

Биопсия сигнального лимфатического узла при меланоме кожи: результаты одноцентрового анализа

Ш.И. Мусин¹, М.М. Замилов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Т.Г. Яценко¹, И.А. Шарифгалеев¹, В.А. Метелев¹, А.Р. Султанова¹, Н.А. Шарафутдинова¹, А.Ф. Насретдинов¹, Х. Нгуен¹, М.С. Сангисева¹, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измайлов^{1,2}, С.В. Осокин¹

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Марат Мунирович Замилов zamartin@mail.ru

Введение. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) при меланоме кожи является стандартом стадирования при клинически неизмененных регионарных лимфатических узлах. Этот метод при данной патологии входит в рутинную клиническую практику многих лечебных учреждений РФ.

Цель исследования – анализ результатов БСЛУ при меланоме кожи радиолимфосцинтиграфическим методом с помощью радиофармпрепарата технефит, содержащего ^{99m}Tc.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 97 пациентов с первичной меланомой кожи, с февраля 2021 г. по июнь 2023 г. получавших хирургическое лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа) (39,2 % (38/97) мужчин и 60,8 % (59/97) женщин). Средний возраст больных составил 57,2 ± 13,2 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 53,8–61,3 года), средняя толщина меланомы по Бреслоу по данным биопсии и гистологического исследования после широкого иссечения опухоли – 2,89 ± 2,7 мм (95 % ДИ 2,2–3,76 мм), медиана срока наблюдения – 14 мес (межквартильный размах 8–18 мес). Радиофармпрепарат технефит, содержащий ^{99m}Tc, вводился внутривенно вокруг меланомы/рубца. По данным однофотонной эмиссионной томографии с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) определялось накопление радиофармпрепарата в регионарных лимфатических узлах. Интраоперационно сигнальный лимфатический узел (СЛУ) выявляли с помощью портативного гамма-зонда. Морфологическую оценку проводили согласно протоколу исследования, принятому в Республиканском клиническом онкологическом диспансере на основе обновленного протокола Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (2019).

Результаты. Доля успешно картированных СЛУ на ОФЭКТ/КТ после введения радиофармпрепарата составила 93,8 % (91/97). В среднем по данным ОФЭКТ/КТ визуализированы 1,7 ± 1,1 СЛУ (95 % ДИ 1,5–1,9). Биопсия СЛУ выполнена 91,8 % (89/97) пациентов. В среднем при БСЛУ выделено 1,9 ± 1,2 СЛУ (95 % ДИ 1,6–2,3). По данным гистологического и иммуногистохимического исследований метастазы в СЛУ выявлены у 22,5 % (20/89) пациентов; у 77,5 % (69/89) пациентов метастазы в лимфатических узлах не обнаружены. Биопсия СЛУ позволила провести стадирование заболевания. В ходе наблюдения у 3 пациентов с отрицательными СЛУ выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах, а у 2 пациентов с положительными СЛУ – метастазы в регионарных лимфатических узлах. Частота ложноотрицательных результатов БСЛУ составила 13 % (3/23), отрицательная послетестовая вероятность – 2,8 % (2/69). Мутация V600E в гене *BRAF* выявлена у 42,3 % (22/52) пациентов.

Заключение. Биопсия СЛУ с применением радиофармпрепарата технефит продемонстрировала удовлетворительные результаты: СЛУ были выявлены в 93,8 % случаев. По данным морфологического исследования метастазы в СЛУ обнаружены у 22,5 % (20/89) пациентов.

Ключевые слова: меланома, биопсия сигнальных лимфатических узлов, технефит, ^{99m}Tc

Для цитирования: Мусин Ш.И., Замилов М.М., Меньшиков К.В. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла при меланоме кожи: результаты одноцентрового анализа. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(2):69–79.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-2-69-79>

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN CUTANEOUS MELANOMA: RESULTS OF A SINGLE-CENTER ANALYSIS

Sh.I. Musin¹, M.M. Zamilov¹, K.V. Menshikov^{1, 2}, A.V. Sultanbaev¹, T.G. Yatsenko¹, I.A. Sharifgaleev¹, V.A. Metelev¹, A.R. Sultanova¹, N.A. Sharafutdinova¹, A.F. Nasretdinov¹, H. Nguyen¹, M.S. Sangisheva¹, R.T. Ayupov¹, A.A. Izmailov^{1, 2}, S.V. Osokin¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Marat Munirovich Zamilov zamartin@mail.ru

Introduction. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) in cutaneous melanoma is a staging step in cases of unaffected regional lymph nodes. This method is included in routine practice in many medical facilities of the Russian Federation.

Aim. To analyze the results of SLNB in cutaneous melanoma performed using gamma scintigraphy technique with the ^{99m}Tc-containing technetium radiopharmaceutical agent.

Materials and methods. The prospective study included 97 patients (39.2 % (38/97) men and 60.8 % (59/97) women) with primary cutaneous melanoma who received surgical treatment at the Republican Clinical Oncological Dispensary (Ufa) between February of 2021 and January of 2023. Mean patient age was 57.2 ± 13.2 years (95 % confidence interval (CI) 53.8–61.3 years), mean Breslow thickness per biopsy and histological examination after wide tumor resection was 2.89 ± 2.7 mm (95 % CI 2.2–3.76 mm), median follow-up period was 14 months (interquartile range 8–18 months). ^{99m}Tc-containing technetium radiopharmaceutical agent was administered intradermally around melanoma/scar. Accumulation of the radiopharmaceutical in the regional lymph nodes was evaluated using single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT). Intraoperatively the sentinel lymph node (SLN) was identified using a portable gamma probe. Morphological evaluation was performed in accordance with the protocol approved at the Republican Clinical Oncological Dispensary and based on the updated protocol of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2019).

