

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕГИОНАРНЫХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Д.В. Кудрявцев, д. м. н., вед. науч. сотр.;

Г.Т. Кудрявцева, д. м. н., профессор, гл. науч. сотр.;

Ю.В. Гуменецкая, д. м. н., заведующая радиологическим отделением с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей;

Г.А. Давыдов, к. м. н., заведующий отделением радионуклидной диагностики;

Н.А. Олейник, врач-радиолог;

Н.Ю. Двинских, к. м. н., заведующий патолого-анатомическим отделением;

А.Л. Стародубцев, науч. сотр.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
ул. Королева, 4, Обнинск, 249036, Российская Федерация

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PREVENTING REGIONAL RELAPSES IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CUTANEOUS MELANOMA

D.V. Kudryavtsev, MD, PhD, DSc, Leading Researcher;

G.T. Kudryavtseva, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher;

Yu.V. Gumenetskaya, MD, PhD, DSc, Head of Department of Radiology
with a Group of Radiation and Surgical Therapy for Bone Tumors;

G.A. Davydov, MD, PhD, Head of Department of Radionuclide Diagnostics;

N.A. Oleynik, Radiologist;

N.Yu. Dvinskikh, MD, PhD, Head of Department of Morbid Anatomy;

A.L. Starodubtsev, Researcher

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research
Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Koroleva, 4, Obninsk, 249036, Russian Federation

Цель исследования – определить оптимальный метод предупреждения развития регионарных рецидивов у больных с клинически локализованной меланомой кожи (МК).

Материал и методы. В исследование включены 755 больных с клинически локализованной МК, которые получили лечение в МРНЦ. Из них 213 больным выполнено только широкое иссечение первичной опухоли (1-я контрольная группа), 242 пациентам лечение дополнено профилактической лимфаденэктомией (ЛАЭ) (2-я контрольная группа), а у 300 больных – биопсией сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) (основная группа). Группы были сравнимы по индексу местной распространенности опухоли T в системе TNM ($p=0,178$), что позволило провести корректный сравнительный анализ результатов лечения. Для выявления СЛУ использовали отечественный радиофармпрепарат ^{99m}Tc -технефит, обладающий необходимыми лимфотропными свойствами. Интраоперационную навигацию осуществляли отечественным ручным гамма-детектором «Радикал» (НТЦ «Амплитуда»).

Результаты. В 1-й контрольной группе регионарные рецидивы наблюдали в 20,2% случаев, во 2-й контрольной группе скрытые регионарные метастазы в лимфоузлах были выявлены у 10,7% больных, еще у 12,0% пациентов в дальнейшем развились регионарные рецидивы при интактных лимфатических узлах. Общая доля скрытых регионарных метастазов во 2-й группе составила 22,7%, и менее чем в половине случаев (47,3%) они были диагностированы в результате выполнения профилактической ЛАЭ. При биопсии СЛУ субклинические регионар-

Objective. To determine an optimal method for preventing regional relapses in patients with locally advanced cutaneous melanoma (CM).

Material and methods. The investigation included 755 patients with locally advanced CM who had been treated at the Medical Radiology Research Centre. Among them, 213 patients had wide excision only for the primary tumor; 242 patients were additionally treated with preventive lymphadenectomy (pLAE), and 300 patients underwent sentinel lymph node (SLN) biopsy. The groups were matched for the local extent of a tumor in the TNM staging ($p=0.178$), which allowed a proper comparative analysis of treatment results. The Russian radiopharmaceutical ^{99m}Tc -Technefit having necessary lymphotropic properties was used to identify SLN. Intraoperative navigation was performed using a Radical handheld gamma probe counter (Amplitude Research and Technology Center, Russia).

Results. Regional relapses were observed in 20.2% of cases in the primary CM excision group. In the pLAE group, latent regional lymph node metastases were detected in 10.7% of the patients; and 12.0% more of the patients developed subsequently regional relapses in the intact lymph nodes. The total number of latent regional metastases in this group was 22.7%; these were diagnosed as a result of pLAE in less than half of the cases (47.3%). SLN biopsy revealed subclinical regional metastases in 20.7% of the patients and regional relapses were seen only in 3.3%. Overall, SLN biopsy could detect latent lymph node metastases in 86.1% of all cases; these were demonstrated with clinical relapses

ные метастазы выявлены у 20,7% больных, а регионарные рецидивы наблюдали только у 3,3% пациентов. В целом биопсия СЛУ позволила выявить 86,1% всех случаев скрытых метастазов в лимфатические узлы, и только в 13,9% они манифестировали клиническими рецидивами. Эффективность биопсии СЛУ в отношении предупреждения регионарных рецидивов была значимо более высокой, чем это достижимо при проведении профилактической ЛАЭ ($p=0,001$). Показатели 5- и 7-летней выживаемости в 1-й группе составили соответственно $61,5\pm 4,3$ и $54,3\pm 4,6\%$, во 2-й группе – $68,8\pm 0,35$ и $61,3\pm 3,9\%$ против $84,8\pm 6,5$ и $84,8\pm 6,5\%$ в основной группе ($p=0,001$).

