

Предикторы субклинического поражения несторожевых лимфатических узлов у пациентов с клинически локализованной меланомой кожи

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

Введение. Применение при меланоме кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах (ЛУ) (СЛУ) современной адъювантной лекарственной терапии снизило частоту выполнения завершающей лимфаденэктомии. Однако до сих пор в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях говорится о возможности использования данной процедуры у больных с неблагоприятным прогнозом, при этом не приводятся критерии для оценки риска поражения несторожевых ЛУ (НСЛУ) и необходимости выполнения лимфаденэктомии.

Цель работы – выявить предикторы высокого риска метастазирования в НСЛУ у больных меланомой кожи с субклиническими метастазами в СЛУ.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента с клинически локализованной меланомой кожи (cT1–4N0M0), у которых в результате биопсии СЛУ выявлено их субклиническое поражение, в связи с чем выполнена завершающая лимфаденэктомия.

Результаты. В исследуемой группе у 26 (28,3 %) больных наряду с поражением СЛУ обнаружены метастазы в НСЛУ. Выявление при радионуклидном картировании СЛУ нескольких активных ЛУ связано со значительно более высоким риском поражения НСЛУ – в 42,3 % против 15,2 % в группе с активностью радиофармпрепарата только в СЛУ ($p = 0,018$). Опухоли толщиной >2 мм также ассоциированы с высокой частотой метастазирования в НСЛУ (100 % случаев). При опухолях толщиной <2 мм метастазирования в другие ЛУ не наблюдалось. При меланоме с изъязвлением частота поражения НСЛУ составила 92,3 % ($p = 0,02$). Только субкапсулярная локализация метастазов в СЛУ ассоциирована с относительно низкой частотой метастазирования в НСЛУ (13,3 % случаев) по сравнению с паренхиматозной, смешанной локализациями и многофокусным поражением (42,9 % случаев) ($p = 0,002$). При метастазах в СЛУ размером >4 мм частота поражения НСЛУ была выше, чем при метастазах размером <4 мм (43,3 % против 19,3 %; $p < 0,05$), как и при инвазии в структуры ЛУ >2 мм по сравнению с инвазией <2 мм (44,4 % против 15,7 %; $p = 0,003$). Выявленные предикторы поражения НСЛУ на практике часто сочетаются, образуя паттерн предикторов. Количество прогностических параметров в паттерне оказывает значимое влияние на частоту поражения НСЛУ ($<0,001$). В частности, наличие 2 и менее предикторов ассоциировано с низким риском метастазирования в НСЛУ (0–12,5 % случаев), 3–5 предикторов – с относительно высоким риском (37,5–44,4 % случаев), 6 предикторов – с очень высоким риском (80 % случаев).

Заключение. Определение предикторов метастазирования в НСЛУ и их количества позволяет принять решение о необходимости выполнения завершающей лимфаденэктомии у пациентов с меланомой кожи с субклиническими метастазами в СЛУ. Проведение завершающей лимфаденэктомии у больных с высоким риском множественного поражения регионарных ЛУ обеспечит лучший локорегионарный контроль над меланомой кожи III стадии и создаст оптимальные условия для проведения адъювантной лекарственной терапии.

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

Для цитирования: Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А., Иванов С.А. Предикторы субклинического поражения несторожевых лимфатических узлов у пациентов с клинически локализованной меланомой кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):89–99.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-89-99>

PREDICTORS OF SUBCLINICAL METASTASIS TO NON-SENTINEL LYMPH NODES FOR PATIENTS HAVING CLINICALLY LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA

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 OEAb Abramova@yandex.ru

Introduction. The use of modern adjuvant drug therapy in cases of cutaneous melanoma with sentinel lymph node (LN) (SLN) metastases reduced frequency of performance of completing lymphadenectomy. However, until now, domestic and foreign clinical recommendations indicate possibility of using this procedure in patients with an unfavorable prognosis while criteria are not provided for assessing the risk of non-sentinel LN (NSLN) damage and the need to perform lymphadenectomy.

Aim. To identify predictors of high risk of metastasis in NSLN in patients with cutaneous melanoma with subclinical metastases in SLN.

Materials and methods. The study included 92 patients with clinically localized cutaneous melanoma (cT1–4N0M0), who showed subclinical lesions as a result of SLN biopsy, and therefore underwent a final lymphadenectomy.

Results. In the examined group, 26 (28.3 %) patients, along with SLN lesions, showed metastases in NSLN. Recognition of several active LNs during radionuclide mapping of SLNs is associated with a significantly higher risk of NSLN damage – in 42.3 % vs 15.2 % in the group with radiopharmaceutical activity only in SLNs ($p = 0.018$). Tumors thickness of >2 mm is also associated with a high frequency of NSLN metastasis (100 % of cases). No metastasis to other LNs was observed in tumor thickness of <2 mm. In ulcerated melanomas, the incidence of NSLN lesions was 92.3 % ($p = 0.02$). Only subcapsular localization of SLN metastases is associated with a relatively low incidence of NSLN metastasis (13.3 % of cases) as compared with parenchymal, mixed localization, and multifocal lesion (42.9 % of cases) ($p = 0.002$). For SLN metastases > 4 mm in size, a incidence of NSLN damage was higher than for metastases of <4 mm in size (43.3% vs 19.3%; $p < 0.05$), as that for invasion of LN structures of > 2 mm in size versus invasion of <2 mm in size (44.4% vs 15.7 %; $p = 0.003$). The identified predictors of NSLN involvement in practice are often combined forming a pattern of predictors. The number of prognostic parameters in the pattern has a significant effect on the incidence of NSLN lesions (<0.001). In particular, the presence of 2 or less predictors is associated with low risk of metastasis in NSLN (0–12.5 % of cases), 3–5 predictors – with a relatively high risk (37.5–44.4 % of cases), 6 predictors – with a very high risk (80 % of cases).