Results. The percentage of successfully mapped SLNs after radiopharmaceutical administration was 93.8 % (91/97). Mean number of visualized SLNs per SPECT/CT data was 1.7 ± 1.1 SLN (95 % CI 1.5–1.9). SLN biopsy was performed in 91.8 % (89/97) patients. Mean number of identified SLNs during SLNB was 1.9 ± 1.2 (95 % CI 1.6–2.3). Histological and immunohistochemical examinations showed SLN metastases in 22.5 % (20/89) patients; in 77.5 % (69/89) patients, no lymph node metastases were found. SLN biopsy allowed to perform disease staging. During follow-up in 3 patients with negative SLNs metastases in the regional lymph nodes were found, as well as in 2 patients with positive SLNs. The frequency of false negative SLNB results was 13 % (3/23), negative post-test probability was 2.8 % (2/69). V600E mutation in the BRAF gene was found in 42.3 % (22/52) patients.

Conclusion. SLN biopsy using the technetium radiopharmaceutical showed satisfactory results: SLNs were identified in 93.8 % of cases. Morphological examination showed SLN metastases in 22.5 % (20/89) of patients.

Keywords: melanoma, sentinel lymph node biopsy, technetium, ^{99m}Tc

For citation: Musin Sh.I., Zamilov M.M., Menshikov K.V. et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: Results of a single-center analysis. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(2):69–79. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-2-69-79>

Введение

Метастазы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) являются наиболее важным прогностическим фактором у пациентов с меланомой кожи ранних стадий. Частота субклинического метастазирования в регионарные ЛУ варьирует от 16 до 25 % [1–3]. Биопсия сигнального ЛУ (БСЛУ) при меланоме кожи — это минимально инвазивная хирургическая процедура, которая является стандартом диагностики стадии N при клинически отрицательных регионарных ЛУ. Наличие метастазов в ЛУ определяет стадию, прогноз заболевания и необходимость дальнейшего регионарного контроля за ним или адъювантной терапии. На сегодняшний день БСЛУ является ключевым элементом диагностики пациентов с меланомой кожи I и II стадий;

она включена в систему стадирования Tumor, Nodus and Metastasis Международного союза по борьбе с раком (Union for International Cancer Control) и Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer) последнего издания [4–6].

Первым рандомизированным исследованием, посвященным анализу результатов БСЛУ при меланоме кожи, было исследование MSLT-1, которое включало 1269 пациентов. В его ходе было определено, что эта процедура позволяет адекватно выявить пациентов с метастазами в ЛУ. Лимфаденэктомия в группе больных с метастазами по данным БСЛУ позволила увеличить показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) до 78,3 ± 1,6 % по сравнению с группой наблюдения, в которой данный показатель составил 73,1 ± 2,1 % (*p* = 0,009). Наличие метастазов

в сигнальном ЛУ (СЛУ) было наиболее важным прогностическим фактором [7].

Результаты рандомизированных клинических исследований MSLT-II и DeCOG изменили стратегию ведения пациентов с метастазами в СЛУ: появилась возможность отказаться от лечебной лимфодиссекции. По данным этих исследований не выявлено различий в показателях общей выживаемости (ОВ) больных, которым была выполнена лимфодиссекция и которым она не проводилась: 3-летняя меланомаспецифическая выживаемость составила $86 \pm 1,3\%$ и $86 \pm 1,2\%$ соответственно ($p = 0,42$). Трехлетняя выживаемость без отдаленных метастазов оказалась равной 77,0 % (90 % доверительный интервал (ДИ) 71,9–82,1; 55 событий) в группе наблюдения и 74,9 % (90 % ДИ 69,5–80,3; 54 события) в группе полной лимфодиссекции [2, 8]. В последние десятилетия получены результаты не только знаковых хирургических клинических исследований (MSLT-I, MSLT-II, DeCOG), но и исследований таргетных и иммунологических препаратов (COMBI-AD, KEYNOTE-054, CheckMate 238), которые изменили стратегию и подходы лечения локализованной меланомы [2, 8–11].

Сегодня БСЛУ широко используется в клинической практике; эта методика стандартизована, но ее выполнение требует работы междисциплинарной команды, включающий хирургов, радиологов, патоморфологов и соответствующее оснащение лечебного учреждения. Одной из проблем БСЛУ в РФ до 2022 г. было отсутствие зарегистрированного радиофармпрепарата (РФП) для проведения лимфосцинтиграфии. В данной статье представлены результаты применения БСЛУ при меланоме кожи с помощью РФП технефит, содержащего ^{99m}Tc , в Республиканском клиническом онкологическом диспансере.

Цель исследования — анализ результатов БСЛУ при меланоме кожи радиолимфосцинтиграфическим методом с помощью технефита.

Материалы и методы

В проспективное исследование вошли 97 первичных пациентов с меланомой кожи, с февраля 2021 г. по июнь 2023 г. получавших хирургическое лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа) (39,2 % (38/97) мужчин и 60,8 % (59/97) женщин). Биопсия выполнялась в рамках проспективного исследования применения РФП технефит для БСЛУ радиолимфосцинтиграфическим методом при меланоме кожи, утвержденного локальным этическим комитетом. Все пациенты перед хирургическим лечением были обследованы (проведены ультразвуковое исследование периферических ЛУ, компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ); диагноз морфологически верифицирован.