Заключение. Исследование СЛУ является наиболее эффективным, безопасным и воспроизводимым способом раннего выявления субклинических регионарных метастазов и предупреждения развития регионарных рецидивов у больных с клинически локализованной МК. Надежный регионарный контроль, в свою очередь, позволяет надеяться на лучшие отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: сторожевые лимфатические узлы; меланома кожи; регионарные метастазы; метастазы меланомы; регионарные рецидивы; технефит.

Для цитирования: Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В., Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Двинских Н.Ю., Стародубцев А.Л. Биопсия сторожевых лимфатических узлов в профилактике регионарных рецидивов у больных с локализованной меланомой кожи. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2017; 98 (6): 303–9. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-303-309

Для корреспонденции: Кудрявцев Дмитрий Владимирович; E-mail: dmitrvk@yandex.ru

only in 13.9%. The efficiency of SLN biopsy in preventing regional relapses was significantly higher than was achievable during pLAE ($p=0.001$). The five and seven-year survival rates were 61.5 ± 4.3 and $54.3\pm 4.6\%$ in the CM excision group, respectively; 68.8 ± 0.35 and $61.3\pm 3.9\%$ in the pLAE group; and 84.8 ± 6.5 and $84.8\pm 6.5\%$ in the SLN biopsy group ($p=0.001$).

Conclusion. The investigation of SLN is the most effective, safe, and reproducible technique for the early detection of sub-clinical regional metastases and for the prevention of regional relapses in patients with locally advanced CM. Reliable regional control in turn makes it possible to hope for the best long-term treatment results.

Index terms: sentinel lymph nodes; cutaneous melanoma; regional metastases; metastases of melanoma; regional relapses; Technetium.

For citation: Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Gumenetskaya Yu.V., Davydov G.A., Oleynik N.A., Dvinskikh N.Yu., Starodubtsev A.L. Sentinel lymph node biopsy in preventing regional relapses in patients with locally advanced cutaneous melanoma. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology).* 2017; 98 (6): 303–9 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-303-309

For correspondence: Dmitriy V. Kudryavtsev; E-mail: dmitrvk@yandex.ru

Information about authors:

Kudryavtsev D.V., orcid.org/0000-0003-3654-9356
Kudryavtseva G.T., orcid.org/0000-0002-3029-8720
Gumenetskaya Yu.V., orcid.org/0000-0002-8163-8406
Davydov G.A., orcid.org/0000-0001-7851-2119
Oleynik N.A., orcid.org/0000-0003-1390-073X
Dvinskikh N.Yu., orcid.org/0000-0002-4335-973X
Starodubtsev A.L., orcid.org/0000-0002-8578-3571

Acknowledgements. The study was performed within the framework of the state tasks: research work “Examination of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma and breast cancer”, state registration No. 01.2.00_951613; research work “Development, improvement of radionuclide and nuclear physics methods and algorithms for comprehensive diagnosis of some cancer diseases”, state registration No. 01201154446.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received September 18, 2017

Accepted October 3, 2017

Введение

В настоящее время в России самой частой тактикой лечения больных с локализованной меланомой кожи (МК), то есть без клинических и инструментальных данных о поражении регионарных лимфатических узлов и при отсутствии отдаленных метастазов, является экономное или широкое иссечение первичной опухоли с назначением, по показаниям, адъювантной терапии интерфероном [1, 2]. Однако в среднем у 18–25% таких больных в дальнейшем развиваются регионарные рецидивы заболевания, которые ассоциированы со значительным снижением показателей выживаемости. При этом регионарные рецидивы являются самым частым первым проявлением прогрессирования заболевания у данного контингента

пациентов и составляют половину всех случаев рецидивов болезни [3]. Причиной их являются скрытые субклинические микрометастазы меланомы в регионарных лимфатических узлах и, реже, в лимфатических сосудах, уже существующие на момент удаления первичной опухоли, размеры которых лежат за границей разрешающей способности всех известных неинвазивных методов диагностики. Единственным способом, позволяющим своевременно выявить эти регионарные микрометастазы, в настоящее время является исследование сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) [4–6].

