

МОЖЕТ ЛИ ИССЛЕДОВАНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ УВЕЛИЧИТЬ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ?

А.Ф. Цыб, Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, М.Я. Смолярчук, Н.А. Горбань, Н.А. Олейник, А.Л. Стародубцев, Н.В. Селиванова, Г.А. Давыдов, Л.М. Малинина

Федеральное государственное бюджетное учреждение Медицинский радиологический научный центр Министерства здравоохранения России, г. Обнинск

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, Технефит

Цель работы. Оценить потенциальные возможности метода исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) в увеличении эффективности лечения клинически локализованной меланомы кожи.

Материалы и методы. Влияние своевременного регионарного контроля на выживаемость изучили в группе с одномоментной лимфаденэктомией, в результате которой у больных были выявлены субклинические регионарные метастазы (ЛАЭ, $n=22$), в сравнении с группой с только широким иссечением, в которой впоследствии наблюдали регионарный рецидив в ранее клинически интактных лимфатических узлах (RR, $n=60$). В третьей группе исследование СЛУ выполнено 100 больным клинически локализованной меланомой кожи. Радиофармпрепарат Наноцис с этой целью применен у 4 больных, Технефит — у 96 пациентов. Выживаемость оценивали методом Каплан—Мейера (SPSS 17).

Результаты. Отдаленная выживаемость в группе ЛАЭ была значительно выше, чем в группе RR. Трехлетняя выживаемость составила $68,5 \pm 10,7$ и $67,8 \pm 6,1\%$, пятилетняя — $57,1 \pm 11,6$ и $47,8 \pm 6,7\%$, десятилетняя — $50,8 \pm 11,6$ и $24,3 \pm 6,1\%$ соответственно ($p=0,088$). В результате биопсии СЛУ регионарные микрометастазы выявлены у 17 (17,0%) больных, у этих больных метастазы в других узлах исследуемого бассейна наблюдали в 47,4% случаев.

Заключение. Исследование СЛУ не может быть самостоятельной терапевтической процедурой, но позволяет своевременно определить показания к выполнению регионарной лимфаденэктомии, своевременное выполнение которой улучшает выживаемость больных меланомой кожи IIIa стадии.

Введение

Несмотря на полувековую историю развития метода исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) [1], его практическое применение до сих пор остается ограниченным, что может быть связано с недооценкой его роли в достижении регионарного контроля, без обеспечения которого невозможно говорить о хороших отдаленных результатах [2]. В то же время существует ряд технических и методических трудностей, также ограничивающих его применение. Обладая к настоящему времени определенным опытом практического применения данной технологии, мы сочли необходимым представить свою точку зрения на ключевые теоретические и практические моменты ее использования.

В первую очередь следует определиться в том, что метод не является лечебным воздействием. Технология является сугубо диагностической процедурой, и заявления о том, что ее применение не увеличивает выживаемость, являются некорректными. Оценивать метод с этой позиции — все равно что изучать влияние на показатели выживаемости рентгенологического обследования, КТ, УЗИ или ректоскопии. Более того, обсуждение терапевтической самодостаточности метода является необоснованной темой для дискуссии. Как показал собственный опыт при выявлении субклинических метастазов в сторожевом лимфатическом узле, в 47% случаев микрометастазы есть и в других узлах исследуемого лимфатического бассейна. Таким образом, микрометастазы в СЛУ являются показанием к выполнению радикальной лимфаденэктомии, а выявление этого показания и есть основная и единственная задача применения данной технологии, а на выживаемость и качество жизни оказывают влияние

Адрес для корреспонденции

Кудрявцев Дмитрий Владимирович
E-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru

уже те действия, которые предпринял доктор на основании полученной информации о состоянии регионарных лимфатических коллекторов.

