази в РЛВ подлежат на ексцизия на първичния тумор и РЛД. Пациенти с далечни единични и неголеми метастази, т нар. олигометастатични подлежат на тумор-редуктивно оперативно лечение, ако е възможно такова, особено когато може да се постигне т.нар. NED (no evidence of disease) – отстраняване на всички клинично и образно-диагностично видими туморни формации.

За определяне на хирургичния подход след ексцизионна биопсия с данни за инвазивен малигнен меланом е особено важно да се оценят клинично евентуалните локо-регионални и далечни метастази. РЛВ са най-честото място за метастазирание при болните с малигнен меланом. Всред пациентите с метастази в тях (III стадий) клиничният статус на РЛВ (палпиращи се или непалпиращи се, и брой на метастатичните лимфни възли) е най-значимия прогностичен фактор за преживяемостта.

Осмото издание на TNM-класификацията на AJCC прави разлика между окултни и клинично установени метастази в лимфните възли при определяне на N-категорията. Пациенти без клинични и образно-диагностични данни за метастази в РЛВ, с данни за метастатично засягане установено при БСАВ, се определят като имащи „клинично окултни“ лимфни метастази (наричани „микроскопски“ в 7-то издание на TNM), обозначават се с индекс „а“ на N-категорията. Тези, които имат „клинично установени“ лимфни метастази са пациенти, при които метастазите могат да се установят палпаторно или при образно изследване (наричани „макроскопски“ в 7-то издание на TNM), обозначават се с индекс „b“ на N-категорията.

В III стадий пациентите с „клинично окултни“ лимфни метастази са мнозинство и имат по-добра преживяемост от тези с „клинично установени“ лимфни метастази. При тези пациенти метастазите в лимфните възли са най-важния прогностичен фактор, независим от останалите. По тази причина БСАВ играе изключително важна роля за стадирането на пациенти, които клинично са в I или II стадий, но след сентинелна биопсия се установяват окултни метастази и преминават в III стадий.

В 8-то издание на TNM-класификацията БСЛВ е задължително условие за патологичното стадирание на пациентите, като пациенти, при които не е проведена, се определят като pNx независимо от негативното образно изследване. Наличието на регионални метастази извън лимфните възли (микросателити, сателити и интранзитни) е лош прогностичен белег и се отбелязва с индекс „с“ в N-категорията. Микросателити се наричат всички микроскопски гнезда от туморни клетки в кожата или подкожието в близост до, но отделно от първичния тумор. Като сателити се обозначават клинично установени метастази в кожа или подкожие, намиращи се на до 2 см от първичния меланом, но несвързани с него. Интранзитните метастази са всички клинично установени метастази в кожата и подкожието, намиращи се на повече от 2 см от първичния тумор, но не отвъд регионалния лимфен басейн. Те представляват лимфни метастази в лимфните съдове водещи към РЛВ. Наличието на микросателити, клинично установени сателити или интранзитни метастази е всъщност развитие на метастатичния процес от първичния тумор към РЛВ и се определя като III стадий в повечето случаи. Значението на БСЛВ не е достатъчно добре проучено при наличие на сателитоза, тъй като в случая няма покачване на стадия от II в III-ти. Пациентите с микросателити в материала от ексцизионната биопсия или видими сателити и интранзитни метастази се определят автоматично в стадий поне pN1c, което е най-малко IIIВ стадий. БСЛВ има прогностично значение и за тях, тъй като позитивен сентинелен възел показва стадия на pN2c, което е поне IIIС стадий. С оглед динамичното развитие на препоръките за системно лечение детайлното стадирание в IIIВ или IIIС стадий може да има значение. Когато БСЛВ би довела до промяна в терапевтичното поведение, тя следва да се обсъди и извърши и при такива пациенти. Както се вижда от гореизложеното първоначалното клинично стадирание на болните с малигнен меланом има ключово значение за определяне на последващото хирургично поведение. Всеки пациент с хистологично доказан малигнен меланом подлежи на щателен физикален преглед, включващ преглед на цялата кожа относно подозрителни пигментни лезии, сателитни и интранзитни метастази, щателно палпаторно изследване на регионалните лимфни възли, както и белези за евентуално наличие на далечни метастази (напр. хепатомегалия) или синхронен втори меланом. При пациенти в стадий T1a не се извършва БСЛВ, като при негативна ехография на РЛВ не се налага провеждането на допълнителни образни изследвания при липса на клинични данни за метастази или други оплаквания налагаща диагностично уточняване. NCCN не препоръчва рутинно специфично образно изследване при пациенти с клиничен I и II стадий, освен ако не е необходимо за планиране на последваща хирургична интервенция. ESMO препоръчва образно изследване за регионални и далечни метастази при всички пациенти в стадий T1b-T4b. Като се има предвид, че БСЛВ се прилага при всички пациенти в стадий от T1b нагоре, стадиранието чрез образна диагностика е задължително. Възможностите за стадирание включват ултразвук на РЛВ и/или КТ с интравенозен контраст на шия, гръден кош и корем и/или целотелесен ПЕТ/КТ. Поради широкото извършване на ултразвукови изследвания от голям брой специалисти от различни специалности, следва да се има предвид необходимостта от опит в ехографията на лимфни възли с добро познаване на характерните белези съмнителни за малигнена трансформация дори и в неувеличени по размер възли. Целотелесният ПЕТ/КТ има предимствата на най-висока чувствителност при диагностиката на далечни метастази особено в крайниците, които обикновено не се включват в рутинното КТ изследване. Рутинно образно изследване за мозъчни метастази (напр. ЯМР) не се препоръчва от ESMO, освен при високорискови пациенти (стадий pT3b и по-висок). Най-лесно достъпно е ултразуковото изследване на РЛВ, което ние препоръчваме като метод на първи избор с последващо провеждане на ПЕТ/КТ при съмнителни находки.