Однако в России этот метод пока не получил широкого распространения в связи с отсутствием необходимого радиофармпрепарата (РФП) и доступного

специализированного оборудования, отсутствием метода в перечне стандартов лечения меланомы кожи, а также сомнением отдельных исследователей в отношении его эффективности, которое часто даже не подтверждено практическим опытом.

В данной работе мы представляем результаты исследования сторожевых лимфатических узлов у 300 первичных больных с меланомой кожи с использованием отечественного РФП и оборудования для интраоперационной навигации СЛУ в сравнении с традиционным подходом к лечению этой опухоли.

Материал и методы

В исследование включены 755 первичных больных с клинически локализованной меланомой кожи, то есть без клинических

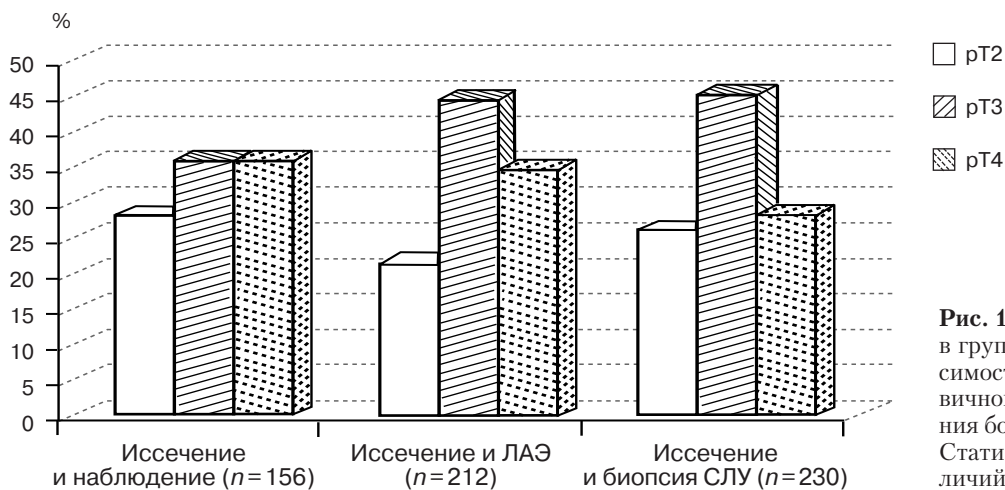


Рис. 1. Распределение больных в группах исследования в зависимости от характеристик первичной опухоли после исключения больных с меланомами pT1. Статистически значимых различий между группами не было

и ультразвуковых данных о поражении регионарных лимфатических узлов, а также признаков отдаленного метастазирования (Т любая N0M0), получивших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В основную группу включены 300 больных, которым помимо широкого иссечения меланомы кожи выполняли одномоментную биопсию СЛУ в течение 2007 г. и в период 2010–2015 гг. В случае выявления субклинических метастазов в СЛУ вторым этапом, в течение 2–3 нед, таким больным выполняли терапевтическую лимфаденэктомию (ЛАЭ). Их результаты сравнивались с таковыми у больных, лечившихся в Центре в период с 1990 по 2010 г. В частности, в 1-ю контрольную группу были включены 213 пациентов, которым было выполнено только широкое иссечение первичной меланомы, после чего больные находились под наблюдением. В случае возникновения регионарного рецидива им выполнялась терапевтическая ЛАЭ. Во 2-ю контрольную группу вошли 242 больных, которым была проведена одномоментная профилактическая ЛАЭ. Все больные получили лечение в одном подразделении одного медицинского центра, поэтому применялись единые принципы и подходы к лечению первичной меланомы кожи, за исключением тактики в отношении регионарного контроля заболевания.

Возраст больных в основной группе варьировал от 13 до 82 лет (в среднем 52 года), из них женщин было 182, мужчин – 118 (соотношение 1,54:1). Опухоли, отвечающие критерию pT1, диагностированы у 66 (22,0%) больных, pT2 – у 61 (20,3%), pT3 – у 104 (34,7%) и pT4 – у 65 (21,7%), у 4 (1,3%) пациентов этой группы оказалось недостаточно данных для установления стадии (Tx).

Средний возраст больных в 1-й контрольной группе составил 51 год (от 12 до 82 лет), женщин было 139, мужчин – 74 (соотношение 1,9:1). Опухоли с характеристиками pT1 были у 56 (26,3%) больных, pT2 – у 44 (20,7%), pT3 – у 56 (26,3%), pT4 – у 56 (26,3%) и pTx – у 1 (0,5%) пациента.

Возрастные характеристики во 2-й контрольной группе были сравнимы, средний возраст – 49 лет (от 17 до 78 лет), женщин было 158, мужчин – 84 (соотношение 1,9:1). Опухоли с характеристиками pT1 были выявлены у 30 (12,4%), pT2 – у 45 (18,6%), pT3 – у 94 (38,8%), pT4 – у 73 (30,2%) больных.