Возможность определения сторожевого лимфатического узла основана на том, что лимфа дренируется только от кожи, а также органов, содержащих слизистые. Конститутивно кожа и слизистые имеют высокую клеточную кинетику, а следовательно, высокую вероятность образования клеток с измененным геномом, что увеличивает риск возникновения диспластических и опухолевых трансформаций. В организме есть механизмы контроля подобных изменений, среди которых лимфатическая система играет важнейшую роль. Она имеет строгую иерархию, в которой каждый лимфатический узел первого порядка дренирует лимфу с определенного участка кожи или слизистой, и именно эти узлы являются для них сторожевыми. К узлу лимфа притекает в среднем по шести сосудам, а оттекает по одному-двум эфферентным сосудам, которые без анастомозов впадают в один и тот же узел II или III порядка. В каждом узле утилизируется около 85% лимфы, и, таким образом, минуя от двух до четырех порядков лимфатических узлов, до грудного протока доходит весьма незначительная часть первичного ее объема [3]. Именно с этим связано то, что в узле первого порядка осаждается максимальная активность внутрикожно введенного РФП. Такая анатомо-физиологическая структура лимфатической системы и предоставляет возможность диагностировать состояние регионарного коллектора по одному так называемому сторожевому узлу.

Необходимо также отметить, что срочное гистологическое исследование замороженных срезов СЛУ является неприемлемым для поиска микрометастазов. Чувствительность методики составляет только 35% в сравнении с исследованием срезов, окрашенных гематоксилином и эозином [4]. В свою очередь, рутинное исследование трех срезов на узел, окрашенных гематоксилином и эозином, также недостаточно. Последующее исследование посредством серийных срезов, дополнительно окрашенных иммуногистохимическим методом на S-100 и HMB-45, может выявить микрометастазы еще в 51% лимфатических узлов, исследованных ранее по рутинной методике [5].

С биологической точки зрения, метастазирование в лимфатические узлы свидетельствует о прогрессии опухолевого процесса из локализованной фазы в метастатическую [6, 7]. В норме в лимфатическом узле происходит первый контакт будущих эффекторных клеток иммунной системы с внешними антигенами и собственными измененными белками, которые поглощаются на периферии, транспортируются, процессируются антиген-презентирующими клетками и представляются в

узлах Т- и В-лимфоцитам. Здесь происходят отбор, индукция, активация, пролиферация и образование иммунокомпетентных эффекторных клеток, преимущественно цитотоксических лимфоцитов, так как микроокружение лимфоузла в условиях антигенной стимуляции способствует дифференцировке клеток Th1-типа [8]. Далее с током лимфы активированные лимфоциты через грудной проток попадают в кровеносное русло, по которому при участии хемокинов, селектинов и интегринов они возвращаются в ткани, подконтрольные лимфатическому узлу, в котором были активированы, где и реализуют свой гомеостатический потенциал. Поэтому, с точки зрения иммунологии, сторожевой лимфатический узел действительно является сторожевым, и даже более точно — надзирающим узлом, а никак не сигнальным. Появление метастазов в ткани, призванной противостоять им, свидетельствует о преодолении опухолью местного иммунологического надзора и появлении возможности ее дальнейшего распространения. Таким образом, статус сторожевого лимфатического узла определяет не только показания к выполнению лимфаденэктомии, но и необходимость назначения системной терапии.

Результаты наших исследований показали, что 65–70% первичных больных недиссеминированной меланомой кожи не имеют метастазов в лимфатические узлы, и выполнение лимфаденэктомии (ЛАЭ) у них не имеет клинического смысла. В то же время не менее чем в половине случаев существующие регионарные метастазы имеют субклинический характер и недоступны выявлению рутинными методами обследования, являясь причиной развития регионарных рецидивов в ближайшие два года после лечения [9]. Анализ клинической эффективности лимфаденэктомии (ЛАЭ) показал, что она улучшает выживаемость больных IIIa стадии, которую, кстати, можно установить только после гистологического исследования удаленных лимфатических узлов (рис. 1).

На диаграмме представлены кривые выживаемости двух групп больных. В первой у больных клинически локализованной меланомой кожи была выполнена профилактическая ЛАЭ и при гистологическом исследовании выявлены регионарные микрометастазы (ЛАЭ). Во второй пациенты без признаков вовлечения регионарных лимфатических узлов были оставлены под наблюдением после только широкого иссечения меланомы кожи. У них в последующем наблюдали регионарный рецидив в ранее интактных лимфатических узлах, что при нулевом уровне локальных рецидивов рассматривали как манифестацию регионарных микрометастазов, уже существовавших и не выявленных на момент первичного лечения (RR). Особый интерес представляет наличие двух частей кривых выживаемости.