Таблица 1. Характеристика пациентов с меланомой кожи, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients with melanoma included in the study

Показатель Parameter	Абс. Abs.	%
Пол: Sex:		
мужской male	38	39,2
женский female	59	60,8
Предоперационная верификация меланомы: Preoperative melanoma verification:		
цитологическое исследование cytologic evaluation	5	5,2
иссечение опухоли tumor resection	23	23,7
биопсия biopsy	69	71,1
Форма меланомы: Melanoma type:		
беспигментная меланнома amelanotic melanoma	3	3,1
лентиги-меланнома lentigo melanoma	3	3,1
узловая меланнома nodular melanoma	45	46,4
поверхностно- распространяющаяся меланнома superficial spreading melanoma	46	47,4
Локализация меланомы: Melanoma location:		
голова и шея head and neck	5	5,2
верхняя конечность upper limb	21	21,6
туловище torso	48	49,5
нижняя конечность lower limb	23	23,7
Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: Positron emission computed tomography/computed tomography:		
проводилась was performed	63	64,9
не проводилась was not performed	34	35,1
Вид операции: Surgery type:		
иссечение рубца + биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) scar resection + sentinel lymph node biopsy (SLNB)	14	14,4
БСЛУ SLNB	23	23,7
иссечение меланомы + БСЛУ melanoma resection + SLNB	60	61,9

Средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 13,2$ года (95 % ДИ 53,8–61,3). На дооперационном этапе первичная верификация диагноза цитологическим методом проведена у 5,2 % (5/97) пациентов, первичное широкое иссечение меланомы — у 23,7% (23/97), биопсия меланомы кожи или нерадикальное иссечение опухоли — у 71,1 % (69/97). Средняя толщина меланомы по Бреслоу по данным биопсии и гистологического исследования после широкого иссечения составила $2,89 \pm 2,7$ мм (95 % ДИ 2,2–3,76), медиана срока наблюдения — 14 мес (интерквартильный размах 8–18 мес).

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Радиолимфосцинтиграфия сигнального лимфатического узла. Технефит вводили внутривенно вокруг меланомы /рубца на 12, 15, 18 и 21 ч условного циферблата в дозе 60–80 МБк. Через 2–4 ч после введения РФП проводилась ОФЭТ/КТ (сканер GE Discovery 670 NM/CT) по стандартному протоколу. Данные оценивались радиологом и рентгенологом, выполнялись трехмерные реконструкции с указанием положения СЛУ (рис. 1). При отсутствии накопления РФП в СЛУ ОФЭТ/КТ выполнялась еще раз через 1–2 ч. При отсутствии накопления РФП в СЛУ после повторного исследования дополнительно РФП не вводили.

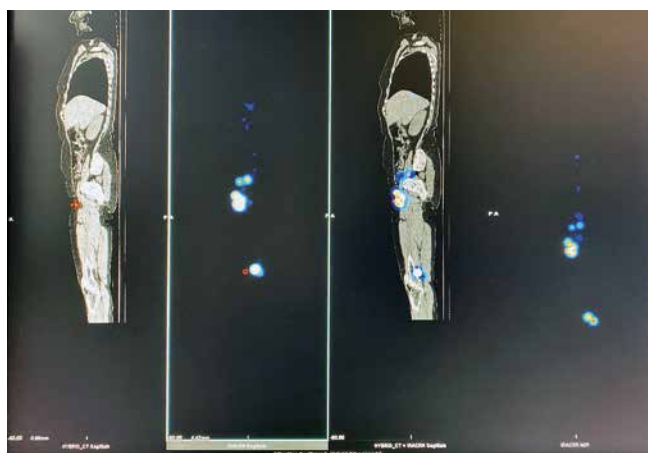


Рис. 1. Планарная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная томография с рентгеновской компьютерной томографией через 5 ч после введения радиофармпрепарата вокруг меланомы кожи стопы: накопление радиофармпрепарата в подколенных, паховых и тазовых лимфатических узлах

Fig. 1. Planar scintigraphy and single-photon emission computed tomography/computed tomography 5 hours after administration of the radiopharmaceutical around cutaneous melanoma of the foot: accumulation of the radiopharmaceutical in the popliteal, inguinal, and pelvic lymphatic nodes

Биопсия сигнального лимфатического узла. По данным ОФЭТ/КТ определялась анатомическая локализация СЛУ. Над проекцией СЛУ по силовым линиям проводили разрез кожи длиной 2–4 см и в ране определяли СЛУ с помощью портативного гамма-зонда



Рис. 2. Интраоперационная детекция сигнальных лимфатических узлов с помощью гамма-зонда

Fig. 2. Intraoperative detection of the sentinel lymph nodes using a gamma probe

(GammaFinder II, Германия, «Радикал», Россия) (рис. 2). Выполнялась биопсия ЛУ с детекцией сигнала гамма-зонда. После БСЛУ с его помощью проводили поиск дополнительных источников СЛУ.

Морфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов. Морфологическую оценку проводили согласно протоколу исследования, принятому в Республиканском клиническом онкологическом диспансере на основе обновленного протокола Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (2019).

