



© CC BY Коллектив авторов, 2019
УДК 616-006.81-033.2:616.428
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60

В. А. Ершов^{1*}, А. В. Анисимова¹, С. М. Вашкуров¹, С. П. Воробьева¹, Н. Д. Щелкова¹,
М. В. Зинькевич¹, Г. М. Манихас^{1,2}

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

Поступила в редакцию 06.02.19 г.; принята к печати 21.05.19 г.

Резюме

Введение. Каждая 10-я опухоль кожи — меланома, на план лечения которой влияет наличие опухолевых клеток в сигнальном лимфоузле.

Цель исследования — изучение метастазирования меланомы кожи в клинически негативные региональные лимфатические узлы.

Материал и методы. Гистологическим, иммуногистохимическим, цитологическим и иммуноцитохимическим методами исследованы биоптаты региональных лимфатических узлов 60 пациентов с меланомой кожи.

Результаты. У 5 % пациентов диагностирована меланома в стадии *in situ*, у 15 % — T1, у 28,3 % — T2, у 23,3 % — T3, у 28,3 % — T4. При оттоке лимфы через 1 лимфоколлектор метастазы в сигнальном лимфоузле (СЛУ) определили в 51 %, через 2 лимфоколлектора — в 81,8 % случаев. В 35,3 % случаев опухолевые клетки поражали единственный лимфоузел, в 64,7 % — 2 и более лимфоузла. Метастазы в СЛУ с формированием вторичной опухоли при меланоме T1 наблюдали в 11,1 %, T2 — в 5,9 %, T3 — в 21,4 %, T4 — в 47,1 % исследований. Скопления клеток по типу кластера или разрозненные клетки меланомы в СЛУ при T1 отмечены в 22,2 %, при T2 — в 41,2 %, при T3 — в 42,9 %, при T4 — в 35,3 % случаев. При оттоке лимфы через 1 коллектор метастазы меланомы в несигнальных лимфоузлах (НСЛУ) выявлены в 24 %, через 2 коллектора — в 44,4 % случаев. Вторичные изменения НСЛУ отметили в 16,7 % случаев поражения единичного СЛУ, в 31,8 % наблюдений — поражения 2 и более СЛУ. В 69,2 % случаев формирования вторичной опухоли и в 4,8 % наличия кластеров в СЛУ в удаленных НСЛУ обнаружены метастазы меланомы.

Выводы. При нарастании T меланомы кожи уменьшалось число сигнальных лимфатических узлов с реактивными изменениями, и возрастала их численность с метастазами. Метастатическое поражение сигнальных лимфатических узлов при оттоке лимфы через 2 лимфоколлектора в 2 и более СЛУ и НСЛУ превышало поражение СЛУ при оттоке лимфы через 1 лимфоколлектор в единичные лимфоузлы. Использование иммуноцитохимического метода исследования позволило на 66,7 % расширить патоморфологическую верификацию метастатического поражения сигнальных лимфатических узлов.

Ключевые слова: меланома, сигнальный лимфатический узел, метастаз, кластер клеток

Для цитирования: Ершов В. А., Анисимова А. В., Вашкуров С. М., Воробьева С. П., Щелкова Н. Д., Зинькевич М. В., Манихас Г. М. Особенности поражения сигнальных лимфатических узлов при первичной меланоме кожи. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2019;26(1):54–60. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60.

* Автор для связи: Ершов Владимир Анатольевич, СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5. E-mail: ershov@gkod.spb.ru.

© CC BY Composite authors, 2019
UDC 616-006.81-033.2:616.428
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60

Vladimir A. Ershov^{1*}, Ada V. Anisimova¹, Sergei M. Vashkurov¹, Svetlana P. Vorob'eva¹,
Natalia D. Shchelkova¹, Maksim V. Zinkevich¹, Georgii M. Manikhas^{1,2}

¹ Municipal Clinical Oncology Dispensary, Russia, St. Petersburg

² Pavlov University, Russia, St. Petersburg

FEATURES OF DEFEATS OF SENTINEL LYMPH NODES AT PRIMARY MELANOMA OF SKIN

Received 06.02.19; accepted 21.05.19

Summary

Introduction. Each tenth tumor of skin is melanoma. Presence of tumor cells in sentinel lymph node influenced the medical tactics.