Conclusion. Recognition of predictors of metastasis in NSLN and their number allows us to decide on the need to perform final lymphadenectomy in patients with cutaneous melanoma with subclinical metastases in SLN. Conducting the final lymphadenectomy in patients with a high risk of multiple lesions of regional LNs will provide better locoregional control over stage III cutaneous melanoma and will create optimal conditions for adjuvant drug therapy.

Keywords: cutaneous melanoma, sentinel node, micrometastasis, sentinel lymph node biopsy, complete lymph node dissection, non-sentinel lymph node

For citation: Abramova O.E., Kudryavtsev D.V., Kurilchik A.A., Ivanov S.A. Predictors of subclinical metastasis to non-sentinel lymph nodes for patients having clinically localized cutaneous melanoma. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(4):89–99. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-89-99>

Введение

Меланома кожи (МК) — агрессивная опухоль с высоким метастатическим потенциалом и весьма низкой чувствительностью к системной лекарственной терапии [1]. В связи с этим основным методом лечения локализованных и местно-распространенных форм данного заболевания является хирургическое вмешательство. Оно применяется также с циторедуктивной целью при МК IV стадии, что создает условия для проведения системной лекарственной терапии [2]. Иммуноterapia МК (ингибиторы рецептора программируемой клеточной гибели 1 (iPD-1), ингибиторы CTLA4)

и таргетная терапия (ингибиторы BRAF + ингибиторы MEK) позволили значительно улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. Однако такое лечение не может гарантировать полный контроль над скрытыми регионарными и отдаленными метастазами в связи с непостоянством или недостаточностью терапевтического эффекта, который нередко сопряжен с риском развития нежелательных явлений [3–5].

Для оценки оптимального сочетания объемов хирургического и лекарственного лечения особый интерес представляют пациенты с субклиническими метастазами МК в регионарные лимфатические узлы (ЛН),

выявленными в ходе биопсии сторожевых ЛУ (СЛУ). В частности, не достигнуто консенсуса в отношении необходимости дальнейшего хирургического лечения при обнаружении метастазов в СЛУ. Ранее таким больным выполняли радикальную лимфаденэктомию (ЛАЭ) пораженного лимфатического бассейна, которую в литературе принято называть завершающей ЛАЭ. Однако данное вмешательство сопряжено с развитием нежелательных явлений, таких как лимфогенные отеки, плекситы и ограничение подвижности конечностей. В то же время результаты ряда исследований, в том числе самого крупного из посвященных оценке эффективности завершающей ЛАЭ — MSLT II, показали, что значимо лучший регионарный контроль в группе с ЛАЭ не влияет на отдаленные результаты лечения [6]. Рутинное выполнение ЛАЭ позволило выявить, что частота поражения несторожевых ЛУ (НСЛУ) у больных МК составляет 24–30 %, и, соответственно, 70 % больных с положительным СЛУ не нуждаются в завершающей ЛАЭ. Широкое внедрение в качестве адъюванта ингибиторов контрольных точек и таргетных препаратов, подкрепленное результатами исследований COMBI-AD и Keynote-054, позволило сделать выводы, что нет необходимости в рутинном выполнении завершающей ЛАЭ, и новые средства адъювантного системного лечения обеспечат регионарный контроль над МК III стадии [7, 8]. В связи с этим наблюдается значимое снижение частоты выполнения завершающей ЛАЭ у больных МК с субклиническими метастазами в СЛУ [9].

Однако результаты крупного многоцентрового исследования II фазы Z. Eroglu и соавт. вызвали сомнения в необходимости отказа от рутинного применения завершающей ЛАЭ, а также в высокой эффективности адъювантной iPD-1-терапии как средства регионарного контроля над МК [10]. В этой работе изучалась эффективность адъювантной терапии iPD-1 при метастазах в СЛУ в группе завершающей ЛАЭ и в группе без нее. В частности, в подгруппе пациентов с меланомами с изъязвлением и толщиной >1 мм (с признаками, которые по данным наших исследований не свидетельствуют о высоком риске метастазирования в НСЛУ) [11] без завершающей ЛАЭ регионарные рецидивы на фоне лечения iPD-1 наблюдались в 46 % случаев против 11 % в подгруппе пациентов с ЛАЭ. Подобные результаты ставят под сомнение целесообразность отказа от этого хирургического вмешательства в клинической практике и, скорее, свидетельствуют о необходимости разработки критериев, позволяющих выделить группу больных МК с метастазами в СЛУ с высоким риском развития регионарного рецидива, у которых ЛАЭ является необходимым компонентом лечения.

Цель исследования — выявить предикторы высокого риска метастазирования в НСЛУ у больных МК с субклиническими метастазами в СЛУ.

Материалы и методы

В исследование включены 92 пациента с клинически локализованной МК (сT1–4N0M0), у которых в ходе биопсии СЛУ выявлено субклиническое поражение СЛУ, в связи с чем выполнена завершающая ЛАЭ. Визуализацию СЛУ выполняли радионуклидным методом с использованием технеция-99 (^{99m}Tc) с оценкой распределения радиофармпрепарата (РФП) посредством планарной лимфосцинтиграфии (ЛСГ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Интраоперационная навигация СЛУ осуществлялась ручными гамма-детекторами «Радикал» или Radpointer. Анализировали качественные и количественные морфологические характеристики первичной опухоли и метастазов в СЛУ, а также количество ЛУ, вовлеченных в отток лимфы от опухоли, что было доступно при картировании СЛУ по данным ЛСГ или ОФЭКТ/КТ.

Результаты

Метастазы в НСЛУ выявлены у 26 (28,3 %) из 92 больных, включенных в исследование, у 66 (71,7 %) пациентов метастазы были только в СЛУ.