Таким образом, группы различались только по числу больных с опухолями pT1, которые в дальнейшем, при исследовании выживаемости, были исключены из статистического анализа. По остальным категориям Т различия не были статистически значимы

ми, по данным сравнительного анализа критерий χ^2 Пирсона составил 6,296 ($\chi^2=9,488$ для $p=0,05$), $p=0,178$ (коэффициент V Крамера), что позволило провести корректный анализ отдаленных результатов лечения в этих группах (рис. 1).

С целью картирования СЛУ использовали радиофармпрепарат наноцис (2007 г.) и у подавляющего числа больных – отечественный РФП технефит (2010–2015 гг.), меченные изотопом технеция (^{99m}Tc). Возможность использования отечественного РФП технефит с целью выявления СЛУ, а также отсутствие каких-либо клинически значимых различий в эффективности и безопасности практического применения этих препаратов были продемонстрированы нами в более ранних исследованиях [7, 8]. Интраоперационную навигацию СЛУ осуществляли также с помощью отечественного специализированного ручного гамма-детектора «Радикал», разработанного в НТЦ «Амплитуда».

Выживаемость больных в исследуемых группах анализировали методом Kaplan–Meier, достоверность различий показателей выживаемости оценивали тестом LogRank (Mantel–Cox) и Breslow (Generalized Wilcoxon). Для проведения сравнительного анализа качественных признаков в исследуемых группах использовали такие статистические методы, как

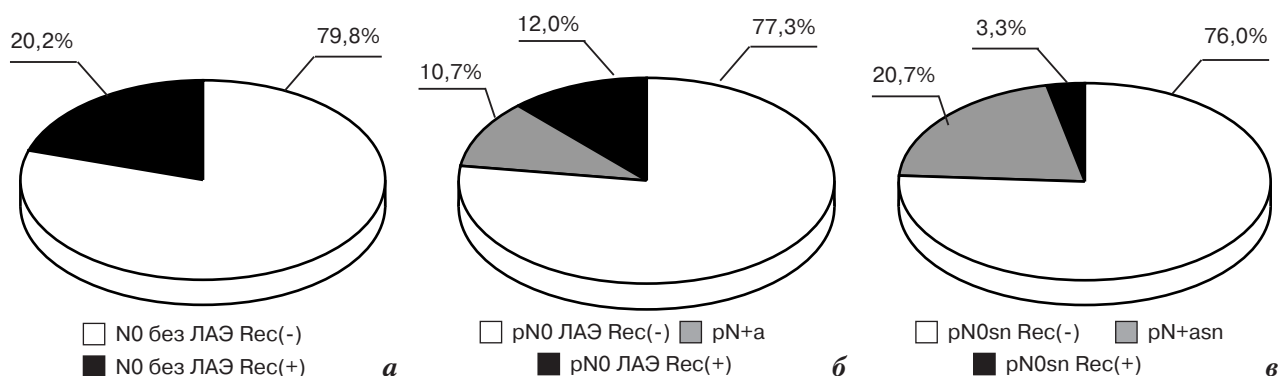


Рис. 2. Данные регионарного контроля у больных с клинически локализованной меланомой кожи в зависимости от применявшейся тактики предупреждения регионарных рецидивов: а – 1-я контрольная группа ($n=213$); б – 2-я контрольная группа ($n=242$); в – основная группа ($n=300$).

Rec (-) – отсутствие регионарных рецидивов; Rec (+) – регионарные рецидивы после лечения; pN+a и pN+asn – субклинические микрометастазы, выявленные при гистологическом исследовании операционного материала лимфаденэктомии и биопсии сторожевых лимфатических узлов соответственно

критерий χ^2 Пирсона с поправкой на коэффициент V Крамера и точный критерий Фишера. Статистический анализ выполняли в статистическом пакете SPSS 17. Критической величиной уровня значимости статистических исследований традиционно считали $p \leq 0,05$.

Результаты

Регионарный контроль. В общей группе из 755 больных не было зафиксировано ни одного локального рецидива, в связи с чем все развившиеся впоследствии регионарные рецидивы рассматривались как клиническая манифестация субклинических микрометастазов меланомы в лимфатических узлах, уже существовавших на момент лечения первичной опухоли, которые не могли быть выявлены традиционными неинвазивными методами обследования. В 1-й контрольной группе такие регионарные рецидивы в последующий период наблюдения развились у 43 (20,2%) больных (рис. 2).