Биопсия на сентинелните лимфни възли

Развитието на БСЛВ при малигнения меланом е пряко следствие от неуспеха на профилактичните лимфни дисекции при него. Основен постулат при оперативното лечение на редица злокачествени тумори е отстраняването на регионалните лимфни възли заедно с тумора, дори когато нямаме клинични данни за метастатичното им засягане. При заболявания с лоша прогноза като малигнения меланом подобен умозрителен подход изглежда оправдан. В същото време определянето на регионалните лимфни възли при локализация в областта на трункуса не е еднозначно. А РЛД в аксиларната и ингвиналната зона са свързани и с редица усложнения, най-тежкото, от които е лимфедема на крайника. Това е повдигнало въпроса оправдани ли си РЛД при пациенти без клинични данни за лимфни метастази. Такава дисекция се нарича елективна или профилактична за разлика от терапевтичната дисекция при клинично изяви метастази в РЛВ. Целта на елективната дисекция е отстраняването на всички лимфни възли, които могат да носят окултни (клинично неизявени) метастази, както и адекватно стадирание на пациента чрез хистологично изследване на всички РЛВ.

За да се определи ползата от елективна дисекция при пациенти с малигнен меланом в I и II стадий са провеждани редица проучвания. Първите три големи проучвания в тази посока (World Health Organization [WHO], Melanoma Program Trial No. 1, the Mayo Clinic Trial) показват липсата на полза от профилактична дисекция за общата група на болните с меланом, . . . По-добра преживяемост е установена в някои субгрупи, но поради малкия брой пациенти резултатите нямат статистическа значимост. След тях е проведено мултицентровото проучване Intergroup Melanoma Surgical Trial. Проучването е проспективно, включва 77 центъра в 4 държави (САЩ, Канада, ЮАР и Дания), пациентите са оперирани в периода 1983 – 1989г. и са проследени за период от 5 до 15 години. Не се установява статистически значима разлика в общата 10-годишна преживяемост между групите пациенти с елективна дисекция и тези оставени на наблюдение. По-добра преживяемост след елективна дисекция е установена само при субгрупа от пациенти с дебелина на тумора 1-2 мм без улцерация, но резултатите не са статистически значими.

