

ЧЕК-ЛИСТ УДАЛЕННОЙ ОПУХОЛИ В ХИРУРГИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ, КАК ЗАЛОГ ПРАВИЛЬНОГО ДИАГНОЗА

¹Краснодарский онкологический диспансер №1 МЗКК, г. Краснодар

Яргунин С.А.¹, Чухрай О.Ю.¹

Целью исследования было проанализировать влияние наглядного алгоритма описания пигментного образования на полноту описательной части, влияющей на формирование окончательного диагноза после оперативного лечения по поводу первичной или распространенной меланомы кожи.

Материал и методы: исследовались пациенты с первичной и метастатической меланомой кожи (МК), пролеченные в 2009-2010 и 2013 годах (n=616), которые были рандомизированы на 2 группы методом слепого отбора на основную (n=275), в которой при описании гистологического препарата применялся наглядный алгоритм в виде бланка и группу сравнения (n=341), в которой использована свободная форма описательной части.

Результаты: установлено, что предложенный нами алгоритм в виде бланка позволяет улучшить описание опухоли от 2,6% до 99,6% по необходимым пунктам установки достоверного окончательного диагноза, что практически исключает уточняющие пересмотры гистологического материала.

Обсуждение: выявлена зависимость полноты описания ключевых пунктов гистологического материала при первичной и метастатической меланоме кожи от использования алгоритма в виде унифицированного бланка регистрации. Информативность описания первичной опухоли улучшилась: в типе опухоли – на 2,6% (p=0,012), уровне инвазии по Кларку – на 4,1% (p=0,002), толщине по Бреслоу – на 6,0% (p<0,001), наличия изъязвления – на 63,4% (p<0,001), уровня лимфоидной инфильтрации – на 46,6% (p<0,001), описания линии резекции – на 91,8% (p<0,001), митозов в опухоли – на 82,1% (p<0,001), описания перинеуральной инвазии – на 98,9% (p<0,001), сосудистой инвазии – на 99,2% (p<0,001), наличия или отсутствия транзиторных/сателлитных МТС – на 99,6% (p<0,001).

Заключение: использование алгоритма описания пигментного образования, в том числе первичной и метастатической меланомы кожи практически полностью исключает влияние человеческого фактора на включение или исключение диагност-формирующих пунктов в описательной части гистологического материала.

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, патологоанатомическое заключение.

EXCISED TUMOR CHECKLIST IN CUTANEOUS MELANOMA DIAGNOSTICS

¹Krasnodar Cancer Center No 1, Krasnodar, Russian Federation

S.A. Yargunin¹, O.Yu. Chukhrai¹

The study analyzed the influence of algorithm for describing pigmented lesions on the completeness of the descriptive part, which affects the final diagnosis after surgical management of primary cutaneous melanoma.

Material and methods: patients with primary and metastatic cutaneous melanoma (MC) treated in 2009-2010 and 2013 (n = 616) were blinded in experimental group (n = 275), where the histological material was described with checklist, and the control group (n = 341) with free description.

Results: We found that the proposed algorithm improved the tumor description from 2.6% to 99.6% concerning the necessary points of reliable final diagnosis, which excludes revisions of the histological material.

Discussion: We revealed the dependence of completeness of histological material description in primary and metastatic skin melanoma on the use of unified registration form. The information content of the primary tumor description was improved: in the tumor type - by 2.6% (p = 0.012), the Clarke invasion level - by 4.1% (p = 0.002), the Breslow thickness - by 6.0% (p<0.001), the presence of ulceration - by 63.4% (p<0.001), the level of lymphoid infiltration - by 46.6% (p<0.001), the description of the resection line - by 91.8% (p<0.001), mitoses in the tumor - by 82.1% (p<0.001), descriptions of perineural invasion - by 98.9% (p<0.001), vascular invasion - by 99.2% (p<0.001), the presence or absence of transient/satellite MTS - by 99.6% (p<0.001).

Conclusion: our scheme of pigmented lesions description, including primary and metastatic cutaneous melanoma, almost removed the human factor in the inclusion or exclusion of diagnostic points in histological description.

Keywords: cutaneous melanoma, surgical service, autopsy report.