Для более полного охвата площади капсулы и субкапсулярного пространства вырезка проводилась путем деления ЛУ на 2 створки вдоль длинной оси (bivalved). При отсутствии опухолевого поражения на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, дальнейшее исследование ЛУ выполнялось путем изготовления серийных срезов с шагом от 50 до 300 мкм в зависимости от толщины (минимального размера) ЛУ. С каждой глубины изготавливалось 3 среза, один из которых сразу окрашивали гематоксилином и эозином, а два других оставляли на хранение для возможной постановки дополнительных иммуногистохимических реакций. В последующем при отсутствии признаков опухолевого поражения ЛУ на одном гистологическом срезе каждой глубины выполняли иммуногистохимическую реакцию с S100 (рис. 3). Интерпретация результатов иммуногистохимического исследования в большинстве случаев позволяла сделать

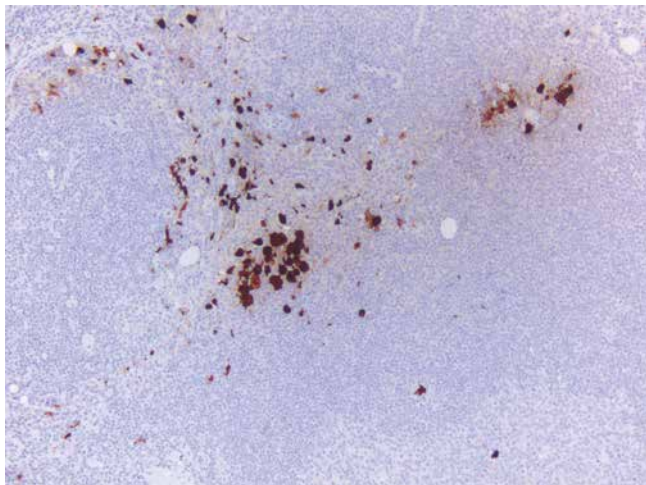


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование сигнального лимфатического узла (реакция с S100) (система детекции DAB). Комплексы изолированных опухолевых клеток. $\times 100$

Fig. 3. Immunohistochemical examination of the sentinel lymph node (reaction with S100) (DAB detection system). Complexes of isolated tumor cells. $\times 100$

заключение о наличии или отсутствии опухолевого поражения СЛУ. В сомнительных случаях проводили дополнительную иммуногистохимическую реакцию с коктейлем меланоцитарных антител (Melanoma Triple Cocktail) на 3-м срезе с интересующей глубины (рис. 4). Использование красной системы детекции (Fast Red) позволило однозначно идентифицировать экспрессию в опухолевых меланоцитах и исключить ошибочную детекцию различных пигментов, часто встречающихся в ЛУ.

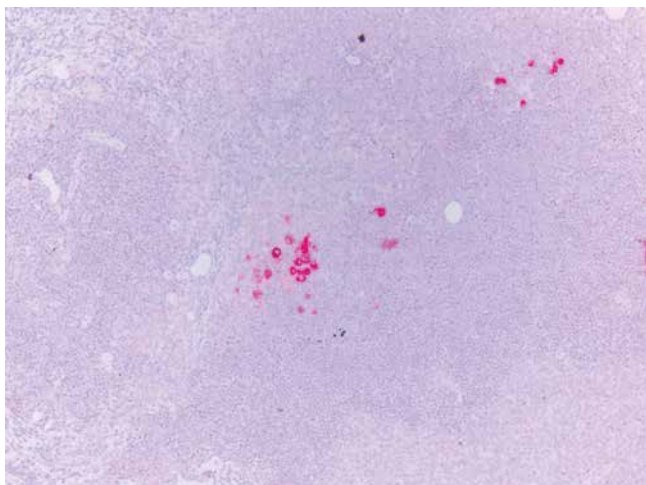


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование сигнального лимфатического узла с коктейлем меланоцитарных антител (система детекции Fast Red). Комплексы изолированных опухолевых клеток. $\times 100$

Fig. 4. Immunohistochemical examination of the sentinel lymph node with a melanocytic antibody cocktail (Fast Red detection system). Complexes of isolated tumor cells. $\times 100$

В случае выявления метастазов и/или микрометастазов в СЛУ завершающая лимфодиссекция не выполнялась, проводилась адъювантная терапия в соответствии с *BRAF*-статусом.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.0.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95 % ДИ. В случае отсутствия нормального распределения для характеристики количественных данных использовали значения медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Показатели выживаемости пациентов определяли по методу Каплана–Майера. Анализ выживаемости проводили с помощью регрессии Кокса, подразумевающей прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

Показатели эффективности лимфосцинтиграфии СЛУ включали:

- долю успешно картированных СЛУ;
- частоту ложноотрицательных результатов;
- отрицательную послетестовую вероятность.

Результаты

Прежде всего, была оценена эффективность радиолимфосцинтиграфии с использованием технефита: доля успешно картированных СЛУ на ОФЭКТ/КТ после введения РФП составила 93,8 % (91/97) (табл. 2). В среднем по данным ОФЭКТ/КТ визуализированы $1,7 \pm 1,1$ СЛУ (95 % ДИ 1,5–1,9). У 6,2 % (6/97) пациентов с локализацией первичной опухоли на туловище отмечался двусторонний лимфоотток.

Биопсия СЛУ выполнена 91,8 % (89/97) пациентов. В среднем при БСЛУ выделены $1,9 \pm 1,2$ СЛУ (95 % ДИ 1,6–2,3). В 8,2 % (8/97) случаев она не проводилась в связи с отсутствием накопления РФП в СЛУ (6,2 % (6/97) случаев) или их труднодоступной локализации (2,1 % (2/97) случаев).

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований метастазы СЛУ выявлены у 22,5 % (20/89) пациентов; у 77,5 % (69/89) пациентов метастазов в ЛУ не было (табл. 2).