The **objective** of the research was to study the metastasis of skin melanoma into the clinically negative regional lymph nodes.

Material and methods. Histological, immunohistochemical, cytological and immunocytochemical methods were used to study biopsies of regional lymph nodes in 60 patients with skin melanoma.

Results. 5 % of patients were diagnosed with melanoma in situ, 15 % – T1, 28.3 % – T2, 23.3 % – T3, 28.3 % – T4. At outflow of the lymph through 1 collector, the metastases in sentinel lymph node (SLN) was defined in 51 %, through 2 collectors – in 81.8 % of cases. Tumor cells damaged single lymph node in 35.3 % of cases, two and more lymph nodes in 64.7 % of cases. Metastases in SLN with formation of secondary tumor at the T1 melanoma were observed at 11.1 %, T2 – 5.9 %, T3 – 21.4 %, T4 – 47.1 % of studies. Clusters of cells or isolated cells of melanoma in SLN at T1 were noted in 22.2 %, at T2 – in 41.2 %, at T3 – in 42.9 %, at T4 – in 35.3 % of cases. At outflow of lymph through 1 collector, metastasises of melanoma in non-sentinel lymph nodes (NSLN) were revealed in 24 %, through 2 collectors – in 44.4 % of cases. Secondary changes of NSLN were noted in 16.7 % of cases of defeat of single SLN, in 31.8 % of cases of defeat of two and more SLN. Metastases of melanoma were revealed in 69.2 % of cases of formation of secondary tumor and in 4.8 % of cases of presence of clusters in SLN in removed NSLN.

Conclusion. At increase of T melanoma of the skin, the quantity of sentinel lymph nodes with reactive changes decreased, and their number with metastases increased. Metastatic defeat of sentinel lymph nodes at outflow of lymph through 2 lymph collectors in two and more SLN and NSLN exceeded the defeat of SLN at outflow of lymph through 1 lymph collector in single lymph nodes. The use of immunocytochemical method of research allowed to expand pathomorphological verification of metastatic defeat of sentinel lymph nodes by 66.7%.

Keywords: melanoma, sentinel lymph node, metastases, clusters of cells

For citation: Ershov V. A., Anisimova A. V., Vashkurov S. M., Vorob'eva S. P., Shhelkova N. D., Zinkevich M. V., Manikhas G. M. Features of defeats of sentinel lymph nodes at primary melanoma of skin. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(1):54–60. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60.

* **Corresponding author:** Vladimir A. Ershov, Municipal Clinical Oncology Dispensary, 3/5 2 Beresovaya alleya street, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: ershov@gkod.spb.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования кожи занимают 1-е место в мировой и отечественной структурах онкологической заболеваемости. Из них каждая 10-я опухоль – меланома. В большинстве случаев ее характерными признаками служат быстрый рост, внутрикожная диссеминация и склонность к раннему метастазированию.

Среднегодовой прирост заболеваемости первичной меланомой кожи составляет около 5 % и является одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей в мире [1]. В России за последние 10 лет показатели ее заболеваемости возрастали ежегодно на 1,9 %, а общий прирост за этот же период составил 21,1 % случаев [2].

Обязательным этапом лечения локальной меланомы кожи является радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей [3, 4]. Планирование же дальнейшего лечения зависит от стадии заболевания [4, 5].

Одним из основных факторов, влияющих на лечебную тактику, считают состояние регионарных лимфатических узлов. Их вторичные изменения характерны для III стадии меланомы [5] и являются показанием к лимфаденэктомии [1, 3, 4].

Оценить начало лимфогенного распространения опухолевых клеток позволяет выявление и патоморфологическое исследование первого на пути оттока лимфы от опухоли, так называемого сигнального, лимфоузла (СЛУ) [3, 4, 6]. Метастаз меланомы в нем может иметь клинические проявления или подтверждается только микроскопическими признаками.

