

Регионарная лимфаденэктомия в лечении больных меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах

О.Э. Абрамова¹, Д.В. Кудрявцев², А.А. Курильчик¹, С.А. Иванов¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Ольга Эдуардовна Абрамова OEABramova@yandex.ru

Регионарные рецидивы являются одним из наиболее частых первых проявлений прогрессирования клинически локализованной меланомы кожи. Их причиной служат субклинические метастазы в лимфатические узлы. Биопсия сторожевых лимфатических узлов — наиболее эффективный метод выявления скрытых регионарных метастазов. Она позволяет своевременно расширить объем хирургического лечения до лимфаденэктомии пораженного лимфатического коллектора и провести адъювантную терапию наиболее эффективными лекарственными препаратами. Это, в свою очередь, способствует значительному улучшению регионарного и системного контроля над заболеванием и в целом отдаленных результатов лечения.

Данные, полученные в ряде рандомизированных исследований, посвященных определению эффективности лимфаденэктомии у пациентов с метастазом в сторожевом лимфатическом узле, показали, что данная процедура действительно значимо улучшает регионарный контроль заболевания, но не влияет на отдаленные результаты лечения. В то же время в ряде работ показано, что возложение ответственности за регионарный контроль на адъювантную терапию не оправдывает ожиданий. Таким образом, наиболее эффективным методом регионарного контроля над меланомой кожи остается хирургия. Из вышесказанного следует, что необходимы критерии выделения группы больных с высоким риском поражения несторожевых лимфатических узлов, которым лимфаденэктомия необходима для обеспечения регионарного контроля заболевания и обеспечения наилучших условий для проведения адъювантной системной терапии. Для этого нужно выявить предикторы множественного поражения регионарных лимфатических узлов, которые могли бы обосновать показания к радикальной лимфаденэктомии. Исследования в этом направлении ведутся, но их результаты неоднозначны и порой противоречивы.

Цель работы — оценить эффективность биопсии сторожевых лимфатических узлов и радикальной лимфаденэктомии у больных меланомой кожи с субклиническим поражением сторожевого лимфатического узла.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевой лимфатический узел, микрометастаз, биопсия сторожевого лимфатического узла, лимфаденэктомия

Для цитирования: Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А., Иванов С.А. Регионарная лимфаденэктомия в лечении больных меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):28–37. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-28-37

REGIONAL LYMPHADENECTOMY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA SKIN WITH METASTASES IN THE SENTINEL LYMPH NODES

O.E. Abramova¹, D.V. Kudryavtsev², A.A. Kurilchik¹, S.A. Ivanov¹

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Department of Healthcare; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

Contacts: Olga Eduardovna Abramova OEABramova@yandex.ru

Regional recurrences are one of the most common first manifestations of progression of clinically localized cutaneous melanoma. They are caused by subclinical metastases in the lymph nodes. Biopsy of the sentinel lymph nodes is the most effective method of detection of hidden regional metastases. It allows to appropriately increase the volume of surgical treatment prior to dissection of the affected lymph collector and perform adjuvant therapy with the most effective

drugs. This, in its turn, allows for significant improvement of regional and systemic control of the disease and long-term treatment outcomes.

Data obtained in several randomized trials on the effectiveness of lymph node dissection in patients with sentinel lymph node metastasis showed that this procedure significantly improves regional control of the disease but does not affect long-term treatment outcomes. Additionally, some studies showed that assignment of responsibility for regional control to adjuvant therapy does not meet the expectations. Therefore, the most effective method of regional control of cutaneous melanoma is surgery. All of these studies show that it is necessary to develop criteria for identification of patients with high risk of metastases in the non-sentinel lymph nodes who require lymph node dissection for regional disease control and creation of the best conditions for adjuvant systemic therapy. This requires identification of predictors of multiple involvement of regional lymph nodes justifying indications for radical lymph node dissection. Studies in this area are being performed but their results are ambiguous and sometimes contradictory.

Aim. To evaluate the effectiveness of lymph node biopsy and radical lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma and subclinical involvement of the sentinel lymph node.

Keywords: melanoma skin, sentinel lymph node, micrometastasis, sentinel lymph node biopsy, lymphadenectomy

For citation: Abramova O.E., Kudryavtsev D.V., Kurilchik A.A., Ivanov S.A. Is there a place for regional lymphadenectomy with a positive sentinel lymph node in the era of modern adjuvant therapy in cutaneous melanoma? Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2023;15(1):28–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-28-37

Введение

Меланома кожи — одна из самых агрессивных опухолей, обладающая высоким метастатическим потенциалом [1]. Важно отметить, что, в отличие от других нозологий, варианты лечения метастатической меланомы крайне ограничены, поскольку данная опухоль и ее метастазы отличаются большой резистентностью к консервативным методам лечения [2–4].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость меланомой кожи за последние 50 лет возросла в 7 раз. В 2020 г. зарегистрированы 324 635 вновь выявленных случаев данной патологии в мире, 12 231 из которых — на территории РФ [5]. Прирост заболеваемости меланомой кожи в России за период с 2009 по 2019 г. составил 31,15 % [6]. Среди всех злокачественных опухолей в мире эта патология занимает 2-е место по абсолютному приросту заболеваемости, уступая лишь раку легкого. По прогнозу ВОЗ к 2025 г. в мире заболеваемость меланомой кожи увеличится на 25 %. Несмотря на внедрение в практику новых системных методов терапии, смертность населения от данной патологии также растет. Например, в 2019 г. этот показатель составил 2,45 случая на 100 тыс., а его прирост по сравнению с аналогичным показателем 2009 г. — 6,53 % [6].