В последние годы наблюдается повсеместное признание необходимости повышения качества и полноты отчетов онкопатологии для улучшения лечения пациентов [1]. В рамках этой деятельности, патологоанатомические организации публикуют рекомендации по набору данных и протоколы отчетности для различных видов рака, в том числе и меланомы [2, 3, 4, 5, 6]. Структурированная отчетность направлена на улучшение полноты и информативности отчетов патологов для клиницистов с целью оптимизации лечения. Ее протокол обеспечивает основу для оценки и документирования всех патологических признаков любого конкретного случая [3, 6]. Соответственно, являются существенными точная оценка и документирование важных патологоанатомических переменных [7]. Последовательность и скорость отчетности могут быть улучшены за счет использования дискретных элементов данных, записанных с помощью checklist [3, 6]. По этой причине, патологоанатомические отчеты пигментных поражений должны: документировать ключевые диагностические критерии, по которым устанавливается окончательный диагноз и обеспечить гистологическое и другие параметры, важные для прогноза пациента и его лечения [8]. Документация микроскопических особенностей является важным не только для установления клинического диагноза, но и для дальнейшего принятия решений [9]. Однако, патологоанатомы рекомендуют включать и свободный текст или рассказ, чтобы документировать другие соответствующие вопросы для объяснения любых неопределенностей. Доказательства прогностических маркеров могут меняться с течением времени, и, следовательно, структурированные шаблоны отчетности должны регулярно обновляться, чтобы иметь максимальную информативность [10]. Таким образом, важным аспектом в многопрофильном лечении пациентов с меланомой кожи является патологоанатомическая оценка гистопрепарата. Согласно данным большинства патологоанатомов, важное значение для прогноза заболевания имеют такие морфологические признаки как митотическая активность и уровень инвазии в дерму [11], боковой и вертикальный размер опухоли (мм) и наличие транзитных метастазов, толщина опухоли Breslow (мм) [7], наличие изъязвления новообразования, митотический индекс (является третьим наиболее важным независимым прогностическим фактором и должен входить в состав стандарта отчетности). Регресс, опухолевые инфильтрирующие лимфоциты, фаза вертикального роста, ангиолимфатическая инвазия, нейротропизм и гистологический подтип также могут иметь значение [7, 12, 13]. Возникает вопрос о определении экспрессии PD-L1 на образцах опухоли, но, по данным некоторых авторов, этот анализ не является обязательным для отве-

та из-за разнородных результатов, полученных в клинических испытаниях. Например, ответы на лечение были также замечены у пациентов, опухоли которых были негативны по PD-L1, поэтому использование экспрессии PD-L1 противоречиво и не является стандартом диагностики меланомы [14]. Не окончен поиск биомаркеров, способных предсказать переход невуса в меланому, превращение тонкой меланомы в толстую, преимущественное метастазирование по лимфатической системе или гематогенно, преимущественно регионарно или отдаленно [10]. Таким образом, имеется острая необходимость в создании и продвижении нозологически-ориентированных чек-листов, позволяющих наиболее полно описывать гистопрепарат, исключая влияние человеческого фактора.

Результаты и обсуждение

Нами разработана унифицированная карта описания патогистологического материала меланомы кожи (чек-лист), учитывающего все критерии, необходимые для правильного стадирования диагноза меланомы кожи. Все результаты патогистологических ответов записывались в разработанную нами карту исследования пигментного образования кожи, на основании которой формировался окончательный диагноз. Карта представляет собой чек-лист (таблица 1), который включает в себя паспортные данные, макро- и микроописание препарата. В обязательном порядке при микроописании включена толщина опухоли, глубина инвазии, инвазия в лимфатические/кровеносные капилляры, периневральная инвазия, микросателлиты, митотическая активность опухоли, наличие изъязвления, лимфоидная инфильтрация. Наличие мутаций также входит в описание препарата. При наличии удаленных лимфатических узлов описывается общее их количество, число пораженных лимфоузлов, их размеры, наличие инвазии опухоли в капсулу узла, если таковое имело место. Итогом гистологического заключения является стадия и микростадия заболевания. Данная карта внедрена в учреждение и используется с 2011 года и на сегодняшний день она использована более чем у 3700 пациентов.

Для обоснования необходимости применения данного алгоритма производилось сравнение описательной части патогистологического ответа у пациентов с использованием карты ППИ (основная группа: описание первичной опухоли (n=242) и материала после лимфодиссекции (n=33), куда вошли пациенты, оперированные в 2013 году, у которых использовался чек-лист) с описательной частью ППИ пациентов за 2009-2010 годы (группа сравнения: описание первичной опухоли (n=268), и материала после лимфодиссекции (n=73), в которую вошли пациенты, где применялось только описание ППИ теми же морфологами учреждения без применения алгоритма описания).