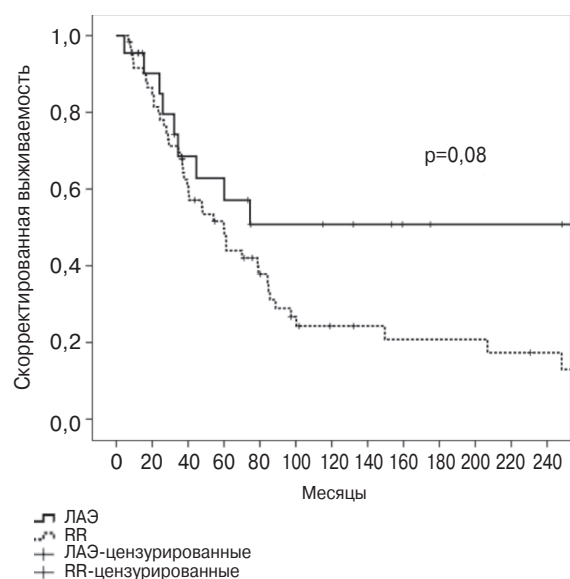


Рис. 1. Актуаральная скорректированная выживаемость больных меланомой кожи после профилактической лимфаденэктомии (ЛАЭ, $n=22$) в сравнении с только широким иссечением меланомы кожи в объеме комбинированного лечения, у которых впоследствии развились регионарные рецидивы в ранее интактных лимфатических узлах (RR, $n=60$) (SPSS 17, Каплан–Мейер, log rank)

Первая часть — это первые три-четыре года, когда реализуются скрытые гематогенные метастазы, изначально сопровождающие лимфогенное метастазирование меланомы, что более наглядно можно оценить по кривым безметастатической выживаемости в этих группах (рис. 2).

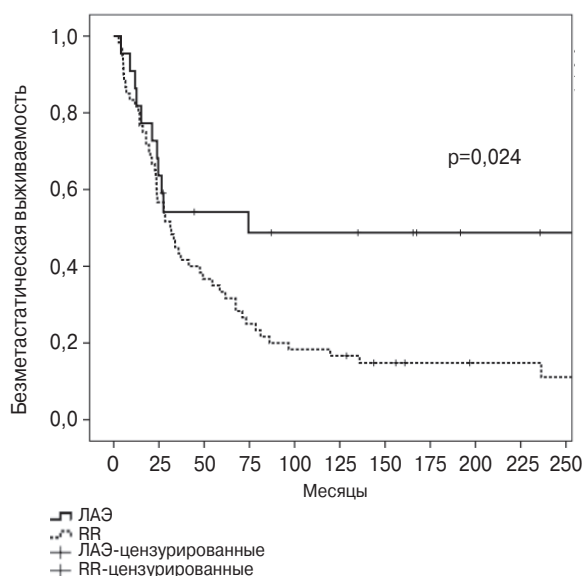


Рис. 2. Актуаральная безметастатическая выживаемость больных меланомой кожи после профилактической лимфаденэктомии (ЛАЭ, $n=22$) в сравнении с только широким иссечением меланомы кожи в объеме комбинированного лечения, у которых впоследствии развились регионарные рецидивы в ранее интактных лимфатических узлах (RR, $n=60$) (SPSS 17, Каплан–Мейер, log rank)