Резултатите от тези проучвания водят до предпочитане на тактиката "watch and wait" – наблюдение на пациентите и извършване на терапевтична дисекция при клинична изява на лимфни метастази. За съжаление подобна тактика би могла да има сериозни последици върху преживяемостта на пациента, поради възможността за разпространение на метастатичния процес преди клиничната му изява. Проучванията от ерата на елективните радикални дисекция показват значително по-ниска 5 годишна преживяемост при пациенти с множество и клинично изявени лимфни метастази (15-25%) спрямо тези с микрометастази (80%) .

Липсата на ефект върху преживяемостта в общата група от пациенти води до въвеждането на БСЛВ при малигнения меланом от Мортън . Целта на БСЛВ е била да идентифицира онези пациенти в III стадий, които биха имали полза от радикална лимфаденектомия, и да спести оперативната интервенция и евентуални усложнения при тези, които няма да имат полза от нея. Допълнително БСЛВ позволява на патолога фокусирано изследване на малък брой лимфни възли, което подобрява откриването на метастази.

Можем да обобщим, че през периода 1969-1987 г. са проведени шест проучвания за ЕРЛД, които установяват, че:

- ЕРЛД не променя общата преживяемост
- Преживяемостта е по-добра само при субгрупа от пациенти с меланом с дебелина 1-4 мм
- Преживяемостта е по-добра при пациенти със субклинични спрямо клинично проявени такива.
- Вероятността за установяване на субклинични метастази от патолога е по-голяма при прецизно изследване на само 1-2 ЛВ в сравнение с много такива без предварителна информация в кой би могло да има микрометастаза.

Актуалните гайдлайни на NCCN и ESMO не препоръчват първична елективна радикална лимфна дисекция в III клиничен стадий. Morton и съпр. за първи път през 1992 г. съобщават резултати от оптимизиране на лимфната дисекция чрез изследване на СЛВ при малигнен меланом, което е позволило постигане на оперативна радикалност при минимална коморбидност и инвалидизация на пациента. Сентинелният лимфен възел (СЛВ) е първият лимфен възел в регионалния лимфен басейн, получаващ директен дренаж от първичния тумор. Чрез маркирането му посредством радиоуclid или багрило, и последващото му отстраняване и хистологично изследване, можем да установим наличието на микрометастази преди клиничната им изява. Morton инжектира син оцветител около тумора, проследява интраоперативно синьо оцветените лимфни пътища и при 194 от общо 237 пациенти (82% успеваемост) успява да открие синьо оцветени лимфни възли. Morton стига до заключението, че ако интраоперативно се открие сентинелен лимфен възел и той се окаже отрицателен, на пациента може да се спести лимфната дисекция и съпътстващите я усложнения. С цел откриване на микрометастази той предлага СЛВ да се изследват и имунохистохимично.

През 1993г. Alex и Krag описват лимфно картиране при меланом, като инжектират около тумора Tc99m SC (sulfur colloid), след което използват ръчен гама-детектор, за да открият сентинелния възел натрупал изотопа. Тази техника те прилагат и при карцином на гърдата . Те отбелязват, че използването на радиоизотоп вместо оцветяващо вещество има редица предимства: по-бърза процедура, лесно използване от хирурзи с малък опит в лимфното картиране, и по-малко инвазивно локализиране на сентинелните лимфни възли. В крайна сметка двата метода започват да се използват комбинирано, което значително увеличава успеваемостта и намалява фалшиво негативните случаи до минимум.