Чек-лист патологоанатомического исследования ГБУЗ «КОД №1»
МЗ КК «Направление на патогистологическое исследование пигментного образования кожи»

Ф.И.О пациента		возраст		пол	
Из	отделения	больницы		и/б №	
Материал взят	20 г.	Доставлен в ПАО		20 г.	
Лечащий врач		Принял			
Тип биопсии	Эксцизионная	Широкое иссечение		Неуточненная	
Регионарная клетчатка	Есть	Нет			
Клинические данные					
Локализация удаленного новообразования					
Длительность существования новообразования					
Возникновение изменений размеров, цвета, контуров, перифокальной гиперимии, появление шелушения, изъязвления, др.					
Давность возникновения изменений					
Наличие факторов риска и провокационных причин (травма, инсоляция, солярий, др.)					
Наличие субъективных ощущений (зуд, боль, др.)					
Наличие семейного анамнеза					
Результаты дерматоскопии		Асимметрия пигментации и строения			
		Атипичная пигментная сеть			
		Бело – голубые структуры			
Клинический диагноз					
Макроописание:					
Лоскут кожи размерами:	ширина	mm	длина	mm	толщина ПЖК mm
Границы резекции	Периферическая в		mm	блоки №	
	Глубокая в		mm		
Образование	Узловое	Пятно		блоки №	
	Максимальный диаметр		mm		
	Высота		mm		
	Границы	четкие	нечеткие		
	Пигментация	есть	нет		
Сателлиты		Есть	Нет	количество	
Микроописание:					
Границы резекции					
Периферическая	опухолевого роста	нет	есть (in situ / инвазивный)		
Глубокая	опухолевого роста	нет	есть (in situ / инвазивный)		
Тип роста	Лентиго меланома	Поверхностно-распространяющийся		Узловой	
	Акрально-лентигонозный	Десмопластический		Нейротропический	
Основной компонент	in situ			инвазивный	
Breslow mm	Klark level	I	II	III	IV V
Изъязвление	есть (максимальный диаметр) mm		нет		
Инвазия в лимфатические/кровеносные капилляры			есть		нет

Периневральная инвазия				есть		нет	
Регрессия				есть		нет	
Микросателлиты				есть		нет	
Предшествующий невос	есть	нет	сомнительно	диспластический невос	есть	нет	
Митотическая активность				на mm ²			
Лимфоидная инфильтрация	отсутствует			слабо выраженная		выраженная	
Тип клеток	эпителиоидные			веретенообразные		невусообразные	
				баллонообразные		гигантские	
В клетчатке обнаружено	лимфоузлов, из них с mts			блоки №			
Генетическое исследование	BRAF		NRAS	C-KIT	PD-L		
Патогистологическое заключение:							
Патогистологическая стадия	рТ		N		M		
Врач						Дата	20 г.

При описании первичной опухоли в основной группе тип опухоли, уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли (по Бреслоу), изъязвление и лимфоидная инфильтрация (ЛИ) опухоли, количество митозов, наличие транзиторных/сателлитных метастазов, описание краев резекции – эти параметры были указаны у всех пациентов в 100,0% случаев. Параметры Периневральной и сосудистой инвазии были указаны в 99,6% случаев, а анализ мутаций BRAF, Ki-67 – был выполнен в 6,6% случаев. В группе сравнения: тип опухоли был указан в 97,4% слу-

чаев, уровень инвазии по Кларку – 95,9% случаев, толщина опухоли (по Бреслоу) – в 94,0% случаев, изъязвление - в 36,6% случаев, лимфоидная инфильтрация (ЛИ) опухоли – в 53,4% случаев, количество митозов – 17,9% случаев, наличие сосудистой инвазии, транзиторных/сателлитных метастазов – в 0,4% случаев, описание краев резекции – 8,2% случаев, параметры периневральной и были указаны в 0,7% случаев, а анализ мутаций BRAF, Ki-67 – не производился (0,0%) (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение групп по описательным признакам первичной опухоли