Длительность реализации более трех лет субклинических гематогенных метастазов при недостаточном периоде наблюдения может ошибочно привести к выводу о бесперспективности усилий, направленных на увеличение выживаемости больных меланомой кожи IIIa стадии за счет выполнения регионарной ЛАЭ. Вторые части кривых выживаемости отчетливо демонстрируют роль локо-регионарного контроля за счет своевременного удаления регионарных микрометастазов, которые сами являются интенсивным источником метастазирования в период своего субклинического развития. Таким образом, оценить эффективность ЛАЭ у больных IIIa стадии по показателю выживаемости можно только после 4–5 лет наблюдения. Показатели трехлетней скорректированной выживаемости больных в этих двух группах составили $68,5 \pm 10,7$ и $67,8 \pm 6,1\%$, пятилетней — $57,1 \pm 11,6$ и $47,8 \pm 6,7\%$, десятилетней — $50,8 \pm 11,6$ и $24,3 \pm 6,1\%$ соответственно ($p=0,088$). Безметастатическая трехлетняя выживаемость составила $54,2 \pm 10,7$ против $43,3 \pm 6,4\%$, пятилетняя — $54,2 \pm 10,7$ против $33,3 \pm 6,1\%$, десятилетняя — $48,8 \pm 10,9$ против $16,7 \pm 4,8\%$ соответственно ($p=0,024$).

Таким образом, своевременно выполненная лимфаденэктомия должна быть неотъемлемым компонентом локо-регионарного контроля меланомы кожи IIIa стадии, установить которую и позволяет исследование сторожевых лимфатических узлов. Необходимость исследования СЛУ подтверждает и то, что даже тонкие меланомы до $0,75$ – $1,00$ мм не являются гарантией от регионарного метастазирования. Более того, опыт наблюдения за 750 первичными пациентами с меланоцитарными новообразованиями кожи свидетельствует, что не только тонкие меланомы, но и образования, гистологически расцененные как меланоцитарные дисплазии, порой прогрессируют с развитием диссеминированной формы заболевания. При этом первым проявлением, а также дополнительным источником прогрессирования являются регионарные метастазы.

Представленные данные подтверждают целесообразность внедрения в клинику метода исследования сторожевых лимфатических узлов, в связи с чем мы инициировали научно-исследовательскую работу, направленную на изучение непосредственной эффективности технологии и адаптацию ее к условиям отечественной онкологической практики.

Материалы и методы

Исследование сторожевых лимфатических узлов в рамках проспективного исследования выполнено 106 больным клинически локализованной меланомой кожи без признаков гематогенной диссеминации, клинических и УЗИ признаков вовлечения

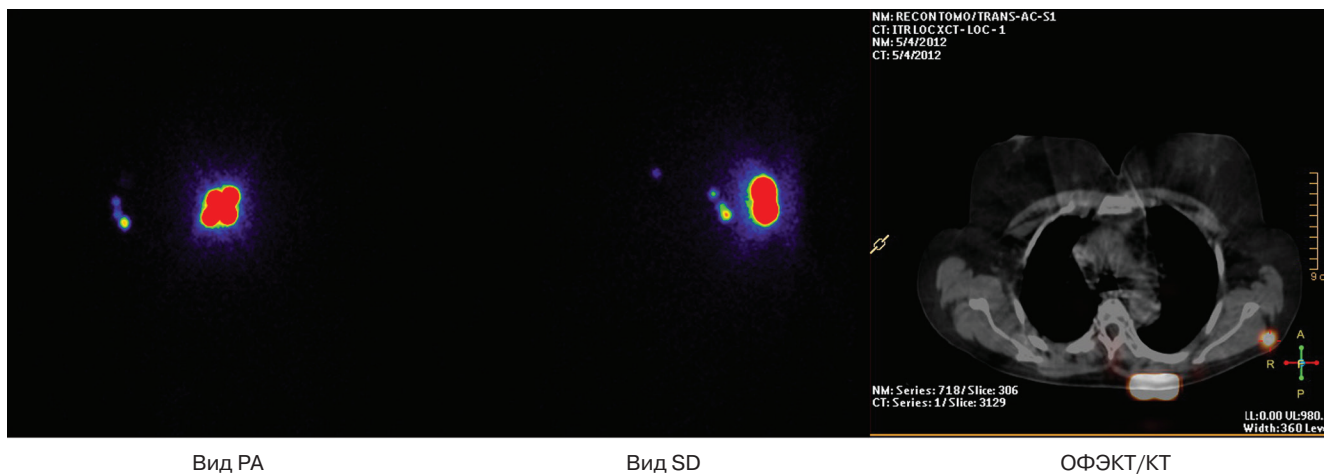


Рис. 3. Атипичное расположение сторожевого лимфатического узла в подкожной жировой клетчатке левой лопаточной области у больной меланомой кожи спины (наблюдение подтверждено морфологически)