С учетом толщины меланомы по Бреслоу и статуса СЛУ у 91,8 % (89/97) пациентов проведено стадирование согласно классификации TNM 8-го пересмотра

Таблица 2. Результаты исследования сигнальных лимфатических узлов (СЛУ)**Table 2.** Results of sentinel lymph node (SLN) examination

Показатель Parameter	Значение Value
Результаты лимфосцинтиграфии, абс. (%): Results of lymphoscintigraphy, abs. (%):	
выявлены СЛУ SLNs detected	91 (93,8)
не выявлены СЛУ SLNs not detected	6 (6,2)
Количество выявленных СЛУ по данным ОФЭКТ/КТ, Ме $\pm$ SD (95 % ДИ) Number of identified SLNs per SPECT/CT, Me $\pm$ SD (95 % CI)	1,7 $\pm$ 1,1 (1,5–1,9)
Локализация СЛУ, абс. (%): SLN location, abs. (%):	
односторонняя unilateral	85 (87,6)
двусторонняя bilateral	6 (6,2)
СЛУ не выявлены SLN not detected	6 (6,2)
БСЛУ, абс. (%): SLNB, abs. (%):	
выполнялась performed	89 (91,8)
не выполнялась not performed	8 (8,2)
Количество СЛУ, выявленных интраопе- рационно, Ме $\pm$ SD (95 % ДИ) Number of SLNs identified intraoperatively, Me $\pm$ SD (95 % CI)	1,9 $\pm$ 1,2 (1,6–2,3)
Метастазы в СЛУ, абс. (%): SLN metastases, abs. (%):	
да yes	20 (22,5)
нет no	69 (77,5)

Примечание. ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской томографией; БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов; ДИ – доверительный интервал; Ме – медиана; SD – стандартное отклонение.

Note. SPECT/CT – single-photon emission computed tomography/computed tomography; SLNB – sentinel lymph node biopsy; CI – confidence interval; Me – median; SD – standard deviation.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания по результатам морфологического исследования сигнальных лимфатических узлов и наличия изъязвления и мутации в гене BRAF**Table 3.** Patient distribution per disease stage according to the results of morphological examination of the sentinel lymph nodes and presence of ulceration and BRAF gene mutation

Показатель Parameter	Абс. Abs.	%
рТ-стадия: pT stage:		
T1	28	28,9
T2	27	27,8
T3	22	22,7
T4	20	20,6
Изъязвление: Ulceration:		
нет absent	40	41,2
есть present	57	58,8
рN-стадия: pN stage:		
0	66	68,0
N1a	14	14,4
N1c	2	2,1
N2a	6	6,2
N3a	1	1,0
недостаточно данных для стадирования insufficient data for staging	8	8,2
BRAF-статус: BRAF status:		
положительный positive	22	42,3
отрицательный negative	30	57,7
Стадия: Stage:		
IA	16	16,5
IB	14	14,4
IIA	11	11,3
IIIB	15	15,5
IIIC	9	9,3
IIIA	4	4,1
IIIB	3	3,1
IIIC	17	17,5
недостаточно данных для стадирования insufficient data for staging	8	8,2

(табл. 3). У 8,2 % (8/97) больных в связи с отсутствием данных о статусе N для окончательного стадирования было недостаточно данных. Также у 52 больных определено наличие мутации V600E в гене *BRAF*. Активирующая мутация выявлена у 42,3 % (22/52) пациентов.

Медиана срока наблюдения составила 14 мес (интерквартильный размах 8–18 мес). Пациенты находились на диспансерном наблюдении у онколога поликлиники Республиканского клинического онкологичес-

кого диспансера; в 1-й и 2-й годы наблюдения каждые 3 мес проводилось обследование согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР).

В течение данного времени наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 16,5 % (16/97) пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от прогрессирования заболевания и исхода**Table 4.** Patient distribution per disease progression and outcome