По не известной до сих пор причине опухолевые клетки в лимфоузле ведут себя по-разному. В одном случае они формируют вторичную опухоль, верификация которой не вызывает особых затруднений при патоморфологическом исследовании. Во втором случае клетки меланомы группируются в агрегаты (кластеры) из нескольких клеток или располагаются изолированно друг от друга. Обычно агрегаты или изолированные клетки в СЛУ клинически негативны, а обнаружить их позволяет только иммуноморфологическое исследование. В некоторых литературных источниках сгруппированные в кластеры или изолированные опухолевые клетки иногда называют «микрометастазами» без объяснения характеристики данного термина. Частота их выявления в СЛУ, по разным литературным данным [7–12], составляет от 1,5 до 24 %. Эти клинически не определяемые метастазы служат критерием лучшего прогноза исхода заболевания [13]. Так, 5-летняя выживаемость пациентов с опухолью T1-4aN1M0 составляет 70 % и снижается до 39 % при T1-4aN3M0. Различна и 5-летняя выживаемость подгрупп А, В, С III стадии меланомы кожи, составляющая 78, 59 и 40 % соответственно [6].

Целью исследования являлось изучение метастазирования меланомы кожи в клинически негативные региональные лимфатические узлы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов цитологического, иммуноцитохимического, гистологического, иммуногистохимического методов исследования

биоптатов лимфатических узлов 60 больных меланомой кожи 26–87 лет, находившихся на лечении в СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с сентября 2015 г. по январь 2017 г.

У всех пациентов отмечали клинически негативные регионарные лимфатические узлы, отсутствие признаков диссеминации опухолевого процесса, компенсированную сопутствующую патологию.

Всем больным выполнено широкое иссечение опухоли с биопсией сигнального лимфатического узла.

Для определения СЛУ применяли предоперационную лимфосцинтиграфию с использованием радиофармпрепарата (РФП) «Технефит99mTc» (Tc99m-коллоид). В день операции после премедикации Кетоналом (100 мг внутримышечно) в условиях радиоизотопной лаборатории перитуморально внутрикожно с помощью инсулиновых шприцев в 4 точки вводили от 0,5 до 1,0 мл приготовленного *ex tempore* препарата «Технефит99mTc» активностью 20–80 МБк. При наличии инфильтрации вокруг опухоли место пункции выбирали, отступая 10–15 мм от видимой границы инфильтрации. Через 20 мин после введения Tc99m-коллоида выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, во время которой на экране компьютера визуализировали направление лимфооттока от опухоли, число и локализацию лимфатических узлов, накапливающих РФП. При отсутствии изображения в указанный срок проводили дополнительное исследование через 1 ч и более. Во всех 60 случаях при проведении планарной лимфосцинтиграфии была зафиксирована миграция препарата из места инъекции в сигнальные лимфатические узлы. Наблюдаемые лимфатические узлы расценивали как сигнальные, если они были единственным узлом, накапливающим радиоколлоид, или первым визуализированным узлом или узлом, связанным с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

Операции выполняли под общей или регионарной анестезией. Первым этапом производили широкое иссечение опухоли кожи с различными видами пластики. Биопсию сигнального лимфатического узла выполняли как второй этап операции не позднее 6 ч после введения радиофармпрепарата. С помощью переносного гамма-датчика Gamma Finder II определяли направление тока лимфы и проекцию расположения СЛУ на коже, характеризующую максимальной импульсацией. В этом месте параллельно току лимфы производили разрез кожи до 3 см длиной, под контролем гамма-датчика выделяли лимфатический узел (узлы) с максимальным накоплением Tc99m-коллоида. После удаления СЛУ с помощью Gamma Finder II дополнительно исследовали для подтверждения высокого накопления РФП. Также контролиро-

вали операционную рану для исключения других источников накопленной радиоактивности. Удаляли все обнаруженные «горячие» лимфатические узлы до снижения радиоактивности в проекции операционного поля не менее чем в 10 раз по сравнению с выявленной в СЛУ.

В условиях операционной производили аспирационную биопсию из интактных лимфатических узлов иглой 20G из 4–5 точек. Аспират помещали в консервирующий раствор и направляли для цитологического исследования. Первичную опухоль кожи и лимфатические узлы направляли для гистологического исследования.