По результатам ЛСГ и ОФЭКТ/КТ пациенты разделены на группы по количеству ЛУ, активно накапливающих РФП. В 1-ю группу вошли пациенты с 1 ЛУ, накапливающим РФП, во 2-ю — с 2, в 3-ю — с 3 и более. У 5 (15,2 %) из 33 (35,9 %) больных с 1 активным СЛУ выявлены метастазы в НСЛУ в этом же лимфатическом коллекторе (рис. 1). У 13 (32,5 %) из 40 (43,5 %) больных, у которых 2 ЛУ с интенсивностью различной степени накапливали РФП, и у 8 (42,1 %) из 19 (20,7 %) больных с 3 и более активными ЛУ выявлено метастатическое поражение НСЛУ.

Частота поражения НСЛУ во 2-й и 3-й группах была в 2–2,5 раза выше, чем в 1-й группе, что при отсутствии значимых различий между ними ($p = 0,108$) позволило объединить их и сформировать 2 группы по количеству дренирующих ЛУ. В 1-ю группу вошли 33 пациента с 1 дренирующим ЛУ (собственно СЛУ), у 5 (15,2 %) из которых были метастазы в НСЛУ. Во 2-ю группу включены 59 пациентов с несколькими дренирующими ЛУ в одной регионарной зоне, из которых сторожевым считался ЛУ с наивысшей активностью накопления РФП. У 21 (35,6 %) больного были поражены НСЛУ ($p = 0,05$; U-критерий Манна–Уитни); при оттоке лимфы от опухоли в несколько ЛУ в 3,095 раза увеличивался риск поражения НСЛУ (отношение шансов (ОШ) 3,095; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,040–9,211) ($p = 0,042$).

Аналогичный статистический анализ выполнен и в отношении количества лимфатических бассейнов, вовлеченных в отток лимфы от первичной МК. У 62 пациентов лимфоотток осуществлялся в 1 регионарную зону. В этой группе метастатическое поражение НСЛУ

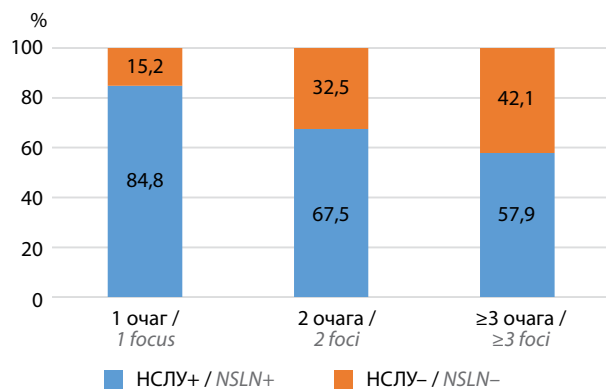


Рис. 1. Частота метастатического поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) по данным планарной лимфосцинтиграфии (количество относительно лимфатических узлов, дренирующих опухоль)

Fig. 1. Incidence of non-sentinel lymph node (NSLN) metastatic lesions as measured by planar lymphoscintigraphy (number of lymph nodes draining the tumor)

отмечено у 13 (20,9 %) больных, в группе больных с ≥ 2 зонами лимфооттока — у 13 (43,3 %) из 30. Результаты анализа с использованием U-критерия Манна–Уитни показали, что у пациентов с метастазами в НСЛУ в среднем было 2 лимфатических бассейна, вовлеченных в отток лимфы, у пациентов с метастатическим процессом только в СЛУ — 1. Таким образом, наличие нескольких зон лимфооттока от первичной опухоли также ассоциировано с большим риском метастазирования в НСЛУ ($p = 0,046$) и в 2,9 раза увеличивает риск множественного поражения ЛУ (ОШ 2,882; 95 % ДИ 1,119–7,425; $p = 0,028$).

В ходе дополнительного статистического исследования сформированы 3 группы. В 1-ю группу вошли 33 пациента, у которых дренирование лимфы наблюдали только в 1 ЛУ; у 5 (15,1 %) из них были метастазы в НСЛУ. Во 2-ю группу включены 38 больных с дренированием лимфы несколькими ЛУ в 1 лимфатическом бассейне, у 10 (26,3 %) из которых наблюдалось метастатическое поражение НСЛУ. В 3-ю группу вошел 21 пациент с множественными активными ЛУ в нескольких лимфатических бассейнах, у 11 (52,4 %) из которых выявлены метастазы в НСЛУ. Частота поражения НСЛУ в 3-й группе была в 3,7 и 1,9 раза выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p = 0,003$; $p = 0,037$ соответственно; χ^2 -критерий). В среднем наличие ≥ 2 дренирующих ЛУ в ≥ 2 лимфатических бассейнах увеличивало риск метастазирования в НСЛУ в 3,5 раза (ОШ 3,500; 95 % ДИ 1,240–9,880; $p = 0,018$).

Данные результаты позволяют с полным основанием рассматривать вовлечение в лимфатический отток ≥ 2 ЛУ фактором, ассоциированным с высоким риском метастазирования в НСЛУ у пациентов с МК с поражением сторожевого ЛУ, особенно если наблюдается отток более чем в 1 лимфатический коллектор.

В исследовании также изучена связь морфологических характеристик первичной МК и метастазов в СЛУ с риском поражения НСЛУ. Так, пациенты с меланомами толщиной ≤ 1 мм ($n = 3$) и от 1,1 до 2 мм ($n = 8$) не имели метастатического поражения НСЛУ. В то же время в группе больных с опухолями толщиной от 2,1 до 4 мм ($n = 37$) оно наблюдалось в 10 (27 %) случаях, в группе больных с опухолями толщиной ≥ 4 мм ($n = 44$) — в 16 (36,4 %).