В результате выполнения профилактической лимфаденэктомии микрометастазы в операционном материале были выявлены у 26 (10,7%) больных 2-й контрольной группы, что составило 48,1% от всех случаев регионарного метастазирования в ней. В дальнейшем регионарные ре-

цидивы были диагностированы еще у 29 (12%) больных, что составило 13,4% от числа больных с «отрицательными» лимфатическими узлами по результатам гистологического исследования материала лимфаденэктомий и 52,7% всех случаев регионарных метастазов во 2-й группе.

В основной группе при биопсии СЛУ субклинические метастазы были выявлены у 62 (20,7%) больных, что составило 86,1% всех случаев регионарного метастазирования в ней. Регионарные рецидивы были выявлены только у 10 (3,3%) больных, что составило 4,2% от когорты больных с гистологически «отрицательными» СЛУ и 13,9% от всех случаев регионарного метастазирования в этой группе.

Отдаленные результаты.

Безопасность применения метода исследования СЛУ и его влияние на отдаленные результаты лечения больных с клинически локализованной меланомой кожи были оценены в сравнительном анализе выживаемости в группах иссечения МК и наблюдения, иссечения МК и профилактической лимфаденэктомии, иссечения МК и биопсии СЛУ. Показатели 5- и 7-летней выживаемости в 1-й контрольной группе оказались наиболее низкими по сравнению со 2-й контрольной и основной группами и составили

$61,5 \pm 4,3$ и $54,3 \pm 4,6\%$ соответственно (рис. 3).

Во 2-й контрольной группе показатели выживаемости были ненамного выше, чем в 1-й, и составили $68,8 \pm 0,35$ и $61,3 \pm 3,9\%$ соответственно. На этом фоне выгодно отличались отдаленные результаты лечения в группе с биопсией СЛУ, где те же показатели составили $84,8 \pm 6,5$ и $84,8 \pm 6,5\%$ соответственно.

Обсуждение

Неудовлетворительная эффективность профилактической ЛАЭ в отношении предупреждения регионарных рецидивов связана с некоторыми особенностями опухолей кожи. В отличие от большинства других солидных опухолей, новообразования кожи не связаны с каким-то определенным лимфатическим бассейном и могут находиться в разных частях тела, а следовательно, в зоне ответственности совершенно различных лимфатических коллекторов. В то же время близость расположения к лимфатическому бассейну не гарантирует, что лимфа оттекает именно к нему. Примером этому может служить поясничная область, лимфа от которой чаще оттекает в подмышечные лимфатические узлы, а не в ожидаемые паховые. Так, было показано, что в случае локализации меланомы на коже

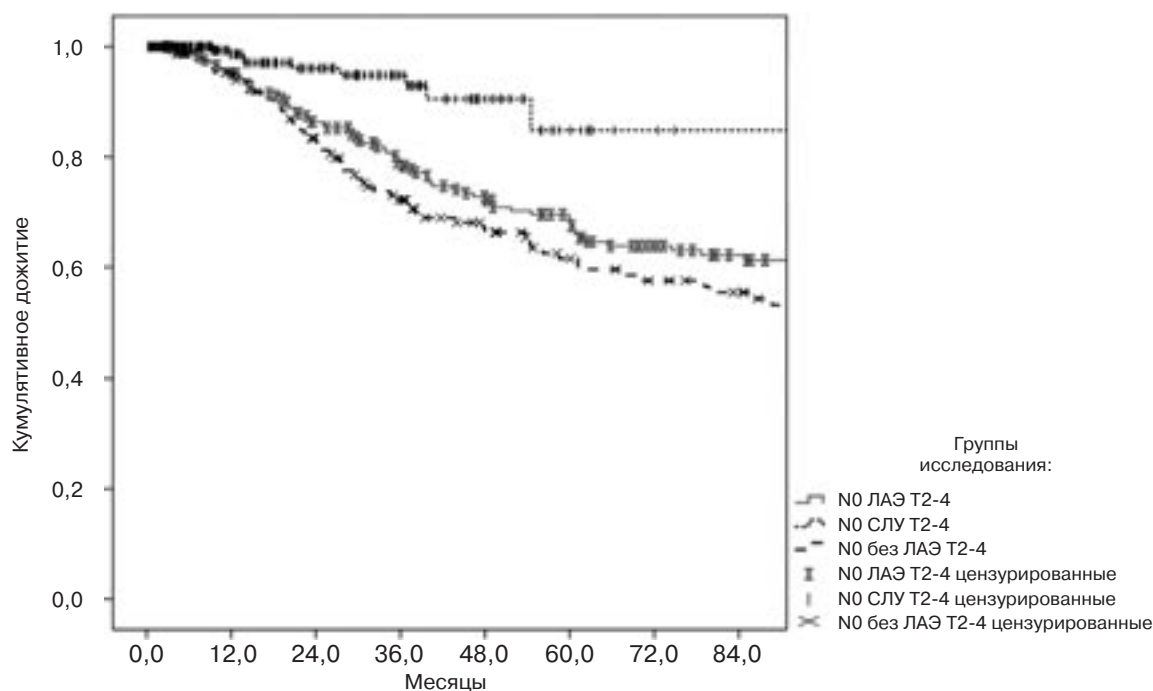


Рис. 3. Выживаемость в группах больных с клинически локализованной меланомой кожи с опухолями pT2-T4 в зависимости от применявшегося метода регионарного контроля