В исторически аспект БСЛВ при малигнен меланом е въведена от Morton като метод за селекция на пациентите подлежащи на радикална лимфна дисекция. Тя служи за стадиращ метод за ранно откриване на микрометастази в регионалните лимфни възли. Пациентите, при които такива се установят, подлежат на радикална дисекция. Тези, които нямат микрометастази в сентинелните възли, остават на активно наблюдение, като им се спестява ненужна оперативна интервенция и евентуалните усложнения от нея. Успехите на съвременната системна терапия при пациентите в III-ти стадий доведоха до преосмисляне на тази парадигма. Последните 10 години отбелязаха коренна промяна в терапевтичната стратегия при малигнения меланом. Повдигнат бе въпроса оправдано ли е при пациентите с микрометастази в сентинелните възли да не се извършва радикална дисекция.

Поведение при позитивен сентинелен възел

Две рандомизирани клинични проучвания са публикувани до момента, които сравняват резултатите от незабавната, цялостна дисекция спрямо наблюдение при пациенти с позитивни сентинелни възли: DeCOG (German Dermatologic Cooperative Oncology Group Selective Lymphadenectomy) и MSLT-2 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial) . На базата на резултатите от тези проучвания можем да обобщим, че цялостната дисекция след позитивен сентинелен възел не подобрява преживяемостта. Честотата на метастази в несентинелните възли при позитивен сентинелен възел е 15-20%, но цялостната дисекция води до „ълстейджинг“ и подобро стадиране при по-малко от 6% от случаите. Цялостната дисекция подобрява локалния контрол при подгрупата от пациенти с лимфни метастази без това да повлиява преживяемостта. В същото време MSLT-II ясно показва много по-високия процент усложнения при радикална дисекция. ESMO не препоръчва извършването на радикална дисекция при позитивен сентинелен възел. В случай, че не отговарят на критериите за адювантно лечение, тези пациенти подлежат на наблюдение с ултразвук, като при поява на метастази в РЛВ се извършва цялостна дисекция. NCCN препоръчва дискусия с пациента на ползите и рисковете от цялостна лимфна дисекция след позитивен сентинелен възел, като предпо-

читаният подход е наблюдението.

От 2019 г. след преосмисляне на риска от далечна дисеминация в операбилен стадий III бяха регистрирани адювантни режими на лечение с продължителност 1 година след пълна резекция, независимо от размера на туморната метастаза в лимфния възел или вида ѝ в съответния стадий. Индикирани за лечение са всички пациенти с микрометастази, локализирани чрез БСЛВ, макрометастази след радикална лимфна дисекция, както и такива след изолирани радикални метастазектомии в III ст. на сателитни и интранзиторни метастази. У нас регистрирани са адювантна комбинирана таргетна терапия при BRAF позитивните пациенти с препаратите Dabrafenib+Trametinib и адювантна моноимунотерапия независимо от BRAF статус с анти-PD1 антитяло Pembrolizumab и Nivolumab. Данните за 5-годишната преживяемост са почти еднакви за комбинацията BRAF + MEK инхибитори и имунотерапия с анти-PD1 антитела, и надхвърля 50%.