Различий в частоте метастазирования в НСЛУ между группами меланом толщиной 2,1–4 мм и ≥ 4 мм выявлено не было, что позволило для дальнейшего анализа сформировать только 2 группы — меланомы толщиной < 2 и > 2 мм. Как отмечено выше, у пациентов с МК толщиной ≤ 2 мм метастазов в НСЛУ не было, а при толщине опухоли > 2 мм частота их поражения составила 32,1 % ($p = 0,030$; χ^2 -критерий). Таким образом, толщина МК > 2 мм в 1,4 раза увеличивает риск множественного поражения ЛУ (ОШ 1,473; 95 % ДИ 1,268–71,711; $p = 0,027$).

У 67 (72,8 %) из 92 пациентов, включенных в исследование, наблюдали изъязвление первичной опухоли; частота поражения НСЛУ у них составила 35,8 % ($n = 24$) против 8 % ($n = 2$) в группе без изъязвления ($n = 25$) ($p = 0,008$; χ^2 -критерий). Наличие изъязвления увеличивало риск поражения НСЛУ в 6,14 раза (95 % ДИ 1,328–28,389).

В то же время ни одна из других изученных морфологических характеристик первичной меланомы, влияющих на прогноз при МК, не имела связи с риском метастазирования в НСЛУ. В частности, в случае инвазивных меланом при любом уровне инвазии по классификации Clark наблюдали сравнимый риск метастазирования в несколько ЛУ (табл. 1).

Степень выраженности лимфоидной инфильтрации и отражение реакции иммунной системы на опухолевый процесс не влияли на частоту развития метастазов в НСЛУ (табл. 2). Митотический индекс (количество делящихся опухолевых клеток от общего числа клеток, измеряемое в числе митозов на 1 мм² при 40-кратном увеличении) не продемонстрировал прогностической ценности в отношении риска поражения НСЛУ (табл. 3).

У 61 пациента морфологические препараты были доступны для оценки митотического индекса, не выявлено закономерного влияния этого показателя на риск метастазирования в НСЛУ. Более того, среднее число митозов в первичной опухоли у больных с поражением НСЛУ составило $2,38 \pm 3,788$ на мм², а у больных без их поражения — $2,73 \pm 3,088$ на мм² ($p = 0,104$; U-критерий Манна–Уитни).

Для метастазов в СЛУ такие морфологические характеристики, как размер субклинического поражения СЛУ, его локализация, глубина инвазии, были оценены как влияющие на риск метастазирования в НСЛУ.

Таблица 1. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от уровня инвазии первичной меланомы кожи по классификации Clark ($n = 92$)

Table 1. Incidence of non-sentinel lymph node lesions (NSLN) depending on the level of primary cutaneous melanoma invasion by Clark classification ($n = 92$)

Уровень инвазии Level of invasion	Количество НСЛУ+ ($n = 26$) Number of NSLN+ ($n = 26$)		p (U-критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney U-test)
	Абс. Abs.	%	
I ($n = 0$)	—	—	0,952
II ($n = 4$)	1	25	
III ($n = 41$)	12	29,3	
IV ($n = 33$)	9	27,3	
V ($n = 14$)	4	28,6	

Таблица 2. Частота метастазирования в несторожевые лимфатические узлы (НСЛУ) в зависимости от степени лимфоидной инфильтрации ($n = 84$)

Table 2. Incidence of non-sentinel lymph node metastasis (NSLN) depending on the degree of lymphoid infiltration ($n = 84$)

Лимфоидная инфильтрация Lymphoid infiltration	Количество НСЛУ+ ($n = 24$) Number of NSLN + ($n = 24$)		p (χ^2 -критерий) p (χ^2 -criterion)
	Абс. Abs.	%	
Отсутствует ($n = 12$) None ($n = 12$)	3	25,0	0,525
Слабо выражена ($n = 44$) Slightly expressed ($n = 44$)	11	25,0	
Умеренно выражена ($n = 19$) Moderately expressed ($n = 19$)	8	42,1	
Сильно выражена ($n = 9$) Strongly expressed ($n = 9$)	2	22,2	

Таблица 3. Частота метастазирования в несторожевые лимфатические узлы (НСЛУ) в зависимости от митотической активности меланомы ($n = 61$)

Table 3. Incidence of non-sentinel lymph node metastasis (NSLN) depending on the mitotic melanoma activity ($n = 61$)

Число митозов/мм ² Number of mitoses/mm ²	Количество НСЛУ+ ($n = 21$) Number of NSLN+ ($n = 21$)	
	Абс. Abs.	%
0 ($n = 10$)	5	50
1 ($n = 25$)	11	44
2 ($n = 7$)	0	0
3 ($n = 4$)	1	25
4 ($n = 6$)	1	16,7
5 ($n = 2$)	0	0
8 ($n = 2$)	1	50
9 ($n = 2$)	1	50
10 ($n = 1$)	0	0
15 ($n = 2$)	1	50

Таблица 4. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от размеров метастазов меланомы кожи в сторожевых лимфатических узлах

Table 4. Incidence of non-sentinel lymph node lesions (NSLN) depending on size of cutaneous melanoma metastases to the sentinel lymph nodes

Размер метастаза, мм (<i>n</i> = 87) Metastasis size, mm (<i>n</i> = 87)	Количество НСЛУ+ (<i>n</i> = 24) Number of NSLN+ (<i>n</i> = 24)		<i>p</i>
	Абс. Abs.	%	
<0,1 (<i>n</i> = 4)	0	0	>0,05*
0,1–1 (<i>n</i> = 27)	5	18,5	>0,25**
1,1–2 (<i>n</i> = 13)	4	30,8	<0,25***
2,1–4 (<i>n</i> = 13)	2	15,4	>0,5****
>4 (<i>n</i> = 30)	13	43,3	<0,05*****

*Сравнение групп пациентов с размером метастазов <0,1 и >4 мм, 2,1–4 и >4 мм. **Сравнение групп пациентов с размером метастазов <0,1 и 0,1–1 мм, 0,1 и 2,1–4 мм, 0,1–1 и 1,1–2 мм. ***Сравнение групп пациентов с размером метастазов <0,1 и 1,1–2 мм. ****Сравнение групп пациентов с размером метастазов 0,1–1 и 2,1–4 мм, 1,1–2 и 2,1–4 мм, 2,1–4 и >4 мм. *****Сравнение групп пациентов с размером метастазов с 0,1–1 и >4 мм.