тела практически в половине случаев выбор хирургами лимфатического коллектора для выполнения профилактической ЛАЭ на основании только клинического опыта был сделан неверно по сравнению с данными лимфосцинтиграфии [9, 10]. Кроме того, примерно в 1/3 случаев дренаж лимфы из области расположения опухоли происходит в два или даже три лимфатических бассейна. Собственные данные показывают, что в группе исследования СЛУ дренаж лимфы в два и более лимфатических бассейна наблюдали в 22% случаев, а при опухолях кожи туловища – уже в 35,6% случаев. У больных с меланомами кожи дистальных отделов конечностей локализация СЛУ в подколенных или кубитальных лимфатических узлах, а также отток в два лимфатических бассейна были отмечены в 20,8% случаев. Более того, СЛУ, принимающие лимфу от кожи живота и поясничной области, нередко встречаются уже на уровне VIII–IX ребра по средней подмышечной линии, а в паховой области располагаются на 3–5 см выше паховой складки. Лимфа-

тические узлы, принимающие лимфу от кожи волосистой части головы, можно найти под поперечной остистой или ременной мышцей задней поверхности шеи. Все эти факторы и обуславливают неэффективность традиционной ЛАЭ в качестве метода профилактики регионарных метастазов.

В итоге эффективность выявления скрытых метастазов методом биопсии СЛУ по сравнению с профилактической ЛАЭ была статистически значимо более высокой: χ^2 с поправкой на непрерывность составил 8,982 ($\chi^2=3,841$ для $p=0,05$), $p=0,002$. Также биопсия СЛУ оказалась значимо эффективнее профилактической ЛАЭ и в отношении предупреждения регионарных рецидивов: критерий χ^2 с поправкой на непрерывность составил в этом случае 11,123 ($\chi^2=3,841$ для $p=0,05$), $p=0,001$.

В то же время отнюдь не стопроцентный уровень чувствительности биопсии СЛУ связан с тем, что в данный узел метастазирование происходит по принципу наибольшей вероятности, пропорционально объему попа-

дающей в него лимфы от места расположения опухоли, что полностью не исключает попадание опухолевых клеток в другие лимфатические узлы. Способствует этому то, что в отличие от внеорганных лимфатических сосудов, имеющих клапаны лимфангионов и однонаправленный центростремительный ток лимфы, внутриорганные лимфатические сосуды представляют собой сеть, в которой направление течения лимфы может быть совершенно разным. Таким образом, сохраняется определенная возможность распространения опухолевых клеток по другим внеорганным лимфатическим сосудам, соответственно впадающим в другие лимфатические узлы [11, 12]. Кроме того, для меланомы характерно такое явление, как транзитное метастазирование, то есть когда опухолевые эмболы находятся в лимфатических сосудах – «метастазы в пути» на момент удаления первичной опухоли и СЛУ. Еще одно явление в единичных случаях вносит вклад в эффект ложноотрицательных результатов биопсии СЛУ, – это вытеснение лимфоидной ткани

из небольших узлов, что приводит к отсутствию накопления лимфотропного РФП и невозможности обнаружить их стандартными методами диагностики. Эти особенности объясняют определенные ограничения возможностей биопсии СЛУ, что изредка приводит к неудачам при ее применении.

Анализ выживаемости, как уже было отмечено, выполнен в группах больных только с опухолями pT2, pT3 и pT4, по числу которых значимых статистических различий между группами не выявлено (см. рис. 1). Выживаемость была оценена в сроки до 7 лет, которые в настоящее время ограничиваются продолжительностью наблюдения в группе исследования СЛУ. В целом данные условия позволяют оценивать выполненный сравнительный анализ выживаемости как корректный и достоверный. В то же время окончательными представленными результатами считать нельзя. По данным наших более ранних исследований, основанных на отдаленных результатах выполнения профилактической ЛАЭ, влияние раннего выявления и своевременного удаления субклинических регионарных метастазов может быть убедительно продемонстрировано только через 5–6 лет наблюдения большей части исследуемой группы. Именно в эти сроки реализуется подавляющее большинство гематогенных метастазов, часто сопровождающих процесс регионарного метастазирования, и начинает сказываться эффект надежного регионарного контроля заболевания.