Несмотря на то, что в разных странах доля больных меланомой кожи клинически локализованной стадии в среднем составляет около 80 %, процентное соотношение пациентов с заболеванием I и II стадий среди них значимо различается. В нашей стране в 41,9 % случаев данная патология преимущественно диагностируется на II стадии [6], тогда как, например, в Германии — не более чем в 19 % [7], а в Испании — в 9,6 %. Таким образом, большинству пациентов с первичной меланомой кожи необходима биопсия сторожевых

лимфатических узлов (БСЛУ), поскольку у них есть значимый риск их субклинического поражения.

Развитие методов регионарного контроля над заболеванием

В эру до биопсии сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) и профилактической лимфаденэктомии (ЛАЭ) после хирургического иссечения первичной меланомы регионарные рецидивы были наиболее частым проявлением рецидива заболевания (50–80 % случаев прогрессирования болезни) [8–11]. В свою очередь, прогноз у таких пациентов катастрофически ухудшался [12, 13].

Таким образом, сформировалось представление, что истинное состояние регионарного лимфатического коллектора у больных клинически локализованной меланомой кожи является значимым прогностическим фактором [14, 15], ведь регионарные метастазы служат прямым свидетельством приобретения опухолевыми клетками способности к метастазированию, в том числе с большой вероятностью к гематогенному [16].

В попытке решения проблемы регионарных рецидивов после лечения первичной меланомы кожи с 70-х и до начала 90-х годов XX в. всем пациентам при заболевании клинически локализованной стадии выполняли профилактическую ЛАЭ предполагаемого регионарного лимфоколлектора. В результате рутинного применения такого объема лечения у 22–39 % больных с клинически интактными лимфатическими узлами (ЛУ) диагностировали скрытые метастазы в них [17–20]. Однако, несмотря на значимо лучший регионарный контроль, ожидаемого улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) у пациентов с меланомой кожи в большинстве исследований достигнуто не было [21, 22]. При этом в результате рутинного применения

ЛАЭ отмечено увеличение частоты ятрогенных осложнений, таких как лимфогенные отеки конечностей и хронический болевой синдром [23].

Одной из вероятных причин отсутствия эффективности расширения хирургического пособия было то, что выбор лимфоколлектора для ЛАЭ осуществляли на основании опыта хирурга. Однако, как показали последующие исследования по лимфосцинтиграфии (ЛСГ), зачастую такие решения были неверны. Согласно полученным результатам при локализации меланомы в области туловища выбор регионарного бассейна для лимфодиссекции, основанный на опыте хирурга, ошибочен более чем в 50 % случаев [24], не говоря уже о том, что не учитывалась возможность многонаправленного оттока лимфы, что наблюдается у 30–48 % больных. Также тогда не подозревали о наличии ЛУ с атипичным расположением или атипичным направлением лимфооттока [25]. Эти данные ставят под сомнение результаты многочисленных исследований, направленных на оценку влияния профилактической ЛАЭ на отдаленные результаты лечения, если выбор лимфоколлектора не осуществлялся на основании ЛСГ [23, 26–28].

Несмотря на отсутствие ожидаемого улучшения отдаленных результатов лечения, по итогам исследований применения профилактической ЛАЭ были получены важные практические данные и теоретические знания о процессах лимфогенного метастазирования, в частности, о наличии такого фактора, как субклиническое поражение ЛУ, а также о частоте встречаемости этого явления в зависимости от характеристик первичной опухоли. Полученные сведения показали необходимость дальнейших научных изысканий и стали базой для них, что привело к формированию концепции, а в дальнейшем — и к развитию метода БСЛУ [29, 30, 31].

Биопсия СЛУ позволяет визуализировать путь оттока лимфы от участка кожи, на котором расположена опухоль, до ЛУ 1-го порядка, через который проходит наибольший объем оттекающей от места расположения опухоли лимфы, вследствие чего наблюдается высокий риск метастатического поражения этого узла. Термин «сторожевой лимфатический узел» был введен практически на заре становления этого метода. Еще в 1960 г. E.A. Gould и соавт. показали, что при опухолях слюнной железы без поражения ЛУ в области слияния лицевых вен не бывает метастазов в другие ЛУ. Именно этот узел они и называли “sentinel” (пер. с англ. «страж») [32]. Позже, в 1974 г., R.M. Cabanas и соавт. на основании данных лимфореентгенографии и лимфореентгеноскопии обнаружили первый ЛУ (“lymph node center”) на пути лимфооттока у пациентов с опухолью полового члена. Если данный ЛУ не был поражен, то не наблюдалось метастазов и в других регионарных ЛУ при этой локализации опухоли [32]. В 1977 г. E. Holmes успешно применил предоперационную ЛСГ

с целью детальной визуализации регионарного русла у 32 пациентов с меланомой кожи [33]. Позднее D.L. Morton и соавт. для маркировки СЛУ предложили прокрашивать лимфатические сосуды и ЛУ с помощью изосульфанового синего путем его перитуморального введения непосредственно перед операцией [30]. И, наконец, J.C. Alex и D.N. Krag пришли к идее совместного применения предоперационной ЛСГ и интраоперационной навигации ручным гамма-детектором с целью биопсии СЛУ [34]. В таком виде методика с периодическими технологическими усовершенствованиями применяется по настоящее время.