	Первичная опухоль				P*
	Основная группа (n=242)		Группа сравнения (n=268)		
	количество	%	количество	%	
Тип МБЛ	242	100,0	261	97,4	0,012
Уровень инвазии по Кларку	242	100,0	257	95,9	0,002
Толщина опухоли по Бреслоу	242	100,0	252	94,0	<0,001
Изъязвление опухоли	242	100,0	98	36,6	<0,001
Лимфоидная инфильтрация	242	100,0	143	53,4	<0,001
Линия отсечения	242	100,0	22	8,2	<0,001
Митозы в опухоли	242	100,0	48	17,9	<0,001
Периневральная инвазия	241	99,6	2	0,7	<0,001
Сосудистая инвазия	241	99,6	1	0,4	<0,001
Транзитные/сателлитные МТС	242	100,0	1	0,4	<0,001
BRAF	16	6,6	0	0	<0,001
Ki-67	16	6,6	0	0	<0,001

Примечание: Сравнение производилось с помощью z-теста для равенства пропорций (долей) признака

При описании клетчатки после выполнения лимфодиссекций по поводу метастазирования в регионарные лимфоузлы в основной группе количество удаленных лимфатических узлов было указано в 93,9% случаев, количество пораженных лимфатических узлов – в 90,9% случаев, размеры наибольшего лимфатического узла указаны в 84,8%, а прорастание капсулы опухоли – в 87,9% случаев. В группе сравнения

в основном был указан факт метастатического поражения лимфатических узлов, а количество удаленных лимфатических узлов было указано в 1,4% случаев, количество пораженных лимфатических узлов – в 16,4% случаев, размеры наибольшего лимфоузла вообще не были указаны (0%), а прорастание капсулы опухоли – только в 1 случае (1,4%) случаев (таблица 3).

Таблица 3

Сравнение групп по описательным признакам поражения лимфоузлов

Метастатическая опухоль в регионарные лимфоузлы					
	Основная группа (n=33)		Группа сравнения (n=73)		P*
	количество	%	количество	%	
Кол-во удаленных лимфоузлов	31	93,9	1	1,4	<0,001
Количество пораженных лимфоузлов	30	90,9	12	16,4	<0,001
Размеры наибольшего пораженного узла	28	84,8	0	0,0	<0,001
Прорастание в капсулу	29	87,9	1	1,4	<0,001

Примечание: сравнение производилось с помощью z-теста для равенства пропорций (долей) признака

Из исследования видно, что после введения карты ПГИ информативность описания первичной опухоли улучшилась: в типе опухоли – на 2,6% (p=0,012), уровне инвазии по Кларку – на 4,1% (p=0,002), толщине по Бреслоу – на 6,0% (p<0,001), наличия изъязвления – на 63,4% (p<0,001), уровня ЛИ – на 46,6% (p<0,001), описания линии резекции – на 91,8% (p<0,001), митозов в опухоли – на 82,1% (p<0,001), описания перинеуральной инвазии – на 98,9% (p<0,001), сосудистой инвазии – на 99,2% (p<0,001), наличия или отсутствия транзиторных/сателлитных МТС – на 99,6% (p<0,001). Опухолевые мутации в 2013 году брались (BRAF и Ki-67 только 6,6% случаев, а ранее в 2009-2010 в них просто не было необходимости – они не определялись, поэтому сравнение некорректно, хотя и статистически достоверно). При описании удаленных лимфатических узлов: описание количества удаленных лимфоузлов достоверно улучшилось описание на 92,5% (p<0,001), количества пораженных лимфоузлов – на 74,5% (p<0,001), размеров лимфоузлов на 84,8% (p<0,001) – ранее этот признак вообще не описывался, прорастание в капсулу лимфоузла – на 86,5% (p<0,001).

Таким образом, от описательной части первичной опухоли и удаленных регионарных лимфоузлов зависит окончательный диагноз, а, соответственно – правильность и адекватность назначаемой терапии. Из представленного нашего исследования видно, что применение алгоритмов описательной части «заставляет» одного и того же врача-патолога, в компетент-

ности которого мы не сомневаемся просто не забывать вносить все необходимые описательные элементы по любой нозологии (которая имеет свои особенности и врач просто физически может их не запомнить), что приводит к правильному окончательному диагнозу.

Заключение

Необходимо повсеместное введение алгоритмов описания морфологического материала (чек-листов)

Предложенный нами чек-лист описания ПГИ позволяет улучшить описание опухоли от 2,6% до 99,6% по необходимым пунктам установки достоверного окончательного диагноза, что практически исключает уточняющие перемотры гистологического материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Scolyer R.A., Judge M.J., Evans A., Frishberg D.P., Prieto V.G., Thompson J.F. et al. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol.* 2013 December; 37(12): 1797–1814. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829d7f35. PMID: PMC3864181.
2. Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers. Royal College of Pathologists, 2002; [cited 2011 Dec 1]. Available

from: <http://www.rcpath.org/index.asp/>. Page ID 254.