*Comparison of patient groups with metastatic size <0,1 and >4 mm, 2,1–4, and >4 mm. **Comparison of patient groups with metastatic size <0,1 and 0,1–1 mm, 0,1 and 2,1–4 mm, 0,1–1 and 1,1–2 mm. ***Comparison of patient groups with metastatic size <0,1 and 1,1–2 mm. ****Comparison of patient groups with metastatic size 0,1–1 and 2,1–4 mm, 1,1–2 and 2,1–4 mm, 2,1–4 and >4 mm. *****Comparison of groups of patients with metastatic size with 0,1–1 and >4 mm.

Размеры метастазов в СЛУ и частота поражения НСЛУ определены у 87 больных (табл. 4).

Данные, представленные в табл. 4, демонстрируют значимое увеличение частоты метастазирования в НСЛУ при метастазах в СЛУ >4 мм. Эти различия были значимыми при сравнении с группами пациентов с метастазами >0,1 ($p < 0,01$), 0,1–1 ($p < 0,05$) и 2,1–4 мм ($p < 0,05$) (*t*-критерий Стьюдента). Только группа с метастазами размерами 1,1–2 мм сильно выбивалась из данной тенденции ($p > 0,2$). Дополнительный анализ с использованием χ^2 -критерия также показал значимые различия между группами больных с метастазами размером 0,1–1 и >4 мм, однако между группами пациентов с метастазами 1,1–2 мм и >4 мм и 2,1–4 и >4 мм различия были менее значимы: $p > 0,25$ и $p < 0,1$ соответственно.

С целью увеличения статистической силы исследования, пользуясь тем, что не было выявлено значимых различий между группами пациентов с метастазами в СЛУ размерами 0,1–1, 1,1–2 и 2,1–4 мм ($p > 0,5$), они были объединены в одну группу – больных с метастазами размером <4 мм. Результаты сравнительного анализа этой группы ($n = 57$) с группой больных с метастазами размером >4 мм ($n = 30$) показали значимые различия в частоте поражения НСЛУ: $p = 0,02$ (*t*-критерий Стьюдента); $p < 0,025$ (χ^2 -критерий) и $p < 0,05$ (χ^2 -критерий с поправкой Йетса для таблиц 2×2 (парный анализ)). В целом факт наличия метастаза в СЛУ размером >4 мм был значимо ассоциирован с поражением НСЛУ (ОШ 3,198; 95 % ДИ 1,204–8,494; $p = 0,02$).

В ходе оценки влияния локализации метастаза в СЛУ на основе данных, представленных в литературе [12, 13], выделены следующие варианты локализации – субкапсулярная, паренхиматозная, смешанная, многофокусная и субтотальная (табл. 5).

Наименьший риск поражения НСЛУ наблюдался при субкапсулярной локализации метастаза в СЛУ. Все остальные варианты локализации ассоциированы с более высокой частотой метастазирования в НСЛУ. Небольшая численность групп не позволила выявить статистическую значимость различий в каждой рассматриваемой группе, даже несмотря на то, что показатели частоты поражения НСЛУ различались в несколько раз. Так, частота возникновения метастазов в НСЛУ при смешанной их локализации была в 2,7 раза выше, чем при субкапсулярной, а в подгруппах многофокусного и субтотального поражения СЛУ – в 3,2 и 4,3 раза соответственно. Смешанная локализация метастазов может быть рассмотрена как вариант многофокусного поражения СЛУ, что позволило объединить эти две подгруппы в одну и сравнить ее с подгруппой субкапсулярной локализации. В этом случае различия между субкапсулярной и объединенной подгруппами (13,3 % против 37,5 %) оказывались статистически значимыми ($p < 0,05$). При объединении всех групп, сильно различающихся по частоте развития метастазов в НСЛУ от группы с субкапсулярной локализацией метастазов, различия становились высоко значимыми. В частности, в группе субкапсулярной локализации ($n = 45$) метастазы в НСЛУ наблюдали в 6 (13,3 %) случаях, в объединенной группе локали-

Таблица 5. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от локализации метастаза в сторожевых лимфатических узлах ($n = 87$)

Table 5. Incidence of non-sentinel lymph node lesions (NSLN) depending on sentinel node metastasis site ($n = 87$)

Локализация Location	Количество НСЛУ+ ($n = 24$) Number of NSLN+ ($n = 24$)		p
	Абс. Abs.	%	
Субкапсулярная ($n = 45$) Subcapsular ($n = 45$)	6	13,3	0,002*
Паренхиматозная ($n = 4$) Parenchymal ($n = 4$)	1	25,0	0,523**
Смешанная ($n = 17$) Mixed ($n = 17$)	6	35,3	0,051***
Мультифокусная ($n = 7$) Multifocal ($n = 7$)	3	42,9	0,055****
Субтотальная ($n = 14$) Subtotal ($n = 14$)	8	57,1	0,001*****

*Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и несубкапсулярной локализациями метастаза. **Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и паренхиматозной локализациями метастазов. ***Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и смешанной локализациями метастазов. ****Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и мультифокусной локализациями метастазов. *****Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и субтотальной локализациями метастазов.