Применение БСЛУ позволяет выявить скрытые метастазы в регионарных ЛУ до момента их клинической манифестации. По нашим данным, а также по результатам отечественных и зарубежных исследований, частота скрытых регионарных метастазов у пациентов с первичной клинически локализованной меланомой кожи составляет 14–23 % [35–38].

Одной из важных работ, продемонстрировавших значимость проведения БСЛУ для достижения регионарного контроля при меланоме кожи, стало проспективное рандомизированное исследование MLST I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I). В него вошел 1661 больной с первичной меланомой. Рандомизирование на группы было случайным. Пациентам 1-й группы выполняли широкое иссечение меланомы с последующим наблюдением за регионарным ЛУ, а при рецидиве — регионарную ЛАЭ. Больным 2-й группы проводили БСЛУ наряду с широким иссечением меланомы и при выявлении их метастатического поражения осуществляли радикальную ЛАЭ (рЛАЭ) пораженного лимфоколлектора. У пациентов с промежуточными меланомами показатель 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составил $71,3 \pm 1,8$ % в группе БСЛУ, а в группе наблюдения — $64,7 \pm 2,3$ % (отношение риска (ОР) рецидива или метастазирования 0,76; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,94; $p = 0,01$). У больных толстыми меланомами данные показатели составили $50,7 \pm 4,0$ и $40,5 \pm 4,7$ % соответственно (ОР рецидива или метастазирования 0,70; 95 % ДИ 0,50–0,96; $p = 0,03$). Таким образом, 10-летнее наблюдение показало, что проведение БСЛУ значимо повышает показатели БРВ. Кроме того, в группе БСЛУ значимо лучше по сравнению с группой наблюдения были и показатели специфической выживаемости: $62,1 \pm 4,8$ % против $41,5 \pm 5,6$ % (коэффициент риска смерти от меланомы 0,56; 95 % ДИ 0,37–0,84; $p = 0,006$) [15].

Появление метода, позволяющего выявлять скрытое поражение регионарных лимфоколлекторов, предоставило возможность морфологически обоснованно разделить пациентов с меланомой кожи локализованных стадий и больных с регионарными метастазами в ЛУ, т. е. с заболеванием III стадии. Последняя группа имеет значимо худший прогноз в связи с более высокой

вероятностью развития регионарных и отдаленных метастазов [19, 31, 39–41]. Диагностирование меланомы кожи III стадии по данным БСЛУ позволяет своевременно, за годы до возникновения потенциального регионарного рецидива, расширить объем хирургического лечения до рЛАЭ и назначить наиболее эффективную адъювантную терапию. Эти действия потенциально способны обеспечить лучшие ожидаемые отдаленные результаты лечения, что в целом и продемонстрировало исследование MSLT I, но только по показателям БРВ [19, 42].

С целью определения влияния рЛАЭ при положительном СЛУ на результаты лечения/показатели выживаемости у больных меланомой кожи было инициировано еще более крупное проспективное рандомизированное исследование — MLST II (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II). В него включен 3531 пациент в возрасте от 18 до 75 лет с диагностированным субклиническим метастатическим поражением СЛУ. Рандомизацию прошли 1939 больных. Пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли больные, которым проводили рЛАЭ пораженного лимфоколлектора и динамическое наблюдение, во 2-ю группу — больные, за которыми только динамически наблюдали [32]. Показатель 3-летней специфической выживаемости в обеих группах был сравним и составил $86 \pm 1,3$ и $86 \pm 1,2$ % соответственно ($p = 0,42$) при медиане наблюдения 43 мес, несмотря на то, что в группе рЛАЭ частота регионарных рецидивов была значимо ниже и составила только 6 % против 23 % в группе наблюдения, а 3-летний показатель выживаемости без регионарного рецидива — $92,0 \pm 1,0$ против $77,0 \pm 1,5$ % соответственно [43]. В результате были сделаны следующие выводы: выполнение ЛАЭ пациентам с положительным СЛУ обеспечивает значимо лучший регионарный контроль, но при этом не оказывает влияния на меланом-специфическую выживаемость.

Таким образом, по результатам этих 2 исследований может сложиться впечатление, что БСЛУ не имеет клинической ценности как элемент хирургического лечения меланомы кожи. Однако при небольшом смещении акцентов в интерпретации данных этих работ мы можем сделать несколько иные выводы. Биопсия СЛУ с последующей рЛАЭ у больных меланомой кожи с положительным СЛУ как стратегия регионарного контроля с высоким уровнем эффективности решает основную задачу этих методов — обеспечивает гарантированный регионарный контроль над заболеванием, что создает благоприятные условия для последующей адъювантной системной терапии. Данная терапия проводится в связи с тем, что большая часть пациентов с патоморфологически подтвержденной по результатам БСЛУ меланомой кожи III стадии имеет болезнь в скрытой IV стадии. В свою очередь, адъювантное лекарственное лечение должно влиять на показатели меланом-

специфической выживаемости, воздействуя на системную составляющую онкологического процесса. Следовательно, перекладывание ответственности за низкую эффективность средств системного контроля над заболеванием на высокоэффективные методы регионарного контроля, которыми являются БСЛУ и последующая рЛАЭ, по определению неспособные воздействовать на системную составляющую онкологического процесса, представляется необоснованным.