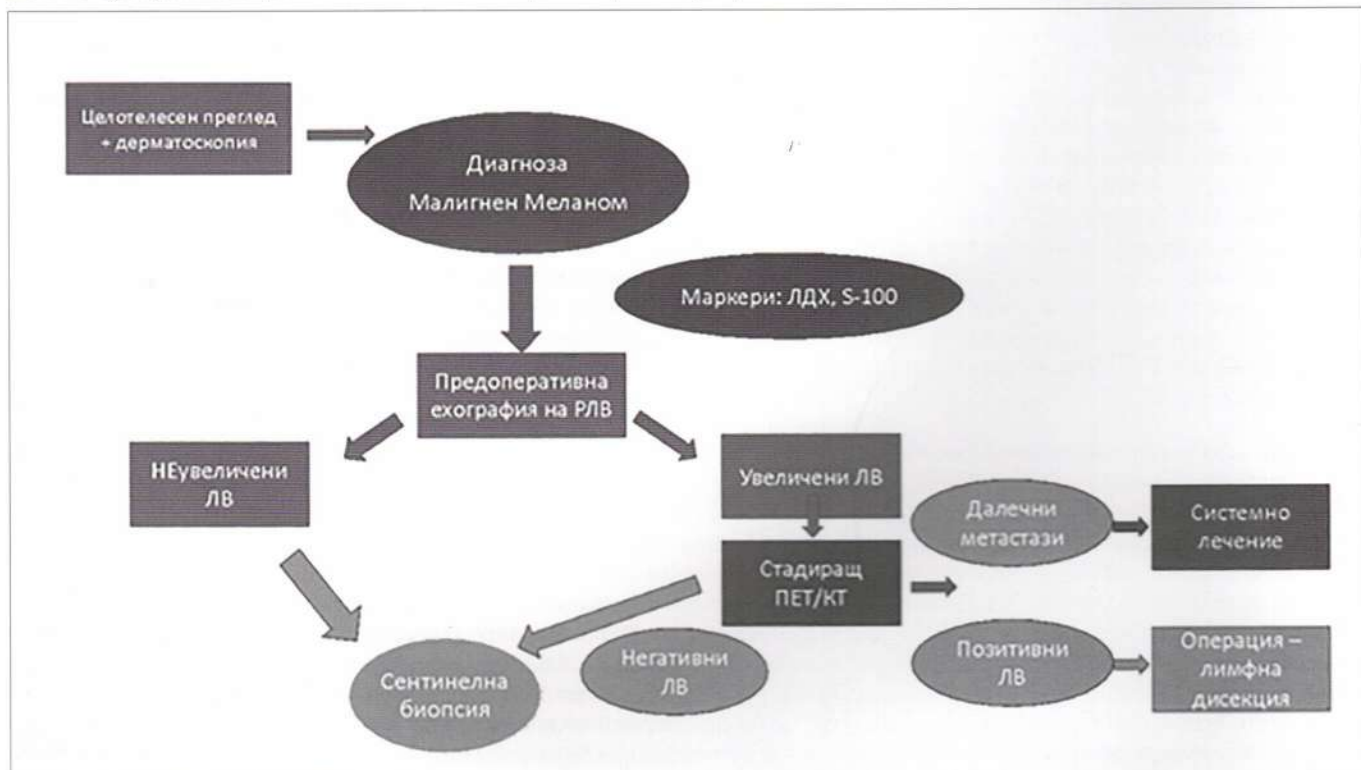
БСЛВ позволява ранно откриване на клинично окултни микрометастази в интранзитни възли с или без засягане на регионалните лимфни възли.

ЦЕЛ: Представяме нашия опит в БСЛВ при болни с малигнен меланом и възможностите за детекция на интранзитни микрометастази неизявени клинично.

МЕТОД: Авангардните методи за стадиране и лечение при ранен малигнен меланом са въведени през 1993г. в УСБАЛО (бивш Национален Онкологичен Център) една година след представянето им в света от пионера на сентинелната биопсия D. Morton. Актуалните гайдлайни на NCCN (12) и ESMO (13) препоръчват БСЛВ при пациенти в стадий от T1b – T4b без клинични данни за метастази в лимфните възли. Това включва тумори с дебелина 0,8 мм и повече, или под 0,8 мм с улцерация. Спазвайки тези препоръки от 2019г. в УСБАЛО предлагаме БСЛВ на всички индикирани пациенти.

Въз основа на препоръките от световните гайдлайни нашият екип е въвел и препоръчва следния диагностичен алгоритъм при пациенти с новодиагностициран малигнен меланом (**Фигура 1**).

За селекция на пациентите подходящи за БСЛВ изискваме хистологично изследване на първичния тумор с отбелязани минимум туморна дебелина по Breslow и признак улцерация, като при необходимост се извършва ревизия на препарата. За отхвърляне наличието на клинично изявени лимфни метастази изискваме задължително предоперативно провеждане на ехография на регионалните лимфни възли от опитен диагностик. Диагностичната ексцизионна биопсия (ДЕБ) на първичния тумор следва да бъде извършена на не повече от 5 мм, с първично затваряне на дефекта без пластични реконструкции. Широките ексцизии и/или пластика преди БСЛВ нарушават лимфния дренаж и са предпоставка за фалшиво отрицателни резултати. БСЛВ следва да се осъществи възможно в най-кратък срок след първичната ексцизия, но не по-дълго от два месеца. В случай,



Фигура 1. Диагностичен алгоритъм използван от авторите при малигнен меланом

Описаният фокус не се установява палпаторно поради дълбокото разположение в подкожието и е силно суспектен за интранзитна метастаза, маркиран е на кожата на пациента от нуклеарния медик пробел изследването (Фигура 3).