В 34 случаях пациентам с патоморфологическими критериями поражения сигнальных лимфоузлов не позднее 4 недель после операции провели региональную лимфодиссекцию.

Цитологические препараты готовили методом жидкостной цитологии, окрашивали азуром-эозином.

Для гистологического исследования материал первичной опухоли, сигнальных и регионарных лимфоузлов фиксировали в 10 %-м растворе формалина, обезвоживали в изопропиловых спиртах, заливали в парафиновые блоки, с помощью микротомы готовили срезы толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином.

В 35 случаях проводили иммуноцитохимические исследования с использованием моноклональных антител к S100, в 28 — иммуногистохимические исследования с использованием моноклональных антител к S100, Melan A, HMB. Выявление исследуемых белков в 5 % и более опухолевых клеток в цитологических или гистологических препаратах считали положительной реакцией.

Достоверность различий результатов исследований оценивали на основании критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов было 24 мужчины 28–87 лет и 36 женщин 26–83 лет. Наибольшее число больных мужчин — 8 (33,3 %) — выявлено в возрастной группе 50–59 лет, женщин — 10 (27,8 %) — в группе 70–79 лет.

Первичная меланома кожи у 32 (53,3 %) пациентов локализована на туловище, у 10 (16,7 %) — на верхней конечности, у 18 (30 %) — на нижней конечности.

В результате морфологического исследования первичной меланомы кожи у 3 (5 %) пациентов диагностирована опухоль в стадии *in situ*, у 9 (15 %) — T1, у 17 (28,3 %) — T2, у 14 (23,3 %) — T3, у 17 (28,3 %) — T4.

Отток лимфы от опухоли определили у 49 (71,7 %) пациентов в 1 лимфоколлектор, у 11 (18,3 %) — в 2 лимфоколлектора, которые были ипсилатераль-

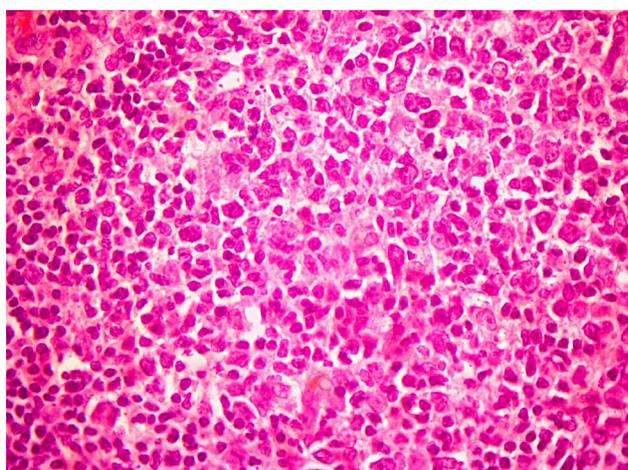
ными по отношению к опухоли. Преобладание оттока лимфы от первичной опухоли через единственный коллектор отмечали и другие исследователи [14, 15]. У больных с 1 лимфоколлектором метастатическое поражение СЛУ выявили в 25 (51 %), с 2 лимфоколлекторами — в 9 (81,8 %) случаях.

В 30 (50 %) исследованиях обнаружены 1, в 16 (26,7 %) — 2 (рис. 1), в 8 (13,3 %) — 3, в 5 (8,3 %) — 4, в 1 (1,7 %) — 5 сигнальных лимфоузлов. Во всех случаях меланомы *in situ* СЛУ были единичными. При меланоме T1 выявили от 1 до 3, T2 и T3 — от 1 до 4, T4 — от 1 до 5 СЛУ.

Всего метастазы меланомы в СЛУ обнаружены у 34 пациентов. Их них в 12 (35,3 %) случаях опухолевые клетки поражали единственный лимфоузел, в 22 (64,7 %) — 2 и более лимфоузла.

Метастатическое поражение СЛУ с формированием вторичной опухоли (рис. 2, а) при меланоме T1 наблюдали в 1 (11,1 %), T2 — в 1 (5,9 %), T3 — в 3 (21,4 %), T4 — в 8 (47,1 %) наблюдениях (рис. 3). При гистологическом исследовании вторичные опухоли верифицированы во всех 13 случаях. Скопления опухолевых клеток в цитологических препаратах обнаружены в 9 (69,2 %) из них.