Концепцию, аналогичную концепции MSLT II, имело исследование DeCOG-SLT, в которое были включены 473 больных в возрасте от 18 до 75 лет с опухолью толщиной ≥ 1 мм по Breslow и наличием микрометастаза в СЛУ. Также в него вошли 22 пациента с опухолью толщиной < 1 мм и микрометастазом в СЛУ. Медиана времени наблюдения составила 72 мес. При анализе 5-летней общей (отношение риска (ОР) 0,99; 90 % ДИ 0,74–1,31; $p = 0,93$) и безрецидивной (ОР 1,01; 90 % ДИ 0,8–1,28; $p = 0,94$) выживаемости, так же как и в MLST II, не было продемонстрировано значимого влияния завершающей ЛАЭ на показатели ОВ. При этом отмечена более низкая эффективность рЛАЭ в отношении обеспечения регионарного контроля над заболеванием. Развитие регионарных рецидивов наблюдалось у 10,8 % пациентов группы рЛАЭ и 16,3 % пациентов группы наблюдения ($p = 0,11$) [44]. Следует отметить, что последние показатели сильно отличаются от результатов других приводимых здесь исследований, что, возможно, говорит о методических проблемах в исследовании DeCOG-SLT.

Наряду с флагманскими исследованиями в этом направлении необходимо отметить результаты других крупных, хотя и ретроспективных исследований, что ни в коем случае не умаляет их научной ценности. Данные одного из них сообщены Z.M. Vamboat и соавт. (2019). В него были включены 495 больных меланомой с метастазами в СЛУ. Часть пациентов находилась под наблюдением, остальным выполнена полная лимфодиссекция. В этом исследовании, как и в MSLT II, продемонстрирован лучший регионарный контроль в группе лимфодиссекции по сравнению с группой наблюдения: частота рецидивов составила 6 и 15 % соответственно ($p = 0,002$). Также значимо лучше была и БРВ: 34,5 мес против 20,9 мес ($p = 0,02$), что неоспоримо свидетельствует о значительном вкладе совместного применения БСЛУ и последующей ЛАЭ в регионарный контроль у больных меланомой кожи с положительным СЛУ [45].

В другом, еще более крупном исследовании, результаты которого сообщены N.D. Klemen и соавт. (2019), сравнивалось применение у пациентов с положительным СЛУ полной лимфодиссекции ($n = 831$) и БСЛУ без рЛАЭ ($n = 122$). Метастазы в ЛУ выявлены в материале ЛАЭ у 17 % больных. Отмечается, что эти пациенты имели значимо худший прогноз по сравне-

нию с пациентами, у которых был поражен только 1 СЛУ, что неудивительно и показано в более ранних исследованиях [46]. Так же как и в предыдущей работе, в группе без ЛАЭ у 18 % больных развились регионарные рецидивы заболевания. В исследовании не выявлено различий в выживаемости в группах ЛАЭ и без нее, а также в группах положительной ЛАЭ и регионарных рецидивов. Таким образом, было показано, что не всем пациентам с положительным СЛУ необходимо расширять хирургическое пособие. Нужно выявить предикторы поражения несторожевых ЛУ (НСЛУ), на основании чего можно выделить группу больных, для которых ЛАЭ будет носить лечебный характер.

Как и в рассмотренных выше исследованиях (MLST II, DeCOG-SLT), здесь мы видим, что сочетание БСЛУ и ЛАЭ при положительном СЛУ обеспечивает значимо лучший регионарный контроль над заболеванием, предоставляя наиболее благоприятные условия для проведения последующей адъювантной системной терапии. Отсутствие различий в выживаемости в исследуемых группах свидетельствует о том, что метастазы в ЛУ, даже субклинические, являются самым значимым прогностическим фактором в отношении развития отдаленных метастазов и прогноза заболевания в целом, нивелируя все остальные прогностические факторы. Это можно продемонстрировать на примере наших исследований, выполненных в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии». Так, например, риск развития транзитных метастазов меланомы кожи был одинаковым в группах субклинического поражения СЛУ, клинически определяемых регионарных метастазов и в группе регионарных рецидивов, по поводу которых проводили рЛАЭ, и составил 20–21 % против 5 % в группах без поражения регионарных ЛУ [47].

Следует отметить, что неблагоприятный прогноз при множественном поражении ЛУ — давно известный факт. Так, по данным, полученным ранее в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», в группе больных меланомой кожи, которым выполнялась профилактическая или рЛАЭ в связи с клиническим поражением регионарных ЛУ, 10-летняя специфическая выживаемость пациентов с субклиническими метастазами (находка при исследовании материала профилактической ЛАЭ) составила 37,0 %, с клинически определяемым поражением — 24,4 % (что сравнимо с группой регионарных рецидивов: 24,1 % против 74,2 % при отсутствии поражения регионарных ЛУ). Значимое влияние на прогноз оказывало число пораженных ЛУ. Так, при поражении 1 ЛУ показатель специфической 10-летней

выживаемости составил 43,2 %, в то время как при поражении 2 и более ЛУ — только 14,7 % [46].

Неблагоприятный прогноз у больных меланомой кожи с метастазами в НСЛУ продемонстрирован еще в одном крупном исследовании, в котором 3989 пациентам с клинически локализованной опухолью было проведено широкое иссечение опухоли с БСЛУ. Всего у 329 (8,2 %) больных был верифицирован микрометастаз в СЛУ. У 79 (24 %) пациентов наряду с поражением СЛУ после рЛАЭ выявлено поражение и НСЛУ, которое было ассоциировано с ухудшением показателей выживаемости. Так, 5-летняя БРВ оказалась выше в группе метастаза только в СЛУ ($p < 0,001$). Медиана ОВ составила 178 мес в группе с солитарным поражением СЛУ и 42,2 мес — в группе положительного НСЛУ, а общая 5-летняя выживаемость — 72,3 и 46,4 % соответственно ($p < 0,001$) [48].