*Comparison of subcapsular and non-subcapsular metastasis patient groups. **Comparison of subcapsular and parenchymal metastasis patient groups.

Comparison of subcapsular and mixed metastasis patient groups. *Comparison of subcapsular and multifocal metastasis patient groups.

*****Comparison of groups of patients with subcapsular and subtotal sites of metastases.

Таблица 6. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от глубины инвазии метастаза в структуры сторожевого лимфатического узла (СЛУ)

Table 6. Incidence of non-sentinel lymph node (NSLN) lesions depending on depth of invasion of metastasis into sentinel lymph node (SLN) structures

Глубина инвазии метастаза в СЛУ, мм ($n = 87$) Depth of invasion of metastasis in SLN, mm ($n = 87$)	Количество НСЛУ+ ($n = 24$) Number of NSLN+ ($n = 24$)		p
	Абс. Abs.	%	
<0,3 ($n = 26$)	3	11,5	0,006*
0,3–1 ($n = 14$)	3	21,4	0,132**
1,01–2 ($n = 11$)	2	18,2	0,116***
2,01–4 ($n = 36$)	16	44,4	0,003****

*Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии <0,3 и >2 мм. **Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии <0,3–1 и >2 мм.

Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии 1,01–2 и >2 мм. *Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии ≤2 и >2 мм.

*Comparison of patient groups with depth of invasion <0.3 and >2 mm. **Comparison of patient groups with depth of invasion <0.3–1 and >2 mm.

Comparison of patient groups with depth of invasion 1.01–2 and >2 mm. *Comparison of patient groups with depth of invasion ≤2 and >2 mm.

Таблица 7. Результаты частотного анализа по количеству предикторов в группах без поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) и с их поражением (с использованием U-критерия Манна–Уитни)

Table 7. Results of frequency analysis by number of predictor analysis in groups without and with non-sentinel lymph node lesions (NSLN) (using Mann–Whitney U-test)

Показатель Parameter	Количество признаков Number of variables		p
	Медиана Median	Q ₁ –Q ₃	
НСЛУ– (n = 66) NSLN– (n = 66)	2	1–4	<0,001
НСЛУ+ (n = 26) NLLN+ (n = 26)	4	3–5	

Примечание. Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль.

Note. Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

зации высокого риска (паренхиматозная, смешанная, многофокусная и субтотальная локализации) – в 18 (42,9 %) ($p = 0,002$; χ^2 -критерий).

Таким образом, несубкапсулярная локализация метастазов в СЛУ ассоциирована со значимо более высоким риском поражения НСЛУ по сравнению с группой их субкапсулярной локализации (ОШ 4,875; 95 % ДИ 1,698–13,996; $p = 0,003$).

Несмотря на то что субкапсулярная локализация метастазов в СЛУ ассоциирована с низким риском метастазирования в НСЛУ, дальнейшая их эволюция приводит к инвазии в паренхиму ЛУ, и, соответственно, глубина инвазии отражает прогрессию опухоли и увеличение опухолевой нагрузки, что может быть связано с риском дальнейшего метастазирования. Данное предположение проверено нами в ходе исследования. Частота поражения НСЛУ в зависимости от глубины инвазии метастаза в структуры СЛУ представлена в табл. 6.

В частности, выявлено, что глубина инвазии метастазов в структуры СЛУ >2 мм значимо ассоциирована с высоким риском поражения НСЛУ; частота этого явления оказалась более чем в 2 раза выше, чем в группах с меньшей глубиной инвазии метастазов в СЛУ. Благодаря увеличению статистической мощности сравнительного анализа за счет объединения групп с низким риском поражения НСЛУ (глубина инвазии <2 мм ($n = 51$)) выявлены высокозначимые различия между объединенной группой и группой пациентов с глубиной инвазии >2 мм. Так, поражение НСЛУ в группе больных с глубиной инвазии <2 мм ($n = 51$) наблюдалось в 8 (15,7 %) случаях, в группе больных с глубиной инвазии >2 мм ($n = 36$) – в 16 (44,4 %) ($p = 0,003$). В целом глубина инвазии метастазов в паренхиму СЛУ >2 мм увеличивала риск поражения НСЛУ в 4,3 раза (ОШ 4,300; 95 % ДИ 1,581–11,698; $p = 0,004$).

Представленный однофакторный статистический анализ выявил 6 факторов, статистически значимо ассоциированных с риском метастатического поражения НСЛУ у больных МК с субклиническими метастазами в СЛУ, что позволяет рассматривать их в качестве предикторов этого явления. К этим факторам относят количество ЛУ, вовлеченных в отток лимфы, выявляемых в процессе картирования СЛУ радионуклидным методом, толщину первичной МК >2 мм и ее изъязвление, размер метастазов в СЛУ >4 мм, его инвазия в структуры ЛУ >2 мм, а также несубкапсулярную локализацию метастазов в СЛУ. В клинической практике чаще наблюдается сочетание данных предикторов, в связи с чем высказано предположение, что большее их количество может быть ассоциировано с более высоким риском поражения НСЛУ. Данное предположение подтвердили результаты анализа с использованием U-критерия Манна–Уитни: среднее количество предикторов у пациентов с поражением НСЛУ составило 4, у пациентов с поражением только СЛУ – 2 (табл. 7). Значения нижнего и верхнего квартилей были выше у больных с поражением НСЛУ (3–5 предикторов), чем у больных без их поражения (1–4 предиктора) ($p < 0,001$).

Наличие закономерности влияния количества предикторов на частоту поражения НСЛУ позволило продолжить исследование и определить критическое их количество, приводящее к статистически значимому возрастанию риска вовлечения НСЛУ в метастатический процесс (табл. 8).