Кластеры клеток меланомы, выявляемые при иммуногистохимическом исследовании, или единичные разрозненные клетки, наблюдаемые преимущественно при иммуноцитохимическом исследовании (рис. 2, б), при T1 отмечены в 2 (22,2 %), при T2 — в 7 (41,2 %), при T3 — в 6 (42,9 %), при T4 — в 6 (35,3 %) наблюдениях (рис. 3). При цитологическом исследовании группировки или разрозненные опухолевые клетки обнаружены во всех верифицированных случаях. Кластеры клеток меланомы при гистологическом исследовании отмечены у 7 (33,3 %) пациентов.



а

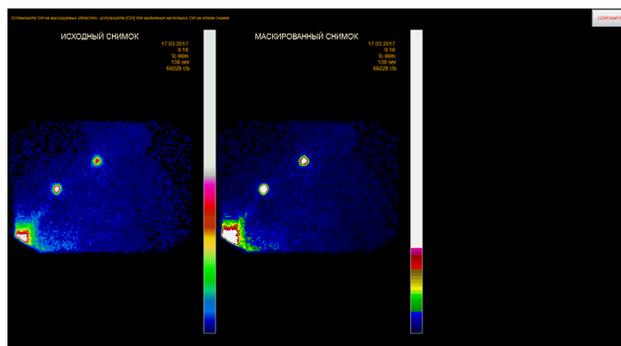


Рис. 1. Лимфосцинтиграмма (накопление радиофармпрепарата в 2 сигнальных лимфатических узлах)

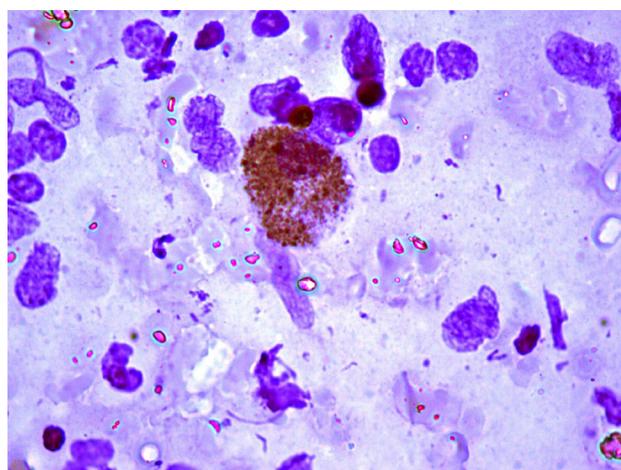
Fig. 1. Lymphoscintigram (accumulation of radiopharmaceutical in 2 sentinel lymph nodes)

Во всех случаях меланомы *in situ*, в 6 (66,7 %) меланомы T1, в 9 (52,9 %) T2, в 5 (35,7 %) T3 и в 3 (17,6 %) T4 в СЛУ выявили гиперплазию лимфатической ткани (рис. 3).

Из 34 пациентов с метастазами меланомы в СЛУ у 10 (29,4 %) больных (таблица) обнаружили вторичное поражение несигнальных лимфатических узлов (НСЛУ). Полученные нами относительные показатели поражения НСЛУ в 2 раза превышали литературные данные [11, 16–18] и, по-видимому, обусловлены выявлением изолированных клеток меланомы иммуноцитохимическим методом исследования.

В случае оттока лимфы через 1 коллектор вторичное поражение НСЛУ выявлено в 6 (24 %) из 25 случаев метастазов в СЛУ, через 2 коллектора — в 4 (44,4 %) из 11 поражений СЛУ.

Вторичные изменения НСЛУ наблюдали в 2 (16,7 %) из 12 случаев поражения единичного СЛУ, в 7 (31,8 %) из 22 наблюдений поражений 2 и более СЛУ.