Интересные результаты получены в ретроспективном исследовании M.R. Woeste и соавт., в котором проанализированы результаты лечения 2305 пациентов с меланомой кожи стадии IIIA за период с 2010 по 2016 г. Было показано, что количество ЛУ с субклиническими метастазами не влияет на показатель ОВ в группе без последующей ЛАЭ ($p = 0,59$). И, напротив, у пациентов, которым была проведена ЛАЭ в связи с наличием положительного СЛУ, показатель ОВ оказался выше у больных с поражением только СЛУ ($p = 0,0009$) [38].

В метаанализе Falk Delgados, включавшем 4 рандомизированных контролируемых исследования, также выполнено сравнение характера течения заболевания у больных меланомой кожи с положительным СЛУ в случае проведения рЛАЭ и в случае наблюдения и последующей ЛАЭ при рецидиве заболевания [49]. Выявлено, что меланом-специфическая выживаемость была выше в группе с последующей рЛАЭ по сравнению с группой с ЛАЭ, проводимой по поводу регионарного рецидива заболевания (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,35–0,74; $p = 0,0004$). Согласно представленным данным имеются значимые противоречия в оценке роли выполнения рЛАЭ при положительном СЛУ у больных меланомой кожи. Примерно у 18–24 % пациентов с метастазами в СЛУ наблюдается поражение и НСЛУ; выполнение рЛАЭ в таком случае обеспечивает значимо лучшие показатели регионарного контроля над заболеванием. Однако данные зарубежной литературы о влиянии этого фактора на отдаленные результаты терапии противоречивы. Так, несмотря на наличие определенных противоречий по результатам MLST II, в клинических рекомендациях по лечению пациентов с метастазами в СЛУ в настоящее время говорится о возможности отказа от проведения ЛАЭ; при этом главная роль в системном и регионарном контроле над заболеванием отводится адъювантной системной терапии.

Роль адъювантной терапии меланомы

Вследствие крайне неблагоприятного прогноза у больных меланомой кожи III стадии из-за высокого риска развития отдаленных метастазов адъювантной терапии данного контингента пациентов всегда уделялось значительное внимание. Применялись различные препараты цитостатической терапии и иммунотерапии, однако ни одна из ранее предложенных схем не улучшила показатели специфической выживаемости. Обнадёживающие результаты исследования E 1684, посвященного высокодозной терапии интерфероном $\alpha 2b$ [50], на основании которых Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование высокодозной интерферонотерапии в адъювантном лечении меланомы [51], впоследствии не были подтверждены ни проверочным исследованием E1690, ни крупным рандомизированным исследованием North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), ни метаанализами рандомизированных исследований по интерферонотерапии [52–54]. В настоящее время всем пациентам с резектабельной меланомой кожи III стадии рекомендованы адъювантное системное лечение препаратами иммунотерапии «контрольных точек» (ингибиторы белка программируемой клеточной гибели 1, iPD-1) и комбинация таргетных препаратов – ингибиторов BRAF (iBRAF) и MEK (iMEK) [55–57].

Так, в исследовании Checkmate-238 участвовали пациенты с меланомой кожи IIIB/C стадии, которым выполнено радикальное хирургическое лечение, а также пациенты с резектабельным солитарным отдаленным метастазом меланомы (IV стадия заболевания). Больным исследуемой группы проводили адъювантную терапию ниволумабом, контрольной группы – адъювантную терапию ипилимумабом, который в свое время показал свое преимущество над высокодозной интерферонотерапией. Показатели 4-летней БРВ в группе ниволумаба составили 51,7 %, в группе ипилимумаба – 41,2 % ($p = 0,0003$); медиана БРВ – 52,4 мес (95 % ДИ 42,5 – нет данных) и 24,1 мес соответственно (95 % ДИ 16,6–35,1; $p = 0,0003$). При этом 4-летняя ОВ в группе ниволумаба оказалась равной 77,9 % (95 % ДИ 73,7–81,5), а в группе ипилимумаба – 76,6 % (72,2–80,3 %) (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,66–1,14; $p = 0,31$). Прогрессирование заболевания было отмечено у 27 % пациентов, получавших ниволумаб, и у 22 % пациентов, принимавших ипилимумаб [58].

Плацебо-контролируемое исследование Keynote-054 было посвящено оценке эффективности применения другого iPD-1 – пембролизумаба, применявшегося в адъювантном режиме после радикального хирургического лечения пациентов с меланомой кожи стадии IIC–IIIA. В исследование включены 1019 больных, которых разделили на 2 равные группы: исследуемую

(пембролизумаба) и контрольную (плацебо). В исследуемой группе пембролизумаб вводили внутривенно в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. Аналогичный режим введения плацебо был и в контрольной группе. Лечение проводили до 18 введений, развития прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана наблюдения составила 42,3 мес. Безрецидивная выживаемость в группе пембролизумаба оказалась равной 59,8 %, в группе плацебо – 41,4 % ($p < 0,001$), выживаемость без отдаленного метастазирования – 65,3 % (95 % ДИ 60,9–69,5 %) и 49,4 % (95 % ДИ 44,8–53,8%) соответственно. Прогрессирование заболевания на фоне лечения зарегистрировано у 21 % пациентов исследуемой группы и у 35 % пациентов контрольной группы [59]. В данном исследовании эффективность адъювантной терапии iPD-1 кажется более высокой за счет применения в группе контроля плацебо, а не препарата иммунотерапии контрольных точек 1-го поколения (iCTLA4), как было в случае с ниволумабом.