регионарных коллекторов. Во всех случаях диагноз меланомы был подтвержден цитологически, а впоследствии — гистологически. С целью картирования сторожевого лимфатического узла применяли радиоизотопный метод, который позволяет провести предоперационную оценку всей картины лимфооттока, визуализировать сторожевой лимфатический узел и выполнить прицельную биопсию СЛУ под контролем ручного гамма-детектора через небольшой (3–4 см) кожный разрез. Пяти больным исследование было выполнено с использованием радиофармпрепарата (РФП) Наноцис (2007 г.), 54 — с фильтрованным на стерильных биологических фильтрах с порами до 100 нм РФП Технефит (2010–2011 гг.) и 47 пациентам — со стандартной формой РФП Технефит (2011–2012 гг.). После перитуморального внутрикожного введения РФП активностью 30–77 МБк (в среднем $48,5 \pm 11,5$ МБк) на расстоянии 2 см от границ опухоли проводили лимфосцинтиграфию на гамма-камере Siemens, e-sam+, позже с помощью ОФЭКТ/КТ, Philips, BrightView XCT. Определяли лимфатический бассейн, в который дренируется лимфа, и сторожевой лимфатический узел в нем (рис. 3). Биопсию СЛУ выполняли на следующий день, одновременно с широким иссечением первичной меланомы кожи под контролем отечественного специализированного ручного гамма-детектора «Радикал» (НТЦ «Амплитуда»).

Выживаемость в ретроспективной части исследования, результаты которого представлены выше, анализировали методом Каплан–Мейера в статистическом пакете SPSS 17 (SPSS: An IBM Company). Критической величиной уровня значимости, определенного по методике «Log Rank», традиционно считали 0,05. Однако, учитывая множество факторов, влияющих на выживаемость больных IIIa стадии, часто не поддающихся оценке, таких как различная биологическая

агрессивность опухолей, соматический статус самих пациентов, локализация опухоли, ее распространенность, число вовлеченных коллекторов и т.п., уровень значимости, равный 0,1, свидетельствующий о 90% воспроизводимости результатов клинического исследования, также считали достоверным. Сравнительный анализ морфологических характеристик меланомы, ассоциированных с метастазами в СЛУ, выполнили с использованием критерия Стьюдента по методике «Определение достоверности различий при альтернативном варьировании» [10]. Это было обусловлено легкостью его практического использования при разложении формулы в электронной таблице «Excel», что позволяло быстро вычислять критерий Т, используя только такие показатели, как число больных в сравниваемых группах и число больных с наличием признака, а также работать с группами, неравнозначными по числу пациентов. Критической величиной уровня значимости в этом случае считали 0,05.

Результаты

Мы не выявили клинически значимых различий при использовании отечественного РФП Технефит и зарубежного РФП Наноцис ни по скорости, ни по интенсивности накопления индикатора в лимфатических узлах, что было подтверждено и возможностью выполнения динамической лимфосцинтиграфии (рис. 4). Не было отмечено ни одной нежелательной реакции на внутрикожное введение Технефита.

У двух из 106 больных оказалось невозможным дифференцировать СЛУ на фоне активности в области первичных опухолей, локализованных на коже шеи, в третьем случае — на коже подключичной области. Еще у трех пациентов биопсия сторожевого лимфатического узла оказалась невозможной в связи с атипичным и труднодоступным