В настоящее время самые низкие показатели выживаемости ожидаемо отмечены в группе иссечения первичной МК и наблюдения, однако и применение профилактической ЛАЭ не дало значимого увеличения выживаемости ($p=0,346$). Причины такой низкой эффективности профилактической ЛАЭ в предупреждении регионарных рецидивов и,

как следствие, малого влияния на отдаленные результаты обсуждались выше и лежат, скорее, в области правильного выбора регионарного коллектора и отдельных лимфатических узлов для лимфодиссекции, нежели в области эффективности самой этой процедуры как таковой. В то же время показатели выживаемости в группе биопсии СЛУ в настоящее время выглядят весьма обнадеживающими и значительно отличаются от таковых как в группе только иссечения МК и наблюдения ($p=0,001$), так и в группе профилактической ЛАЭ ($p=0,001$).

Заключение

Метастазы меланомы в регионарные лимфатические узлы часто служат первым признаком прогрессирования этой опухоли и свидетельствуют о её переходе в метастатическую фазу. Среди больных с, казалось бы, локализованной меланомой кожи около 18–25% уже имеют скрытые регионарные метастазы, которые не могут быть выявлены неинвазивными методами диагностики, так как их размеры находятся за пределами разрешающей способности этих методов. Опасность же их в том, что регионарные метастазы априори состоят из клеток, способных к метастазированию, и дальнейшему их распространению препятствуют лишь недостаточная дедифференцировка опухолевых клеток, а также отсутствие определенного паттерна хемокинов, селективных и интегринов, позволяющего опухолевым клеткам осуществить дальнейшую инвазию в отдаленные органы [13]. Однако это лишь вопрос времени. Характеризующиеся глубокими нарушениями механизма контроля соответствия дочерней и материнской ДНК [14] в сочетании с высоким уровнем кинетики клеточного цикла, опухоли представляют собой, по сути, генераторы новых мутаций, часть из которых способны придать новые свойства ее клет-

кам и обеспечить им высокую жизнеспособность, что клинически проявится в прогрессировании опухолевого процесса. Именно поэтому ранняя диагностика как первичных опухолей, так и регионарных метастазов дает возможность своевременно прервать эти процессы и предупредить лавинообразное распространение опухоли.

Раннее выявление первичной меланомы зависит от многих факторов, тогда как своевременное выявление регионарных метастазов, в связи с тем что больной уже находится в сфере внимания специалистов, зависит лишь от наличия принятого адекватного стандарта их диагностики. Основу для существования такого стандарта представляет сама лимфатическая система и, в частности, феномен сторожевого лимфатического узла. Учитывая присущую ему иммунологическую функцию, о которой часто забывают, мы можем дать ему более полное определение: сторожевой лимфатический узел по отношению к опухоли – это лимфатический узел первого порядка, осуществляющий иммунный надзор над участком кожи или слизистой, на котором расположена данная опухоль. Именно поэтому данный лимфатический узел оказывается первым на пути метастазирования, и это же позволяет нам найти его и исследовать, предугадав или повторив путь метастазирования с помощью соответствующего лимфотропного индикатора, в частности отечественного РФП технефит. В то же время метастазы в нем свидетельствуют о дальнейшей несостоятельности иммунной системы по сдерживанию распространения опухоли.

Наше исследование на репрезентативном материале продемонстрировало, что биопсия СЛУ является прецизионным, эффективным и безопасным методом ранней диагностики скрытых регионарных метастазов, что позволяет своевременно оптими-

зировать лечение и улучшить его результаты у больных с меланомой кожи. Исследование СЛУ может быть выполнено с использованием отечественных оборудования и радиофармпрепаратов, что увеличивает доступность, клиническую и экономическую эффективность лечебно-диагностического процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственных заданий: НИР «Исследование сторожевых лимфатических узлов у больных с меланомой кожи и раком молочной железы», № государственной регистрации 01.2.00_951613; НИР «Разработка, усовершенствование радионуклидных и ядерно-физических методов и алгоритмов их применения в комплексной диагностике некоторых онкологических заболеваний», № государственной регистрации 01201154446.