В свою очередь, в исследовании COMBI-AD изучена эффективность применяемой в адъювантном режиме комбинации таргетных препаратов дабрафениба и траметиниба. В него были включены 870 пациентов с меланомой III стадии с мутацией $BRAF^{V600}$ после радикального хирургического лечения, из которых 438 в течение 12 мес в качестве адъювантной терапии получали эти лекарственные средства, 432 вошли в контрольную группу и принимали плацебо. Неоожиданностью стала продолжительность эффекта комбинации дабрафениба и траметиниба: она была выше, чем в случае метастатической меланомы. На фоне терапии прогрессирование отмечено у 5 % пациентов исследуемой группы и у 41 % группы плацебо. Спустя 5 лет наблюдения БРВ в группе таргетной терапии составила 52 % (95 % ДИ 48–58), в группе плацебо – 36 % (95 % ДИ 35–41) [60]. Доля пациентов, которые были живы без отдаленных метастазов, после комбинированного лечения составила 65 % (95 % ДИ 61–71), в контрольной группе – 54 % (95 % ДИ 49–60).

Таким образом, применение в адъювантном режиме iPD-1 и iBRAF в комбинации с iMEK при местнораспространенной меланоме кожи позволило значимо увеличить эффективность лечения и выйти на новый уровень оказания медицинской помощи данному контингенту пациентов.

Однако не стоит забывать, что только до 40 % больных с метастатической меланомой могут ответить на лечение iPD-1 и чуть более 50 % будут иметь длительный ответ на комбинированную таргетную терапию iBRAF + iMEK [61]. Кроме того, у данных видов терапии есть существенный недостаток – ее высокая стоимость. Поэтому их применение должно осуществляться в оптимальных условиях, обеспечивающих наибольшую эффективность, которая в значительной степени определяется как опухолевой нагрузкой, так

и состоянием макроорганизма, его способностью быть резистентным к побочным эффектам проводимой системной терапии. Благоприятные условия относительно терапевтической тактики включают надежный локорегионарный контроль над заболеванием, зависящий от адекватного объема хирургического этапа лечения, основной задачей которого является максимально возможная циторедукция, в том числе выполнение рЛАЭ у больных меланомой кожи с метастазами в СЛУ, имеющих высокий риск скрытого поражения НСЛУ. Как было показано выше, для пациентов с метастазами в НСЛУ, т. е. имеющих множественное поражение ЛУ, характерен более неблагоприятный прогноз, что обусловлено высоким риском наличия скрытого метастатического процесса. Именно это, а не риск развития регионарных метастазов, является основной причиной назначения длительного и дорогостоящего адъювантного лекарственного лечения.

По результатам MLST II было инициировано исследование, посвященное оценке эффективности лечения пациентов с микрометастазом в СЛУ без последующей ЛАЭ. В него вошли 177 больных, у которых по данным БСЛУ подтверждено его метастатическое поражение; из них 66 (37 %) больных получали адъювантную терапию (iPD-1/iBRAF + iMEK/ипилимумаб) (1-я группа), а 111 — находились под динамическим наблюдением (2-я группа). Медиана наблюдения составила 24 мес, средняя продолжительность адъювантного лечения — 11,5 мес. Частота регионарных рецидивов в группе адъювантной терапии была равна 9 % (6/66), в группе динамического наблюдения — 6 % (7/111) ($p = 0,45$). В итоге частота рецидивов в регионарном лимфоколлекторе в исследуемых группах оказалась сопоставима, что показало неэффективность данной адъювантной системной терапии в отношении регионарного контроля над заболеванием [62]. Следовательно, хирургический метод, в частности рЛАЭ, был и остается наиболее надежным и актуальным сред-

ством обеспечения регионарного контроля у больных меланомой кожи III стадии.

Заключение

Таким образом, по вопросу, выполнять ли рЛАЭ у больных меланомой кожи с метастазами в СЛУ, есть несколько противоречивых выводов. Первое: у каждого 5-го пациента есть метастазы в НСЛУ, которые в случае отказа от рЛАЭ манифестируют регионарным рецидивом заболевания. Соответственно, у 80 % больных этих метастазов нет, и выполнение рЛАЭ избыточно и даже вредно. Второе: выполнение рЛАЭ после положительной БСЛУ обеспечивает значимо лучший регионарный контроль и лучшие условия для проведения адъювантной терапии. Третье: рЛАЭ не влияет на показатели специфической выживаемости, по данным одних авторов, и влияет, по данным других исследователей. Четвертое: выполнение ЛАЭ часто приводит к осложнениям, таким как лимфогенные отеки и хронический болевой синдром, а также к функциональному ограничению конечности. Пятое: даже современная системная терапия имеет недостаточную эффективность как средство регионарного контроля над меланомой кожи.