След реексизия на цикатрикса на 1,5 см до радикални граници с помощта на хирургична гама сонда и разрез в ляво лумбално хиперфиксационният фокус е открит, като се установява интранзитен възел с кафява пигментация в един участък (Фигура 4).

Описаните два СЛВ в лявата аксила също са установени посредством хирургична гама сонда и отстранени. Хистологичното изследване не открива метастази в СЛВ. За интранзитния възел се установява: лимфен възел с размер 13 мм и наличие на дисконтинуитетни субкапсулни туморни метастази от малигнен меланом с най-голям размер 4 мм. Стадият е определен като pT4bpNsn1a(0)cM0, BRAF (+). В последствие е проведен и стадиращ PET/CT за търсене на допълнителни метастатични лезии, като такива не се установяват. Наличието на интранзитна метастаза, въпреки негативните регионални лимфни възли, престадира пациента в IIIc стадий, като е започнато адювантно системно лечение.

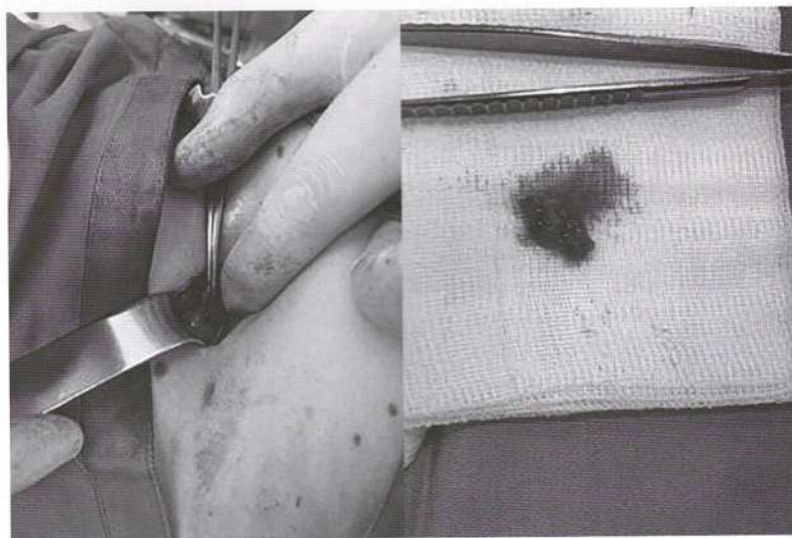
ДИСКУСИЯ: Повечето болни с меланом нямат клинично изяви метастази към момента на диагнозата, т.е. са в клиничен II стадий. Най-честото място за поява на последващи метастази са регионалните лимфни възли. Може да се предположи, че това е т.нар. скрит III стадий. Възниква въпросът как да бъдат открити тези пациенти. През 1992г. Morton предлага БСЛВ като метод за ранно престадиране на пациентите с ранен малигнен меланом. Откриването на микрометастази в СЛВ селектира тези пациенти, които биха имали полза от радикална дисекция.

Болните с малигнен меланом следва да се диагностицират и лекуват от мултидисциплинарен екип включващ дерматолог, нуклеарен медик, специалист по образна диагностика, хирург онколог, медицински онколог, лъчетерапевт и патолог. Хирургът и нуклеарният медик имат ключова роля в началото на този процес с оглед преценка и планиране на БСЛВ. Неадекватната първична ексизия и непознаването на гайдлайните може да провали провеждането ѝ. Провеждането на оперативно лечение при ММ без обсъждане с екип извършващ БСЛВ е грешка на изкуството.