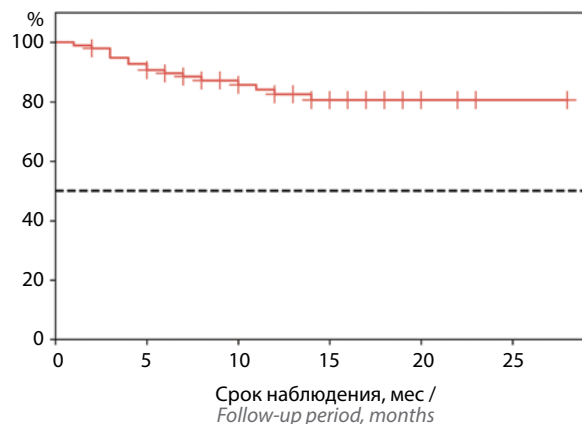
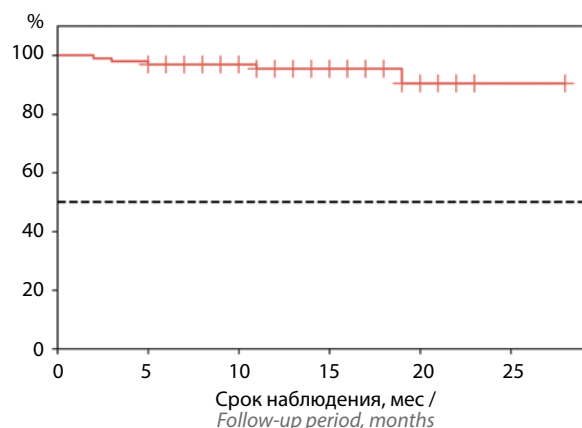
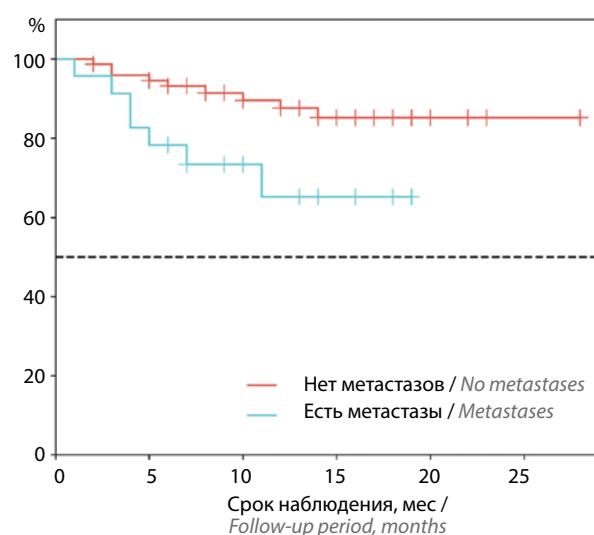
Показатель Parameter	Абс. Abs.	%
Прогрессирование заболевания: Disease progression:		
есть present	16	16,5
нет absent	81	83,5
Характер прогрессирования: Progression type:		
отдаленные метастазы distant metastases	8	50,0
регионарные метастазы regional metastases	5	31,2
локальный рецидив local recurrence	3	18,8
Исход: Outcome:		
жив alive	91	93,8
умер dead	6	6,2
Причина смерти: Cause of death:		
основное заболевание main disease	1	20
неонкологическое заболевание non-oncological disease	4	80

Прогрессирование в виде метастатического поражения регионарных ЛУ отмечено у 5 пациентов: у 2 больных, у которых не были картированы СЛУ при лимфосцинтиграфии, и у 3 больных с отрицательными СЛУ после БСЛУ.

Частота ложноотрицательных результатов БСЛУ составила 13 % (3/23), показатель отрицательной послетестовой вероятности – 2,8 % (2/69).

Также проведен анализ БРВ и ОВ пациентов. Медиана БРВ не была достигнута, 1-летняя БРВ составила 85,7 % (95 % ДИ 76,4–91,5) (рис. 5, 6). Медиана ОВ не была достигнута, 1-летняя ОВ оказалась равной 96,9 % (95 % ДИ 90,7–99,0).

Также проведен анализ БРВ пациентов в зависимости от статуса регионарных ЛУ (рис. 7). Различия в показателях БРВ в группах пациентов с метастазами и без них, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, оказались статистически значимыми ($p = 0,036$). Однолетняя БРВ больных с метастазами в регионарных ЛУ составила 73,4 % (95 % ДИ 50,0–87,1), больных без них – 89,6 % (95 % ДИ 79,2–94,9).

**Рис. 5.** Безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в исследование**Fig. 5.** Recurrence-free survival of the patients included in the study**Рис. 6.** Общая выживаемость пациентов, включенных в исследование**Fig. 6.** Overall survival curve of the patients included in the study**Рис. 7.** Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах**Fig. 7.** Recurrence-free survival of the patients depending on the presence of metastases in the regional lymph nodes

Обсуждение

Существует множество публикаций, подтверждающих обоснованность и надежность БСЛУ при оценке статуса регионарных ЛУ. Данный метод включен в ведущие клинические рекомендации [12–14]. Однако отмечаются различия в данных о числе картированных СЛУ и наличии в них метастазов, а также о частоте ложноотрицательных результатов и/или рецидива метастаза в ЛУ после определения СЛУ как положительного. С учетом значимости результатов БСЛУ и противоречий относительно их диагностической достоверности при проведении лимфосцинтиграфии с технефитом важно сравнить полученные нами результаты с результатами аналогичных исследований, где данная процедура проводилась с микро- или нанокolloидными РФП, содержащими ^{99m}Tc . С этой целью проведен анализ результатов БСЛУ.

Большинство авторов сообщают о высокой частоте картирования СЛУ. Так, по данным рандомизированного исследования MSLT-1, частота картирования СЛУ у 1269 пациентов составила 95,3 % [7]. В ходе метаанализа, включавшего 25 240 пациентов с меланомой кожи, выявлено, что число больных с успешно картированными ЛУ составило 98,1 % [15]. По результатам систематического обзора N. de Rosa, в который вошли данные 3442 пациентов с меланомой кожи области головы и шеи, частота обнаружения СЛУ оказалась равной 95,2 % [16]. Необходимо отметить, что есть определенные ограничения БСЛУ при локализации опухоли в области головы и шеи, которая характеризуется более сложным характером лимфооттока и более низкими показателями выживаемости [7, 17]. В работе Ю.В. Полуэктовой представлены данные БСЛУ 79 пациентов и частота выявления СЛУ с помощью нанокolloида ^{99m}Tc (наноциса) составила 100 % [18].

Одним из важных показателей эффективности БСЛУ является количество обнаруживаемых СЛУ. Так, по результатам метаанализа, в который вошли 25 240 пациентов с меланомой кожи различных локализаций, в среднем с помощью данного метода выявлены 1,82 СЛУ [15], а по результатам метаанализа данных пациентов с меланомой кожи области головы и шеи — 2,56 СЛУ [16]. В нашем исследовании число пациентов с локализацией меланомы в области головы и шеи составило только 5,2 % (5/97); в среднем выявлены 1,91 СЛУ, что сопоставимо с результатами исследования M.E. Valsecchi и соавт. [15].