В ходе анализа выделены 3 группы риска поражения НСЛУ в зависимости от количественного состава паттерна предикторов. В частности, в группе низкого риска (0–12,5 %) наблюдалось 0–2 предиктора, в группе относительно высокого риска (37,5–44,4 %) – от 3 до 5, в группе высокого риска (80 %) – 6. Различия между

Таблица 8. Зависимость частоты развития метастазов в несторожевых лимфатических узлах (НСЛУ) в зависимости от количества предикторов высокого риска их поражения

Table 8. Dependence of incidence of metastases in the non-sentinel lymph nodes (NSLN) depending on the number of predictors of high risk of their damage

Количество предикторов среди пациентов в выборке (<i>n</i> = 92) Number of predictors among patients in the sample (<i>n</i> = 92)	Количество НСЛУ+ (<i>n</i> = 26) Number of NSLN+ (<i>n</i> = 26)	
	Абс. Abs.	%
0 (<i>n</i> = 4)	0	0
1 (<i>n</i> = 13)	0	0
2 (<i>n</i> = 24)	3	12,5
3 (<i>n</i> = 16)	6	37,5
4 (<i>n</i> = 12)	5	41,7
5 (<i>n</i> = 18)	8	44,4
6 (<i>n</i> = 5)	4	80,0

группами низкого и среднего рисков оказались статистически значимыми ($p < 0,01$), в то же время из-за небольшого числа больных в группе высокого риска нельзя было провести корректный статистический анализ, несмотря на то что частота поражения в группе высокого риска была в 2 раза выше, чем в группе относительно высокого риска (табл. 9).

С целью дополнительной проверки полученных результатов, а также оценки чувствительности и специфичности метода выполнено построение прогностической модели вероятности поражения НСЛУ методом логистической регрессии. График кривой данного ROC-анализа зависимости вероятности выявления

положительного НСЛУ от числа предикторов (значение логистической функции P) представлены на рис. 2. Площадь под ROC-кривой составила $0,781 \pm 0,058$ (95 % ДИ $0,667-0,895$), в связи с чем полученная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из площади под ROC-кривой, прогнозирование поражения НСЛУ по количеству предикторов в рамках модели будет верным с вероятностью 78,1 %.

Пороговое значение количества предикторов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена J , составило 3 (рис. 3). Таким образом, наличие ≥ 3 предикторов ассоциировано с увеличением риска поражения НСЛУ, что прямо

Таблица 9. Группы риска метастазирования в несторожевые лимфатические узлы (НСЛУ) у пациентов с меланомой кожи с метастазом в сторожевом лимфатическом узле

Table 9. Non-sentinel lymph node metastasis (NSLN) risk groups in cutaneous melanoma patients with sentinel lymph node metastasis

Количество факторов Number of factors	Частота поражения НСЛУ, % Incidence of NSLN lesions, %	Отношение шансов Odds ratio	Рекомендация Recommendation	<i>p</i>
0–2	0–12,5	—	Не рекомендовано проведение ЛАЭ No recommended LAE	—
3–5	37,5–44,4	9,500 (95 % ДИ 2,551–35,381)* 9,500 (95 % CI 2.551–35.381)*	Рекомендовано рассмотреть проведение ЛАЭ It is recommended to consider the implementation of LAE	0,001*
6	80,0	50,667 (95 % ДИ 4,215–609,058)** 50,667 (95% CI 4.215–609.058)**	Абсолютные показания к проведению ЛАЭ Absolute indications for implementation of LAE	0,002**

*Сравнение групп с 0–2 и 3–5 факторами. **Сравнение групп с 0–2 и 6 факторами.

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ЛАЭ – лимфаденэктомия.

*Comparison of groups with 0–2 and 3–5 factors. **Comparison of groups with 0–2 and 6 factors.

Note. CI – confidence interval; LAE – lymphadenectomy.

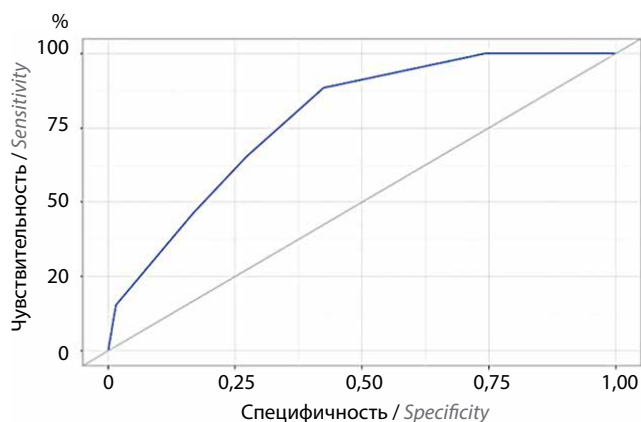


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений количества предикторов
Fig. 3. Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on threshold values of the predictors number

подтверждало ранее полученные результаты. Чувствительность и специфичность модели составили 88,5 и 57,6 % соответственно.