Разрешить эти противоречия, по мнению ряда зарубежных исследователей, мнение которых мы полностью разделяем, можно только путем выявления предикторов множественного поражения ЛУ у больных меланомой кожи с метастазами в СЛУ. Это позволит выделить когорту пациентов, которым действительно необходимо выполнение рЛАЭ, и определить показания к ней. Исследования в этом направлении уже проводились ранее и проводятся в настоящее время. Однако их результаты довольно противоречивы, а спектр изучаемых предикторов разносторонен, в связи с чем проанализировать и обобщить их в рамках представленного обзора не представляется возможным. Однако ясно, что окончательных результатов в этом направлении еще нет, что подчеркивает актуальность дальнейших изысканий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lawrenz B., Jauckus J., Kupka M.S. et al. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. Arch Gynecol Obstet 2010;283(3):651–6. DOI: 10.1007/s00404-010-1772-y
2. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Гладков Е.В. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF*V600. Качественная клиническая практика 2018;2:13–28. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041
Belousov D.Yu., Cheberda A.E., Afanasyeva E.V., Gladkov O.A. Clinico-economic analysis of PD-1 inhibitors and combinations of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma with a *BRAF*V600 gene mutation. Good clinical practice = Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2018;2:13–28. (In Russ.) DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041
3. Жуковец А.Г. Современные принципы и перспективы лечения меланомы кожи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2015;9(4):69–76.
Zhukovets A.G. Current concepts and prospects for skin melanoma management. Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2015;9(4):69–76. (In Russ.).
4. Корман Д.Б. Эволюция лекарственной терапии меланомы. Вопросы онкологии 2017;63(3):358–67. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-3-358-367

- Korman D.B. Evolution of drug therapy for melanoma. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(3):358–67. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-3-358–67
5. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of deaths in 2020, World, both sexes, all ages. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
 6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.).
 7. Malignant melanoma of the skin. Zentrum Für Krebsregisterdaten. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Melanoma/melanoma_node.html.
 8. Reintgen D., Cruse C.W., Wells K. et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220(6):759–67. DOI: 10.1097/0000658-199412000-00009
 9. Leiter U., Buettner P.G., Eigentler T.K. et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German central malignant melanoma registry. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:37–45. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.772
 10. Meyers M.O., Yeh J.J., Frank J. et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):941–7. DOI: 10.1245/s10434-008-0238-y
 11. Tas F., Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors. *Melanoma Res* 2017;27(2):134–9. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000332
 12. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В. и др. Пигментные невусы и новообразования кожи. М.: Медицина, 1976. 177 с. Trapeznikov N.N., Raben A.S., Yavorsky V.V. et al. Pigmented nevi and skin neoplasms. Moscow: Medicine, 1976. 177 p.
 13. Karakousis C.P., Seddiq M.K., Moore R. Prognostic value of lymph node dissection in malignant melanoma. *Arch Surg* 1980;115(6):719–22. DOI: 10.1001/archsurg.1980.01380060021006
 14. Ulmer A., Dietz K., Hodak I. et al. Quantitative measurement of melanoma spread in sentinel lymph nodes and survival. *PLoS Med* 2014;11(2):e1001604. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001604
 15. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460
 16. Eiriksson L.R., Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG* 2012;119(2):129–33. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03134.x
 17. Ariel I.M. Malignant melanoma of the trunk: a retrospective review of 1128 patients. *Cancer* 1982;49(6):1070–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19820315)49:6<1070::aid-cnrcr2820490603>3.0.co;2-q
 18. Jimenez R.E., Panageas K., Busam K.J. et al. Prognostic implications of multiple lymphatic basin drainage in patients with truncal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23(3):518–24. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.075
 19. Roses D.F., Harris M.N., Gumpert S.L. Surgical management for malignant melanoma of the trunk. *Arch Surg* 1981;116(3):315–7. DOI: 10.1001/archsurg.1981.01380150043011
 20. Slingluff C.L., Stidham K.R., Ricci W.M. et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219(2):120–30. DOI: 10.1097/0000658-199402000-00003
 21. Sim F.H., Taylor W.F., Ivin J.C. et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41(3):948–56. DOI: 10.1002/1097-0142(197803)41:3<948::aid-cnrcr2820410324>3.0.co;2-z
 22. Sim F.H., Nelson T.E., Pritchard D.J. Malignant melanoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1997;72(6):565–9. DOI: 10.4065/72.6.565
 23. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A. et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3324–9. DOI: 10.1245/s10434-010-1203-0
 24. Norman J., Cruse W., Ruas E. et al. The expanding role of lymphoscintigraphy in the management of cutaneous melanoma. First Place Winner: Conrad Jobst award. *Am Surg* 1989;55(12):689–94.
 25. Lock-Andersen J., Rossing N., Drzewiecki K.T. Preoperative cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Cancer* 1989;63(1):77–82. DOI: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<77::aid-cnrcr2820630113>3.0.co;2-2
 26. Maccauro M., Villano C., Aliberti G. et al. Lymphoscintigraphy with intraoperative gamma probe sentinel node detection: clinical impact in patients with head and neck melanomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49(3):245–51.
 27. Tiffet O., Perrot J.L., Soler C. et al. Recherche des métastases ganglionnaires des mélanomes malins après isolement du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie préopératoire et détection radio-isotopique peropératoire. Résultats préliminaires [Detection of lymphatic metastasis from malignant melanoma after identification of the sentinel node by preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative radioisotopic detection]. *Ann Chir* 2000;125(1):32–9. (In French).
 28. Uren R.F., Howman-Giles R.B., Shaw H.M. et al. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993;34(9):1435–40.
 29. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
 30. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
 31. Van Akkooi A.C., Nowecki Z.I., Voit C. et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008;248(6):949–55. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818fefe0
 32. Delgado A.F., Zommorodi S. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):54. DOI: 10.1007/s11912-019-0798-y
 33. Holmes E.C., Moseley H.S., Morton D.L. et al. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 1977;186(4):481–90. DOI: 10.1097/0000658-197710000-00010
 34. Alex J.C., Krag D.N. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(1):33–41.
 35. Kachare S.D., Brinkley J., Wong J.H. et al. The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(11):3377–85. DOI: 10.1245/s10434-014-3954-5
 36. Bartlett E.K., Peters M.G., Blair A. et al. Identification of patients with intermediate thickness melanoma at low risk for sentinel lymph node positivity. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):250–6. DOI: 10.1245/s10434-015-4766-y
 37. Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменечка Ю.В. и др. 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
Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Gumenetskaya Yu.V. et al. Sentinel lymph node biopsy in preventing regional relapses in patients with locally advanced cutaneous melanoma. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2017;98(6):303–9. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-303-309
 38. Woeste M.R., Mcmasters K.M., Egger M.E. et al. Stage IIIA melanoma and impact of multiple positive lymph nodes on survival. *J Am Coll Surg* 2021;232(4):517–24. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.11.015