Частота метастазов в СЛУ варьирует в большом диапазоне: от 16 до 25 %. По данным исследования MSLT-1, частота метастазирования в СЛУ составила 16 % [7]. По результатам итальянского многоцентрового исследования, положительные СЛУ при меланоме выявлены в 16,9 % случаев (медиана срока наблюдения 4,5 года) [19]. По данным М.А. Эберт и соавт., у 130 (17,2 %) из 755 пациентов, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском цен-

тре онкологии им. Н.Н. Петрова, обнаружено метастатическое поражение СЛУ [20]. В ходе исследования U. Leiter и соавт. БСЛУ проведена 5547 больным, метастазы выявлены у 23 % пациентов [8]. Д.В. Кудрявцев и соавт. проанализировали результаты БСЛУ, проведенной в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии, и выявили субклинические метастазы в ЛУ в 23,9 % (74/309) случаев. Авторы выполняли лимфосцинтиграфию с технефитом, но данных об успешном картировании СЛУ, частоте ложноотрицательных результатов не приводится [21]. По данным Ю.В. Полуэктовой, метастазы в СЛУ выявлены у 25,4 % пациентов, а частота ложноотрицательных результатов составила 13 % [18]. Сравнительный анализ результатов БСЛУ представлен в табл. 5.

Несмотря на то что при выполнении БСЛУ мы использовали РФП с более крупными частицами коллоида в отличие от зарубежных исследований, в которых применялись микро- или нанокolloидные РФП, содержащие ^{99m}Tc в мы получили удовлетворительные результаты. В нашей работе СЛУ картированы только у 93,8 % пациентов. Данный результат, возможно, связан с эффективностью картирования в зависимости от размеров частиц коллоида. При этом среднее количество СЛУ, полученных нами, сопоставимо с данными метаанализа M.E. Valsecchi: 1,9 и 1,82 соответственно. Частота ложноотрицательного результата и отрицательная послетестовая вероятность, определенные в ходе настоящего исследования, аналогичны результатами метаанализа M.E. Valsecchi, но необходимо отметить большое значение для этих показателей медианы срока наблюдения. К сожалению, в названном метаанализе такие данные не представлены. В метаанализе N. de Rosa медиана срока наблюдения составила 31 мес; с увеличением этого показателя повышались также встречаемость ложноотрицательного результата (до 20,4 %) и отрицательная послетестовая вероятность (до 5 %). В нашем исследовании выявлена высокая по сравнению с результатами ряда работ частота развития метастазов в СЛУ — 22,7 % [1, 15, 16].

Концепция БСЛУ очень проста, но технически крайне сложна. Для успешного выполнения данной процедуры необходима работа междисциплинарной команды, включающей хирургов, радиологов и патоморфологов и, конечно же, определенная материально-техническая база. Ни в коем случае не следует ограничивать проведение БСЛУ клиниками с большим количеством выполняемых процедур. На сегодняшний день данная методика должна выполняться согласно клиническим рекомендациям по лечению рака молочной железы и меланомы (она идентична для обеих локализаций опухоли). В каждом региональном диспансере можно выполнять не менее 50 процедур БСЛУ в год. По данным исследования MSLT-1, для достиже-

Таблица 5. Сравнительный анализ результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ)**Table 5.** Comparative analysis of sentinel lymph node biopsy (SLN) results

Источник Source	Медиана наблюдения, мес Median follow-up, months	Частота выявления СЛУ, % Frequency of SLN detection, %	Среднее количество СЛУ Mean SLN number	Частота ложноотрицатель- ных результатов, % Frequency of false negative results, %	Отрицательная посттестовая вероятность, % Negative post-test probability, %	Частота метастазирова- ния в СЛУ, % Frequency of metastasis in SLN, %
D.L. Morton и соавт. [1, 7] D.L. Morton et al. [1, 7]	59,8	95,3	—	6,3	—	16
N. de Rosa [16]	31	95,2	2,56	20,4	5	15
M.E. Valsecchi и соавт. [15] M.E. Valsecchi et al. [15]		98,1	1,82	12,5	3,4	—
Настоящее исследование Current study	14	93,8	1,91 ± 1,2	12	4,3	22,7

ния удовлетворительных результатов этой методики необходимо проводить минимум 30 БСЛУ [7].

Применение БСЛУ с использованием технефита, содержащего ^{99m}Tc , при меланоме кожи продемонстрировало удовлетворительные результаты, что позволило внедрить данную методику в клиническую практику нашего учреждения. На сегодняшний день для проведения БСЛУ доступны сертифицированные РФП ^{99m}Tc -нанотоп и синтескан[®], ^{99m}Tc , диаметры наночастиц которых не превышают 100 нм. Данные РФП используются в нашей клинике. Применение специализированных РФП для лимфосцинтиграфии повысит выявляемость СЛУ и диагностическую ценность БСЛУ в целом. На сегодняшний

день продолжается отбор пациентов для проведения данной процедуры с использованием технефита, но их число сокращается в связи с внедрением в клиническую практику новых РФП.