Дополнительный анализ подтвердил, что отсутствие или наличие 1–2 предикторов ассоциировано с низким риском метастазирования в НСЛУ, который возрастает практически в 3 раза при ≥ 3 предикторах и становится очень высоким при выявлении 6 предикторов. Добавление каждого следующего фактора увеличивало риск поражения НСЛУ в 2,031 раза ($p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящее время в отечественных и зарубежных рекомендациях, в частности в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США [14], не говорится о необходимости рутинного выполнения завершающей ЛАЭ больным с метастазами в СЛУ. Внимание акцентируется на том, что этот вопрос необходимо обсудить с пациентом, а также нужно учитывать факторы прогноза относительно течения заболевания [15]. Мы предлагаем алгоритм отбора пациентов для расширения объема операции, позволяющий лечащему врачу принять решение о проведении завершающей ЛАЭ или отказе от нее при наличии субклинических метастазов в СЛУ для обеспечения наилучшего локорегионарного контроля над МК III стадии перед началом адъювантной лекарственной терапии с целью улучшения условий ее проведения. Оценка предикторов метастазирования в НСЛУ позволяет отнести пациентов к группам низкого, относительно высокого или высокого рисков поражения этих ЛУ. Методика легко воспроизводима, поскольку использует критерии, доступные при стан-

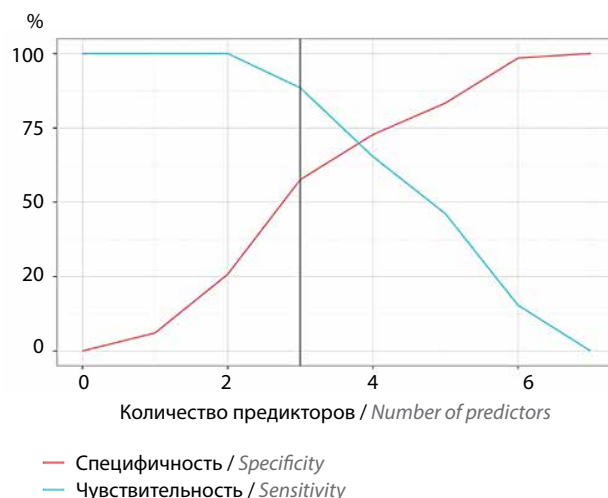


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности поражения несторожевых лимфатических узлов от количества предикторов
Fig. 2. ROC-curve characterizing dependence of probability of non-sentinel lymph node lesions on the number of predictors

дартном картировании СЛУ и морфологическом исследовании первичной МК и регионарных ЛУ, что делает ее удобной в клинической практике.

Заключение

Частота метастазирования в НСЛУ у пациентов с МК и субклиническими метастазами в СЛУ составила 28,3 %. Риск метастазирования в НСЛУ значимо возрастает при наличии такой особенности оттока лимфы от опухоли, как наличие ≥ 2 дренирующих ЛУ ($p = 0,036$), а также таких морфологических характеристик первичной меланомы и метастазов в СЛУ, как толщина опухоли по Бреслоу > 2 мм ($p = 0,027$), изъязвление первичной МК ($p = 0,008$), локализация метастаза в паренхиме ЛУ и многофокусный характер поражения СЛУ ($p = 0,002$), размер метастаза в СЛУ > 4 мм ($p = 0,02$) или глубина инвазии в структуры ЛУ > 2 мм ($p = 0,026$).

Данные характеристики могут быть использованы как предикторы при выявлении пациентов с высоким риском метастазирования в НСЛУ, в частности по их количеству. Данные предикторы образуют так называемый паттерн предикторов. Отсутствие или наличие 1–2 предикторов ассоциировано с низким риском метастазирования в НСЛУ ($\leq 12,5$ %), 3–5 предикторов — с относительно высоким риском (37,5–44,4 %), 6 — с высоким риском (80 %) ($p = 0,002$). Пациентам с наличием ≥ 3 предикторов метастазирования в НСЛУ обоснованно можно предложить выполнение завершающей ЛАЭ с целью обеспечения лучшего регионарного контроля над заболеванием, в результате чего будут созданы наиболее оптимальные условия для проведения последующей адъювантной системной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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
- Garbe C., Eigentler T.K., Keilholz U. et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16(1):5–24. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0190
- Finn L., Markovic S.N., Joseph R.W. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med* 2012;2(10):23. DOI: 10.1186/1741-7015-10-23
- Jang S., Atkins M.B. Treatment of BRAF-mutant melanoma: the role of vemurafenib and other therapies. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(1):24–31. DOI: 10.1038/clpt.2013.197
- Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
- Delgado A.F., Zommarodi S., Delgado A.F. 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
- Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
- Wysocki W.M., Grela-Wojewoda A., Jankowski M. Fallen dogmas: recent advances in locoregionally advanced melanoma. *Pol Arch Intern Med* 2021;131(5):464–8. DOI: 10.20452/pamw.15936
- Broman K.K., Hughes T.M., Bredbeck B.C. et al. International high risk melanoma consortium. international center-level variation in utilization of completion lymph node dissection and adjuvant systemic therapy for sentinel lymph node positive melanoma at major referral centers. *Ann Surg* 2023;277(5):e1106–15. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005370
- Eroglu Z., Broman K.K., Thompson J.F. et al. Outcomes with adjuvant anti-PD-1 therapy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma without completion lymph node dissection. *J Immunother Cancer* 2022;10(8):e004417. DOI: 10.1136/jitc-2021-004417
- Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А. и др. Регионарная лимфаденэктомия в лечении больных меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;1:28–37. DOI: 10.17650/2219-4614-2023-15-1-28-37
- Abramova O.E., Kudryavtsev D.V., Kurilchik A.A., Ivanov S.A. Regional lymphadenectomy in the treatment of patients with melanoma skin with metastases in the sentinel lymph nodes. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(1):28–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2023-15-1-28-37
- Dewar D.J., Newell B., Green M.A. et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3345–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.177
- Govindarajan A., Ghazarian D.M., McCready D.R. et al. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):906–12. DOI: 10.1245/s10434-006-9241-3
- Melanoma: cutaneous version 2.2024. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).
- Меланома кожи и слизистых. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_3. Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_3.

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: сбор данных, редактирование.

Authors' contributions

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: collecting data, 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
Все 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 A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.09.2024. **Принята к публикации:** 18.10.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.
Article submitted: 19.09.2024. **Accepted for publication:** 18.10.2024. **Published online:** 20.01.2025.