39. Abu-Rustum N.R., Neubauer N., Sonoda Y. et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):261–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.002
40. Семиглазов В.Ф. Новое направление в сберегательном и органосохраняющем хирургическом лечении злокачественных опухолей. *Медицинский вестник* 2009;35(504):12–24.
41. Semiglazov V.F. A new direction in the saving and organ-preserving surgical treatment of malignant tumors. *Meditsinskii vestnik = Medical Bulletin* 2009;35(504):12–24. (In Russ.).
42. Augustinus P. T. Van der Ploeg A.P.T. et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014;50(1):111–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.023
43. Morton D.L., Cochran A.J. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol* 2004;151(2):308–19. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06133.x
44. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
45. Leiter U., Stadler R., Mauch C. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2019;37(32):3000–8. DOI: 10.1200/JCO.18.02306
46. Bamboat Z.M., Konstantinidis I.T., Kuk D. et al. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3117–23. DOI: 10.1245/s10434-014-3758-7
47. 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;20(1):22–8.
48. Kudryatsev D.V., Mardynsky Yu.S., Kudryatseva G.T., Turkin O.I. Clinical significance of skin melanoma metastases in lymph nodes: Results of a 30-year study of combined and complex treatment. *Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences* 2009;20(1):22–8. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. (In Russ.).
49. Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В. и др. Непосредственные и отдаленные результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных локализованной меланомой кожи. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2019;11(3):16–27.
50. Kudryatsev D.V., Kudryatseva G.T., Gumenetskaya Yu.V. et al. Short-term and long-term results of sentinel lymph node biopsy in patients with localized cutaneous melanoma. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2019;11(3):16–27. (In Russ.).
51. Leung A.M., Morton D.L., Ozao-Choy J. et al. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg* 2013;148(9):879–84. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.3044
52. Delgado A.F., Delgado A.F. Complete lymph node dissection in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2017;37(12):6825–9. DOI: 10.21873/anticancer.12143
53. Kirkwood J.M., Resnick G.D., Cole B.F. Efficacy, safety, and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma. *Semin Oncol* 1997;24(1 Suppl. 4):S16–23.
54. Sabel M.S., Sondak V.K. Is there a role for adjuvant high-dose interferon-alpha-2b in the management of melanoma? *Drugs* 2003;63(11):1053–8. DOI: 10.2165/00003495-200363110-00001
55. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1670–7. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-1103-3
56. Keilholz U., Punt C.J., Gore M. et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6747–55. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.202
57. Punt C.J., Eggermont A.M. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: news from old and new studies. *Ann Oncol* 2001;12(12):1663–6. DOI: 10.1023/a:1013592219007
58. Шаров С.В., Леонов М.Г. Перспективы лекарственного лечения меланомы кожи. *Эффективная фармакотерапия* 2018;25:50–3.
59. Sharov S.V., Leonov M.G. Prospects for melanoma of the skin drug treatment. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2018;25:50–3. (In Russ.).
60. Coit D.G., Thompson J.A., Albertini M.R. et al. Cutaneous melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(4):367–402. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0018
61. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1884–901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411
62. Alexander M.M., Eggermont M.D., Blank C.U. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):643–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6
63. Eggermont A.M.M., Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer* 2017;86:101–5. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.014
64. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage iii melanoma. *N Engl J Med* 2020;383(12):1139–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2005493
65. Amaral T., Seeber O., Mersi E. et al. Primary resistance to PD-1-based immunotherapy — a study in 319 patients with stage IV melanoma. *Cancers (Basel)* 2020;12(4):1027. DOI: 10.3390/cancers12041027
66. Broman K.K., Bettampadi D., Pérez-Morales et al. Surveillance of sentinel node-positive melanoma patients who receive adjuvant therapy without undergoing completion lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2021;28(12):6978–85. DOI: 10.1245/s10434-021-10570-5

Вклад авторов

О.Э. Абрамова: сбор данных для анализа, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Д.В. Кудрявцев: сбор данных для анализа, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, редактирование;

А.А. Курильчик, С.А. Иванов: редактирование.

Authors' contribution

O.E. Abramova: collecting data for analysis, data analysis, literature review on the topic of the article, article writing;

D.V. Kudryavtsev: collecting data for analysis, data analysis, literature review on the topic of the article, editing;

A.A. Kurilchik, S.A. Ivanov: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Э. Абрамова / O.E. Abramova: <https://orcid.org/0000-0003-4695-1330>

Д.В. Кудрявцев / D.V. Kudryavtsev: <https://orcid.org/0000-0003-3654-9356>

А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0001-9222-6186>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 22.11.2022. **Принята к публикации:** 23.12.2022.

Article submitted: 22.11.2022. **Accepted for publication:** 23.12.2022.