б

Рис. 2. Изменения сигнального лимфатического узла при меланоме кожи: а — метастатическое поражение лимфоузла с формированием вторичной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$; б — экспрессия S100 в ядре и цитоплазме изолированной клетки меланомы в цитологическом препарате. Иммунопероксидазное окрашивание. Ув. $\times 600$

Fig. 2. Changes of sentinel lymph node at skin melanoma: а — metastatic defeat of lymph node with formation of secondary tumor. Hematoxylin and eosin staining. $\times 40$; б — expression S100 in nuclear and cytoplasm of the isolated cell of melanoma in cytologic preparation. Immunoperoxidase staining. $\times 600$

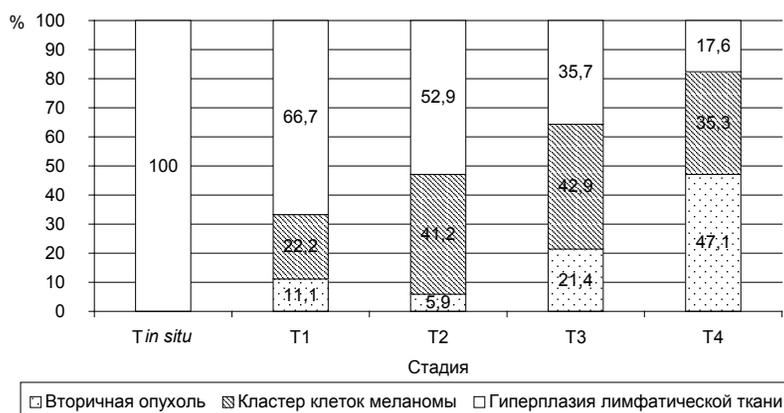


Рис. 3. Относительные показатели выявления реактивных изменений и форм метастатического поражения сигнальных лимфатических узлов у больных меланомой кожи

Fig. 3. Relative parameters of revealing reactive changes and forms of metastatic defeat of sentinel lymph node in patients with skin melanoma

Сопоставление случаев сочетанного поражения сигнального и остальных периферических лимфоузлов у больных меланомой кожи

Comparison of cases of co-defeat sentinel lymph node and other peripheral lymph nodes in patients with skin melanoma

Первичная опухоль	Морфология метастаза	Число случаев выявления метастазов	
		в сигнальных лимфоузлах	из них в несигнальных лимфоузлах
T1	Опухоль	1	1
	Кластер	2	1
T2	Опухоль	1	1
	Кластер	7	0
T3	Опухоль	3	1
	Кластер	6	0
T4	Опухоль	8	6
	Кластер	6	0
Всего		34	10

В 9 (69,2 %) из 13 случаев организации вторичной опухоли в СЛУ также обнаружены метастазы в удаленных НСЛУ. Из них при меланоме кожи T1 и T2 – во всех исследованиях, при T3 – в 1 (33,3 %), при T4 – в 6 (75 %) случаях выявлены опухолевые клетки (таблица). Только в 1 (4,8 %) из 21 случая диагностики кластеров опухолевых клеток в СЛУ обнаружены клетки меланомы и в выделенных НСЛУ (таблица).

ВЫВОДЫ

1. При меланоме *in situ* в единичных сигнальных лимфатических узлах наблюдали только реактивные изменения. При нарастании T меланомы кожи уменьшалось число сигнальных лимфатических узлов с реактивными изменениями, и возрастала их численность с метастазами.

2. Метастатическое поражение сигнальных лимфатических узлов обнаружено в 51 % случаев оттока лимфы от меланомы кожи через 1 лимфоколлектор и в 81,8 % наблюдений – через 2 лимфо-

коллектора. Из них клетки меланомы в несигнальных лимфатических узлах обнаружены в каждом 2-м исследовании, независимо от количества путей оттока лимфы от первичной опухоли.

3. Метастазы меланомы выявили в 35,3 % случаев единичных сигнальных лимфоузлов и в 64,7 % – множественных. Из них поражение остальных региональных лимфоузлов обнаружено в каждом 2-м наблюдении.

4. В 69,2 % случаев формирования вторичной опухоли и в 4,8 % случаев наличия кластеров опухолевых клеток в сигнальных лимфоузлах выявили метастазы меланомы в других периферических узлах.

5. Отсутствие поражения других региональных лимфоузлов при меланоме кожи T2, T3, T4, по-видимому, позволяет расценивать наличие кластера опухолевых клеток в сигнальном лимфоузле как критерий начала лимфогенного метастазирования данного новообразования кожи.