3. Karim R.Z., van den Berg K.S., Colman M.H. et al. The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma. *Histopathology*. 2008; 52:130–138.

4. Primary cutaneous melanoma structured reporting protocol (1st edition 2010). Royal College of Pathologists of Australasia, 2010; [cited 2011 Dec 1]. Available from: <http://www.rcpa.edu.au//static/File/Asset20library/public%20documents/Publications/StructuredReporting/PRIMARY%20CUTANEOUS%20MELANOMA%20STRUCTURED%20REPORTING%20PROTOCOL.pdf/>.

5. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. College of American Pathologists, 2011; [cited 2011 Dec 1]. Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/SkinMelanoma11protocol.pdf/.

6. Lankshear S., Strigley J., McGowan T., Yurcan M., Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports - so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Nov;137(11):1599-602. doi: 10.5858/arpa.2012-0656-OA. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23432456.

7. Scolyer R.A., Prieto V.G. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011 Jan; 20(1):19-37. doi: 10.1016/j.soc.2010.09.006. Review. PMID: 21111957.

8. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling. *Lancet*. 2009; 374:362–365.

9. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Melanoma—a management guide for GPs. *Aust Fam Physician*. 2012; 41:470–473.

10. Leong S.P.L., Mihm M.C., Jr, Murphy G.F., Hoon D.S.B., Kashani-Sabet M., Agarwala S.S. et al. Progression of cutaneous melanoma: implications for treatment. *Clin Exp Metastasis*. Author manuscript; available in PMC 2015 January 30. Published in final edited form as: *Clin Exp Metastasis*. 2012 October; 29(7): 775–796. Published online 2012 August 15. doi: 10.1007/s10585-012-9521-1. Correction in: *Clin Exp Metastasis*. 2012 October 3; 29(7): 797–799. PMID: PMC4311146.

11. Clark W.H. Jr., Elder D.E., Guerry D. 4th, Braitman L.E., Trock B.J., Schultz D. et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec

20; 81(24):1893-904. PMID: 2593166. DOI: 10.1093/jnci/81.24.1893.

12. Attis M.G., Vollmer R.T. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol*. 2007 Mar; 127(3): 380-4. PMID: 17276944. DOI: 10.1309/LB7RTC61B7LC6HJ6.

13. Gimotty P.A., Zhang L., Alagkiozidis I., Cadungog M., Adams S., Chu C., Katsaros D., Coukos G. Immune prognostic factors in ovarian cancer: lessons from translational research. *Dis Markers*. 2007; 23(5-6):445-52. PMID: 18057527 PMID: PMC3851646. DOI: 10.1155/2007/508350.

14. Ascierto P.A., Agarwala S.S., Botti G., Budillon A., Davies M.A. et al. Perspectives in melanoma: meeting report from the Melanoma Bridge (November 29 – 1 December 1, 2018, Naples, Italy). *J Transl Med*. 2019; 17: 234. doi: 10.1186/s12967-019-1979-z PMID: PMC6647284.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Яргунин Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики ФППВ КГМУ «Кубанский государственный медицинский университет», заведующий 6 онкологическим №6 ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ КК.

350063, Краснодар, Россия. г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.

Тел: 8(861)2683684, моб: +79184418775.

E-mail: sdocer@rambler.ru

ORCID: 0000-0001-5252-7179, eLibrary SPIN-код: 6289-1846

Информация об авторах

Чухрай Ольга Юрьевна, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ КК.

350040, Краснодар, Россия. г. Краснодар, ул. Димитрова, 146

Тел: 8(861)2336943, моб: +79181506884.

E-mail: sdocer@rambler.ru

ORCID: 0000-0001-9064-8617

Поступила в редакцию 25.08.2021

Принята к публикации 10.09.2021

Для цитирования: Яргунин С.А., Чухрай О.Ю. Чек-лист удаленной опухоли в хирургии меланомы кожи, как залог правильного диагноза. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;3(23): 28–33.

Citation: Yargunin S.A., Chukhrai O.Yu. Excised tumor checklist in cutaneous melanoma diagnostics. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 28–33. (In Russ.)