Въвеждането на съвременната таргетна и имунотерапия през последните 15 години драстично подобри преживяемостта на болните с меланом. Развитието на модерните хибридни нуклеарно медицински изследвания като SPECT/CT и PET/CT позволи много по-точно и ранно стадиране на пациентите и проследяване на ефекта от терапията. Това доведе до преосмисляне на концепцията за хирургичното им лечение и постави въпроса за спестяване на радикалната дисекция и при наличие на микрометастази в СЛВ. След като излязоха резултатите от последните големи проучвания световните гайдлайни бяха актуализирани. БСЛВ стана задължителна за ранното престадиране на повечето болните без клинични данни за лимфни метастази. Процедурата се извършва от хирург след маркиране и лимфосцинтиграфия проведени от нуклеарен медик. Първичната диагноза на болните с меланом се поставя обикновено от дерматолог. Дерматологът следва да е запознат със съвременните стандарти за стадиране и лечение на ранен малигнен меланом за да може своевременно да насочи пациента към център извършващ БСЛВ.



Фигура 3. Пациентът е поставен на операционната маса в дясно странично положение. Маркирана е планираната реексизия на цикатрикс в зоната на първичния тумор и е отбелязана проекцията върху кожата на интранзитния възел.



Фигура 4. Интранзитен лимфен възел в ляво лумбално – интраоперативна находка и макроскопски вид.

БСЛВ позволява ранно откриване и на клинично окултни интранзитни метастази. Тези находки са редки, но следва да се познават и търсят, поради по-лошата прогноза при тези пациенти. Откриването им по време на БСЛВ е затруднено поради локализацията им в необичайни области извън регионалния лимфен басейн и изисква екип с опит в интраоперативната диагностика с хирургична гама сонда. Ранното престадиране в III стадий позволява своевременно започване на системна терапия при тези пациенти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: БСЛВ е стандарт за повечето пациентите с кожен малигнен меланом в I и II клиничен стадий, осигуряващ ранно престадиране и започване на адювантно системно лечение. Тя позволява и установяването на клинично окултни интранзитни метастази. Познаването на индикациите и ползите на БСЛВ при малигнен меланом е важно за своевременно насочване на пациентите към екип, който може да я извърши. Провеждането на оперативно лечение при малигнен меланом без обсъждане с екип извършващ БСЛВ е грешка на изкуството. В ерата на предстояща регистрация на адювантна имунотерапия за ранен IIB и IIC стадий, не се изключва оперативното стадиране и откриване на пациенти в реален III стадий на заболяването. Напротив усилията за адекватно ранно престадиране трябва да бъдат още по-прецизни, а пациентите мотивирани от специализиран онкологичен екип.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Български национален раков регистър – годишник 2016 и 2017 г.
2. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
3. Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the Skin. In: Amin AB, Edge SB, Greene, FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Ed. New York: Springer; 2017:563-585)
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Melanoma of the Skin. In: Edge SB, Byrd D, Compton C, et al. (Eds). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed. New York: Springer; 2009: 325-344
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2452-2459
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):472-492.
7. Read RL, Haydu L, Saw RPM, et al. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):475-481
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 1.2023 – December 22, 2022
9. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297:627-30.
10. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma: preliminary results. *Cancer* 1978;41:948-56.
11. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986;62:697-705.
12. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87-97
13. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma, III: prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg*. 1981; 193:337-388.
14. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
15. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-399
16. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*. 1993;2:303-308.
17. Krag, D.N., Weaver D.L., Alex J.C. et al, Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol*. 1993;2:335-340
18. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):757-67.
19. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211-22.
20. Ascierto PA, Borgognoni L, Botti G, et al. New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. *J Transl Med*. 2019 Aug 14;17(1):266. doi: 10.1186/s12967-019-2012-2. Erratum in: *J Transl Med*. 2019 Sep 18;17(1):315.