6. Использование цитологического (иммуноцитохимического) метода исследования позволило

на 66,7 % расширить патоморфологическую верификацию метастатического поражения сигнальных лимфатических узлов кластерами или изолированными клетками меланомы кожи.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Melanoma and Other Skin Cancers, 2015. URL: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/melanoma-and-other-skin-cancers> (дата обращения 10.01.2018).
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. – 250 с.
3. Строяковский Д. Л., Абрамов М. Е., Демидов Л. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли: практ. реком. RUSSCO #3s2. Т. 7. – 2017. – С. 190–202. Doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-190-202>.
4. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma Version I. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (дата обращения 14.01.2017).
5. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C., eds. TNM Classification of Malignant Tumours. – 8 ed. – Wiley-Blackwell, 2017. – 272 p.
6. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 26. – P. 6199–6206. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>.
7. Подуэктова Ю. В., Харатишвили Т. К., Вишневская Я. В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при первичной меланоме кожи // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3. – С. 4–10.
8. Кудрявцев Д. В., Кудрявцева Г. Т., Мардынский Ю. С. Исследование сторожевых лимфатических узлов у больных с ранее оперированной клинически локализованной меланомой кожи // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2014. – № 2. – С. 29–33.
9. Ulmer A., Dietz K., Hodak I. et al. Quantitative Measurement of Melanoma Spread in Sentinel Lymph Nodes and Survival // PLoS. Med. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 17. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001604>.
10. Sabel M. S., Kozminski D., Griffith K. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Use Among Melanoma Patients 75 Years of Age and Older // Ann. Surg. Oncol. – 2015. –

Т. 22, № 7. – P. 2112–2119. Doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4539-7>.

11. Scolyer R. A., Ling-Xi L. Li, McCarthy S. W. et al. Micromorphometric Features of Positive Sentinel Lymph Nodes Predict Involvement of Nonsentinel Nodes in Patients With Melanoma // Am. J. Clin. Pathol. – 2004. – № 122. – P. 532–539. Doi: <https://doi.org/10.1309/TDWJTR15TDM1TG7Q>.

12. van Lanschoot C. G., Koljenović S., Grunhagen D. J. Pigmentation in the sentinel node correlates with increased sentinel node tumor burden in melanoma patients // Melanoma Res. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 261–216. URL: <https://docplayer.net/48170785-Scientific-annual-report-2014.html> (дата обращения 08.01.2018).

13. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J. et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma // The New England J. of Medicine. – 2014. – Vol. 370, № 7. – P. 599–609. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310460>.

14. Niziolek A., Murawa D. Diagnostic value of intraoperative histopathological examination of the sentinel nodes in breast cancer and skin melanoma – Preliminary results of single centre retrospective study // Reports of Practic. Oncol. and Radiother. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 245–249. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.03.005>.

15. Пак Д. Д., Лазутина Т. Н. Определение сторожевых лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи // Сибир. онколог. журн. – 2008. – Т. 1, № 25. – С. 23–28. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wpcontent/uploads/2011/12/76.pdfupload> (дата обращения 28.04.2019).

16. Damude S., Hoekstra H. J., Bastiaannet E. et al. The predictive power of serum S-100B for non-sentinel node positivity in melanoma patients // Eur. J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 42, № 4. – P. 545–551. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.12.010>.

17. Sabel M. S., Griffith K., Sondak V. K. et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – Vol. 201, № 1. – P. 37–47. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.029>.

18. Wevers K. P., Murali R., Bastiaannet E. et al. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients // Eur. J. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 179–184. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.10.014>.

REFERENCES

1. Melanoma and Other Skin Cancers, 2015. Available at: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/melanoma-and-other-skin-cancers> (accessed 10.01.2018).
2. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V., eds. Malignant new growths in Russia in 2015 (disease and death rate). Moscow, MNI OI im. P. A. Gercena, 2017:250. (In Russ.).
3. Stroyakovskij D. L., Abramov M. E., Demidov L. V., Novik A. V., Orlova K. V., Procenco S. A., Charkevich G. Y., Yurchenkov A. N. Practical recommendations on diagnostics, treatment and supervision melanoma skin. Malignant tumours. 2017. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-190-202>.
4. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma Version I. 2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (accessed 14.01.2017).
5. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C., eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8 ed. Wiley-Blackwell, 2017:272.

6. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S., Thompson J. F., Atkins M. B., Byrd D. R., Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Shouluan Ding, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimmotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, and Vernon K. Sondak. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(26):6199–6206. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>.
7. Polujektova Ju. V., Haratishvili T. K., Vishnevskaja Ja. V. Biopsy of sentinel lymph nodes at primary melanoma of skin. *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN.* 2011;22(3):4–10. (In Russ.).
8. Kudrjavcev D. V., Kudrjavceva G. T., Mardynskij Ju. S., Selivanova N. V., Gorban' N. A., Olejnik N. A., Starodubtsev A. L., Davydov G. A., Kondrasheva L. M. Research of sentinel lymph nodes at patients with earlier operated clinically localized melanoma of skin. *Carkomy kostej, mjagkih tkanej i opuholi kozhi.* 2014;(2):29–33. (In Russ.).
9. Ulmer A., Dietz K., Hodak I. Polzer B., Scheitler S., Yildiz M., Czyz Z., Lehnert P., Fehm T., Hafner C., Schanz S., Rocken M., Garbe C., Breuninger H., Fierlbeck G., Klein C.A. Quantitative Measurement of Melanoma Spread in Sentinel Lymph Nodes and Survival. *PLoS. Med.* 2014;11(2):17. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001604>.
10. Sabel M. S., Kozminski D., Griffith K., Chang A.E., Jonson T., Wong S. Sentinel Lymph Node Biopsy Use Among Melanoma Patients 75 Years of Age and Older *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22(7):2112–2119. Doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4539-7>.
11. Scolyer R. A., Ling-Xi L. Li, McCarthy S. W., Shaw H. M., Stretch J. R., Sharma R. Micromorphometric Features of Positive Sentinel Lymph Nodes Predict Involvement of Nonsentinel Nodes in Patients With Melanoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004;(122):532–539. Doi: <https://doi.org/10.1309/TDWJTR15TDMITG7Q>.
12. van Lanschot C. G., Koljenović S., Grunhagen D. J. Pigmentation in the sentinel node correlates with increased sentinel node tumor burden in melanomapatients. *Melanoma Res.* 2014;24(3):261–266. Available at: <https://docplayer.net/48170785-Scientific-annual-report-2014.html> (accessed 28.01.2018).
13. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., Mozzillo N., Nieweg O. E., Roses D. F., H. J. Hoekstra, Karakousis C. P., Puleo C. A., Coventry B. J., Kashani-Sabet M., Smithers B. M., Paul E., Kraybill W. G., McKinnon J. G., Wang H.-J., Elashoff R., Faries M. B. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *The New England J. of Medicine.* 2014;370(7):599–609. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310460>.
14. Niziołek A., Murawa D. Diagnostic value of intraoperative histopathological examination of the sentinel nodes in breast cancer and skin melanoma – Preliminary results of single centre retrospective study. *Reports of Practic. Oncol. and Radiother.* 2013;18(4):245–249. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.03.005>.
15. Pak D. D., Lazutina T. N. Definition of sentry lymph nodes at treatment of patients melanoma of skin. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2008;1(25):23–28. (In Russ.). Available at: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wpcontent/uploads/2011/12/76.pdfupload> (accessed 28.04.2019).
16. Damude S., Hoekstra H. J., Bastiaannet E., Kobold A. C., Kruijff S., Wevers K. P. The predictive power of serum S-100B for non-sentinel node positivity in melanoma patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016;42(4):545–551. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.12.010>.
17. Sabel M. S., Griffith K., Sondak V. K., Lowe L., Schwartz J. L., Cimmino V. M., Chang A. E., Rees R. S., Bradford C. R., Johnson T. M. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 201(1):37–47. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.029>.
18. Wevers K. P., Murali R., Bastiaannet E., Scolyer R. A., Suurmeijer A. J., Thompson J. F., Hoekstra H. J. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013;39(2):179–184. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.10.014>.