Литература [References]

1. Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Барчук А.С., Раджабова З.А. Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 2 (38): 55–8. [Anisimov V.V., Semiletova Yu.V., Barchuk A.S., Radzhabova Z.A. Problems in surgical treatment of patients with primary skin melanoma. *Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal (Siberian Journal of Oncology, Russian journal)*. 2010; 2 (38): 55–8 (in Russ.).]
2. Демидов Л.В., Барышников К.А., Мартынова Е.В., Самойленко И.В., Харатишвили Т.К., Хатырев С.А., Черемушкин Е.А. Широкое иссечение – несовременный стандарт хирургического лечения первичной меланомы кожи. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2013; 1: 54–9. [Demidov L.V., Baryshnikov K.A., Martynova E.V., Samoylenko I.V., Kharatishvili T.K., Khatyrev S.A., Cheremushkin E.A. Wide excision should not be considered as standart of care for primary cutaneous melanoma. *Sarkomy Kostey, Myagkikh Tkaney i Opukholi Kozhi (Bone and Soft Tissue Sarcomas and Tumors of the Skin, Russian journal)*. 2013; 1: 54–9 (in Russ.).]
3. Braun-Falco O., Landthaler M., Hölzel D., Konz B., Schmoedel C. Therapy and prognosis of malignant melanoma of the skin. *Dtsch Med. Wochenschr*. 1986; 111 (46): 1750–6.
4. Leong S.P. Paradigm of metastasis for melanoma and breast cancer based on the sentinel lymph node experience. *Ann. Surg. Oncol*. 2004; 11: 192–7.
5. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., Mozzillo N., Nieweg O.E., Roses D.F. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2014; 370 (7): 599–609.
6. Morera-Sendra N., Tejera-Vaquero A., Traves V., Requena C., Bolumar I., Pla A. et al. Value of sentinel lymph node biopsy and adjuvant interferon treatment in thick (>4 mm) cutaneous melanoma: an observational study. *Eur. J. Dermatol*. 2016; 26 (1): 34–48.
7. Цыб А.Ф., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Смолярчук М.Я., Давыдов Г.А., Горбань Н.А. и др. Обоснование метода и опыт исследования сторожевых лимфатических узлов с применением отечественного оборудования и радиофармпрепаратов у больных меланомой кожи. *Вестник лимфологии*. 2011; 1: 4–10. [Tsyb A.F., Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Smolyarchuk M.Ya., Davydov G.A., Gorban' N.A. et al. Substantiation of the method and experience in clinical investigation of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma using domestic equipment and radio-pharmaceuticals. *Vestnik Limfologii (Messenger of Lymphology, Russian journal)*. 2011; 1: 4–10 (in Russ.).]
8. Цыб А.Ф., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Смолярчук М.Я., Горбань Н.А., Олейник Н.А. и др. Может ли исследование сторожевых лимфатических узлов учесть выживаемость больных с клинически локализованной меланомой кожи? *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2012; 4: 34–40. [Tsyb A.F., Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Smolyarchuk M.Ya., Gorban' N.A., Oleynik N.A. et al. Can sentinel lymph nodes investigation improve the survival of patients with clinically localized cutaneous melanoma? *Sarkomy Kostey, Myagkikh Tkaney i Opukholi Kozhi (Bone and Soft Tissue Sarcomas and Tumors of the Skin, Russian journal)*. 2012; 4: 34–40 (in Russ.).]
9. Uren R.F., Howman-Giles R.B., Thompson J.F., Roberts J., Bernard E. Variability of cutaneous lymphatic flow rates in melanoma patients. *Melanoma Research*. 1998; 8 (3): 279–82.
10. Reynolds H.M., Walker C.G., Dunbar P.R., O'Sullivan M.J., Uren R.F., Thompson J.F., Smith N.P. Functional anatomy of the lymphatics draining the skin: a detailed statistical analysis. *J. Anat*. 2010; 2 (16): 344–55.
11. Лойт А.А., Гуляев А.В. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации. СПб.: Элби-СПб; 2005. [Loyt A.A., Gulyaev A.V. Theory lymphatic cancer spread and proliferation. St. Petersburg: Elbi-SPb; 2005 (in Russ.).]
12. Gambichler T., Scholl L., Bechara F.G., Stockfleth E., Stücker M. Worse outcome for patients with recurrent melanoma after negative sentinel lymph biopsy as compared to sentinel-positive patients. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2016; 42 (9): 1420–6.
13. Георгиев Г.П. Молекулярно-генетические механизмы прогрессии опухолей. *Соросовский образовательный журнал*. 2000; 11 (6): 2–7. [Georgiev G.P. Molecular and genetic mechanisms of tumor progression. *Sorosovskiy Obrazovatel'nyy Zhurnal (Soros Educational Journal, Russian journal)*. 2000; 11 (6): 2–7 (in Russ.).]
14. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. М.: Бином-Пресс; 2006. [Fuller D.M., Shields D. Molecular basis of medical cell biology. Moscow: Binom-Press; 2006 (in Russ.).]

Поступила 18.09.2017

Принята к печати 03.10.2017