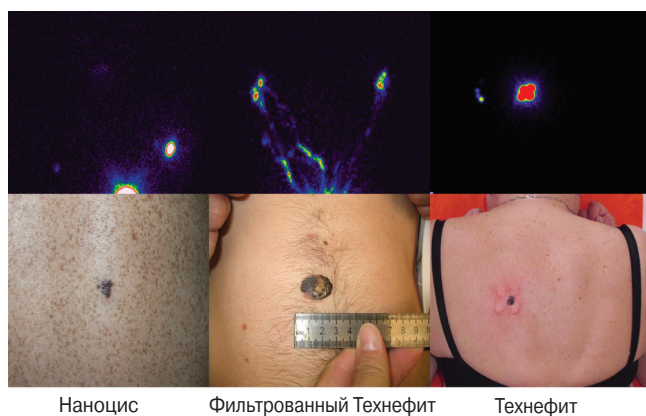


Рис. 4. Визуализация сторожевых лимфатических узлов посредством лимфосцинтиграфии с использованием РФП Наноис (слева), фильтрованный Технефит (в центре), стандартной формы Технефита (справа). На центральном снимке отчетливо определяются сосуды, дренирующие лимфу от меланомы кожи живота в два самостоятельных сторожевых лимфатических узла правой подмышечной области

расположением. У одного из них с меланомой кожи живота справа накопление индикатора, характерное для СЛУ, выявили в проекции ворот печени без признаков накопления в подмышечных и паховых бассейнах. У второго пациента с меланомой кожи левой подключичной области активность, характерную для СЛУ, наблюдали в паравerteбральной области слева, вероятно, в проекции паравerteбральной цепочки лимфатических узлов. В третьем случае при меланоме кожи правой лопаточной области накопление индикатора было выявлено в верхушке правой аксиллярной области (подключичная группа), в которой пять лет назад уже была выполнена лимфаденэктомия по поводу меланомы кожи передней грудной стенки справа. Риски осложнений процедуры в данных случаях были выше, чем диагностический и терапевтический выигрыш. В итоге биопсию СЛУ в полном объеме выполнили 100 больным клинически локализованной меланомой кожи.

В этой группе отток в один лимфатический бассейн наблюдали у 81 больного, в два — у 18, в три лимфатических коллектора — у 1 пациента. При локализации на теле ($n=58$) дренаж лимфы в один коллектор наблюдали у 43 (74,1%) больных, в два — у 14 (24,2%), три бассейна — у 1 (1,7%) пациента. При опухолях кожи конечностей ($n=41$) отток в один лимфатический коллектор был зафиксирован у 37 (90,2%), в два — у 4 (9,8%) больных. Сторожевой лимфатический узел у одного больного меланомой кожи правой щеки, вошедшего в исследование, локализовался в одноименной подчелюстной области. Таким образом, у четверти больных меланомой кожи тела лимфа оттекала в два и более лимфатических бассейна, и даже при локализации меланомы на коже дистальных отделов конечностей ($n=28$) в 14,3% (4) случаев сторожевые лимфатические узлы

располагались в подколенной или кубитальной области.

При гистологическом исследовании СЛУ микрометастазы в них были выявлены у 17 (17,0%) больных.

В 4 (4%) случаях наблюдали регионарные рецидивы в сроки от 5,5 до 11,7 мес ($9,2 \pm 2,4$ мес) в том же лимфатическом коллекторе, в котором ранее был исследован СЛУ, и при этом не было выявлено метастазов. При пересмотре готовых стеклопрепаратов и парафиновых блоков с дополнительным иммуногистохимическим исследованием у двух пациентов ретроспективно были выявлены микрометастазы в сторожевых лимфатических узлах, в двух случаях метастазов в СЛУ так и не было обнаружено. В итоге микрометастазы в СЛУ в исследуемой группе наблюдали у 19 (19%) больных клинически локализованной меланомой кожи. Чувствительность методики в отношении выявления микрометастазов в СЛУ составила 89,5% при 100% специфичности.