Заключение

Биопсия СЛУ с использованием лимфосцинтиграфического метода (РФП технефит, содержащего ^{99m}Tc) продемонстрировала удовлетворительные результаты: выявлены 93,8 % СЛУ. По данным БСЛУ, а также гистологического и иммуногистохимического исследований метастазы в СЛУ обнаружены у 22,5 % (20/89) пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355(13):1307–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060992
- Faries M.B. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
- Мусин Ш.И., Замитов М.М., Меньшиков К.В. и др. Опыт биопсии сигнальных лимфоузлов при меланоме кожи в Республике Башкортостан. Вопросы онкологии 2023;69(3S-1):109–10. Musin Sh.I., Zamilov M.M., Menshikov K.V. et al. The experience of biopsy of signaling lymph nodes in skin melanoma in the Republic of Bashkortostan. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2023;69(3S-1): 109–10. (In Russ.).
- Gress D.M., Edge S.B., Gershenwald J.E. et al. Principles of cancer staging. In: AJCC Cancer Staging Manual. Ed. by M.B. Amin, S.B. Edge, F.L. Greene et al. 8th edn. New York: Springer, 2017. Pp. 3–30.
- The TNM classification of malignant tumours. 8th edn. Ed. by J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. Oxford: Wiley Blackwell, 2017.
- Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67(6): 472–92. DOI: 10.3322/caac.21409
- Morton D.L., Cochran A.J., Thompson J.F. et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. Ann Surg 2005;242(3):302–11; discussion 311–3. DOI: 10.1097/01.sla.0000181092.50141.f
- Leiter U., Stadler R., Mauch C. et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(6):757–67. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8

9. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. et al. 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
10. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandalà M. et al. EORTC Melanoma Group. 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
11. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandalà M. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1465–77. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0
12. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
13. Michielin O., van Akkooi A., Lorigan P. et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020;31(11):1449–61. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.005
14. Алиев М.Д., Буланов А.А., Бутенко А.В. и др. Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации. М.: ООО «Практическая медицина», 2020. 144 с. Aliyev M.D., Bulanov A.A., Butenko A.V. et al. Melanoma of the skin and mucous membranes: clinical recommendations. Moscow: LLC “Practical medicine”, 2020. 144 p. (In Russ.).
15. Valsecchi M.E., Silbermins D., de Rosa N. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1479–87. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1884
16. de Rosa N., Lyman G.H., Silbermins D. et al. Sentinel node biopsy for head and neck melanoma: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145(3):375–82. DOI: 10.1177/0194599811408554
17. Al Ghazal P., Gutzmer R., Satzger I. et al. Lower prevalence of lymphatic metastasis and poorer survival of the sentinel node-negative patients limit the prognostic value of sentinel node biopsy for head or neck melanomas. *Melanoma Res* 2014;24(2):158–64. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000042
18. Полуэктова Ю.В., Харатишвили Т.К., Вишневская Я.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при первичной меланоме кожи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2011;22(3):4–11. Poluektova Yu.V., Kharatishvili T.K., Vishnevskaya Ya.V. Biopsy of the sentinel lymph node in primary melanoma of the skin. *Vestnik RONTC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences* 2011;22(3):4–11. (In Russ.).
19. Testori A., De Salvo G.L., Montesco M.C. et al. Italian Melanoma Intergroup. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):2018–27. DOI: 10.1245/s10434-008-0273-8
20. Эберт М.А., Зиновьев Г.В., Гафтон И.Г. и др. БСЛУ при меланоме кожи: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». *Вопросы онкологии* 2023;69(3S1):106–7. Ebert M.A., Zinoviev G.V., Gafton I.G. et al. BSLU for skin melanoma: the experience of the N.N. Petrov NMIC of Oncology. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(3S1):106–7. (In Russ.).
21. 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. Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva 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 kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2019;11(3):16–27. (In Russ.).

Вклад авторов

Ш.И. Мусин: разработка концепции исследования, анализ данных, написание текста статьи;
 М.М. Замилов, Т.Г. Яценко, В.А. Метелев, А.Р. Султанова, А.Ф. Насретдинов: анализ данных, написание текста статьи;
 К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев: разработка концепции исследования, написание текста статьи;
 И.А. Шарифгалиев, Р.Т. Аюпов, А.А. Измаилов: разработка концепции исследования;
 Х. Нгуен, М.С. Сангисева, С.В. Осокин: анализ данных.

Authors' contributions

Sh.I. Musin: development of the research concept, data analysis, article writing;
 M.M. Zamilov, T.G. Yatsenko, V.A. Metelev, A.R. Sultanova, A.F. Nasretdinov: data analysis, article writing;
 K.V. Menshikov, A.V. Sultanbayev: development of the research concept, article writing;
 I.A. Sharifgaliev, R.T. Ayupov, A.A. Izmailov: development of the research concept;
 H. Nguyen, M.S. Sangisheva, S.V. Osokin: data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
 М.М. Замилов / M.M. Zamilov: <https://orcid.org/0000-0003-0918-3993>
 К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
 А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbayev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
 Т.Г. Яценко / T.G. Yatsenko: <https://orcid.org/0000-0002-8582-2526>
 И.А. Шарифгалиев / I.A. Sharifgaliev: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>
 А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>
 Хоа Нгуен / Nguyen Hoa: <https://orcid.org/0009-0005-7538-7654>
 М.С. Сангисева / M.S. Sangisheva: <https://orcid.org/0009-0004-6337-973X>
 Р.Т. Аюпов / R.T. Ayupov: <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>
 А.А. Измаилов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
 С.В. Осокин / S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер». Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan.

The patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.02.2024. **Принята к публикации:** 29.03.2024.
Article submitted: 26.02.2024. **Accepted for publication:** 29.03.2024.