При меланоме кожи существует такое явление, как транзиторные метастазы. В связи с этим развитие регионарных рецидивов у больных без метастазов в сторожевом лимфатическом узле на момент лечения наводит на мысль о наличии опухолевых эмболов в лимфатических сосудах между опухолью и регионарными лимфатическими узлами. Эти метастатические эмболы, возможно, достигают других узлов или остаются в лимфатических сосудах после удаления сторожевого узла и манифестируют уже после завершения лечения. Следует отметить, что в одном таком случае опухоль имела толщину 7 мм, IV уровень инвазии с изъязвлением, и регионарные метастазы здесь явление в целом вполне ожидаемое, тогда как у второй больной толщина меланомы составила только 0,6 мм при II уровне инвазии, но также с изъязвлением. Достаточно массивный регионарный рецидив в обоих случаях с поражением как лимфатических узлов, так и мягких тканей в области регионарного бассейна свидетельствует в пользу предположения о транзиторных метастазах как причине регионарных рецидивов при отсутствии подтвержденного поражения СЛУ, а также свидетельствует о неравнозначной биологической агрессивности различных меланом.

В целом же риск субклинического поражения сторожевых лимфатических узлов зависел от тех же морфологических характеристик опухоли, что и риск наличия регионарных метастазов в целом, что было показано нами в более ранней работе. В группе больных без метастазов в СЛУ преобладали опухоли до 2 мм ($p<0,001$) за счет меньшего числа промежуточных и толстых меланом ($p<0,02$ и $p<0,05$ соответственно) (см. таблицу). Те же тенденции отмечались и в отношении уровня инвазии.

Таблица. Морфологические характеристики меланомы кожи, ассоциированные с микрометастазами опухоли в сторожевых лимфатических узлах (критерий Стьюдента)

Группы	Breslow			Clark			Изыязвл.	Лимф. инф.	
	≤2 мм	2–4 мм	>4 мм	≤II	III–IV	V	(+)	(+++) и (++)	(+) и (–)
Без Mts в СЛУ	47/78 60,3%	23/78 29,5%	8/78 10,3%	26/78 33,3%	49/78 62,8%	3/78 3,8%	34/76 44,7%	40/73 54,8%	33/73 45,2%
С Mts в СЛУ	1/18 5,6%	11/18 61,1%	6/18 33,3%	0/18 0,0%	18/18 100%	0/18 0,0%	14/18 77,8%	6/18 33,3%	12/18 66,7%
P	<0,001	<0,02	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01	<0,1	<0,1

Треть пациентов без метастазов имели опухоли I–II уровней инвазии, в то время как все больные с субклиническими метастазами в СЛУ имели меланомы III–IV уровня инвазии ($p < 0,001$). Изъязвление было неблагоприятным фактором в отношении риска субклинического поражения сторожевых узлов ($p < 0,01$). Выраженная ассоциация наблюдалась между метастазированием в СЛУ и степенью выраженности лимфоидной инфильтрации, слабая степень которой или ее отсутствие являлись неблагоприятным в этом отношении фактором ($p < 0,1$), что также было продемонстрировано нами в предыдущих работах [11].

Всем 17 больным с метастазами в СЛУ в сроки от одной до двух недель после биопсии была выполнена отсроченная радикальная лимфаденэктомия. При этом у 7 больных (41,2%) микрометастазы были выявлены также и в других узлах исследуемого бассейна. Учитывая двух больных с субклиническими метастазами в сторожевых узлах, выявленными ретроспективно после лечения регионарного рецидива, частота метастазов в других узлах исследуемого коллектора в случае наличия субклинических микрометастазов в СЛУ составила 47,4% (9/19).

Выводы

Исследование сторожевых лимфатических узлов — высокоинформативный метод раннего выявления субклинических регионарных метастазов меланомы кожи, позволяющий своевременно определить показания к терапевтической лимфаденэктомии и адъювантной терапии. Уверенность в отсутствии субклинических регионарных метастазов дает возможность значительно сократить объем терапевтических мероприятий и сроки лечения у 80% больных клинически локализованной меланомой кожи, сохранить им высокое качество жизни и значительно снизить стоимость лечения.

Исследование сторожевых лимфатических узлов не является самостоятельной терапевтической процедурой, а его эффективность не должна оце-

ниваться по критериям лечебного воздействия. Оценке в этом случае должны подвергаться эффективность своевременно выполненной лимфаденэктомии и проведенной адъювантной терапии, а также качество жизни больных, избежавших как ненужной лимфаденэктомии, так и регионарного рецидива.

Метод может быть выполнен с применением отечественного радиофармпрепарата и ручного гамма-детектора, что значительно снижает его себестоимость и увеличивает доступность в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a «Sentinel Node» in cancer of the parotid. Cancer. 1960, v. 13, p. 77-78.
2. Алиев М.Д. Диагностика и факторы прогноза меланомы кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 1, с. 3-6.
3. Лойт А.А., Гуляев А.В. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации. СПб., ЭЛБИ. 2005, 88 с.
4. Moreira D., de Almeida A., Guimaraes M. et al. Sentinel node identification by scintigraphic methods in cutaneous melanoma. J. Exp. Clin. Cancer. Res. 2005, v. 24, No. 2, p. 181-185.
5. Spanknebel K., Coit D.G., Bieligg S.C. et al. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. Am. J. Surg. Pathol. 2005, v. 29, No. 3, p. 305-317.
6. Георгиев Г.П. Молекулярно-генетические механизмы прогрессии опухолей. Соросовский образовательный журнал. 2000, т. 6, № 11, с. 2-7.
7. Demunter A., Stas M., Degreef H. Analysis of N and K ras mutations in the distinctive tumor progression phases of melanoma. J. Invest. Dermatol. 2001, v. 117, No. 6, p. 1483-1489.
8. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция. М., «Время». 2002, 352 с.
9. Кудрявцев Д.В., Мардынский Ю.С., Кудрявцева Г.Т., Туркин О.И. Клиническое значение метастазов меланомы кожи в лимфатических узлах: результаты 30-летнего исследования комбинированного и комплексного лечения. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009, т. 20, № 1, с. 22-28.

10. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1960, № 4, с. 76-85.
11. Кудрявцев Д.В., Марыдинский Ю.С., Двинских Н.Ю., Кудрявцева Г.Т. Экспрессия Fas-рецептора (Fas) и Fas-лиганда (FasL) клетками первичной меланомы, влияние

на формирование лимфоидной инфильтрации ложа опухоли и на отдаленные результаты лечения. Вопросы онкологии. 2008, т. 54, № 5, с. 582-587.

Статья поступила 21.09.2012 г., принята к печати 10.01.2013 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

CAN SENTINEL LYMPH NODES INVESTIGATION IMPROVE THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH CLINICALLY LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA?

Tsyb A.F., Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Smolyarchuk M.Ya., Gorban N.A., Oleinik N.A., Starodubtsev A.L., Selivanova N.V., Davydov G.A., Malinina L.M.

Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center of the RF Health Ministry», Obninsk

Key words: cutaneous melanoma, sentinel lymph nodes, Technephit

Background. To specify potentialities of a technique for investigating sentinel lymph nodes (SLNs) to increase treatment efficacy for clinically localized cutaneous melanoma.

Methods. The effect of timely regional control of survival was studied in patients who had undergone onestage lymphadenectomy and shown subclinical regional metastases (LAE, n=22) in comparison to patients who had undergone wide local excision of melanoma only and subsequently developed a regional recurrence to former clinically intact lymph nodes (RR, n=60). In the third group, SLNs were investigated in 100 patients with clinically localized cutaneous melanoma. For this purpose, 4 patients were injected with the radiopharmaceutical Nanocis and 96 patients were injected with Technephit. Survival rates were calculated using the KaplanMeier method (SPSS 17).

Results. Longterm survival rates were considerably higher in the LAE group than in the RR group. The threeyear survival rates were $68,5 \pm 10,7\%$ and $67,8 \pm 6,1\%$, the fiveyear survival rates were $57,1 \pm 11,6\%$ and $47,8 \pm 6,7\%$, the tenyear survival rates were $50,8 \pm 11,6\%$ and $24,3 \pm 6,1\%$, respectively ($p=0,088$). SLN biopsy revealed regional micrometastases in 17 (17,0%) patients.

In 47,4% of cases, metastases occurred in other lymph nodes of the examined lymphatic basin.

Conclusions. SLN investigation cannot be an independent therapeutic procedure. However, it enables an option to determine timely indications for regional lymphadenectomy which improves survival rates in patients with stage IIIa cutaneous melanoma when it is timely carried out.