

УДК 616-006.81.04

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОПСИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В., Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Стародубцев А.Л., Двинских Н.Ю., Кондрашова Л.М., Пахоменко К.В., Иванов В.Е.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России; РФ, 249035, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, микрометастазы, регионарные рецидивы, биопсия сторожевого лимфатического узла, Технефит, ручной гамма-детектор

Введение. Иссечение первичной меланомы кожи (МК) является простым, распространенным и относительно эффективным методом лечения локализованной формы данного заболевания. Однако после такого лечения в 19–24% случаев развиваются рецидивы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ), причиной которых являются микрометастазы, уже присутствующие в них на момент лечения первичной опухоли. Единственным методом, позволяющим своевременно выявить данные метастазы, является биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ). Однако результаты практического применения этого метода, по данным литературы, остаются противоречивыми.

Цель исследования. Оценить непосредственные и отдаленные результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных клинически локализованной меланомой кожи с использованием отечественного радиофармпрепарата и оборудования.

Материалы и методы. В исследование последовательно в три группы включены 847 больных клинически локализованной МК (сТюбаяN0M0). Группу I составили 212 больных, которым выполнено только широкое иссечение первичной опухоли, II – 241 пациент, у которых широкое иссечение МК сопровождалось одномоментной профилактической лимфаденэктомией (пЛАЭ), III – 394 больных, которым, кроме широкого иссечения МК, выполняли БСЛУ. Локализацию СЛУ осуществляли отечественным радиофармпрепаратом – ^{99m}Tc -Технефит, а интраоперационную навигацию – ручным гамма-детектором «Радикал».

Результаты. В подгруппах МК толщиной до 1 мм включительно общая частота метастазов в регионарные ЛУ составила в I группе 5,9%, во II – 6,9% и в III – 4,7% случаев. Редкость данного события снижала актуальность применения дополнительных методов регионального контроля у этого контингента больных. Так, показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости в этих группах составили: в I – $82,4 \pm 5,7$ и $82,4 \pm 5,7\%$, во II – $90,9 \pm 6,2$ и $90,9 \pm 6,2\%$ ($p=0,080$) и в III – $90,8 \pm 5,2$ и $90,8 \pm 5,2\%$ ($p=0,106$ и $p=0,795$ соответственно). Показатели актуаральной специфической выживаемости в подгруппах тонких МК составили: в I группе – $87,3 \pm 5,4$ и $87,3 \pm 5,4\%$, во II – за время наблюдения не было зафиксировано летальных исходов ($p=0,03$), в III – $96,9 \pm 2,1$ и $89,5 \pm 7,4\%$ ($p=0,514$ и $p=0,151$ соответственно). В подгруппах МК толщиной более 1 мм общая частота метастазов в ЛУ составила в I группе – 24,4%, во II – 25,9% и в III – 29,1% случаев. В I группе все они соответственно реализовались регионарными рецидивами, во II – в 11,3% были выявлены как микрометастазы в ЛУ при выполнении пЛАЭ и в 14,6% случаев в виде регионарных рецидивов в ранее интактных ЛУ, в то время как в III группе при выполнении БСЛУ микрометастазы были выявлены в 23,9%, а в виде регионарных рецидивов в интактных ЛУ наблюдали только в 5,2% случаев ($p=0,000$). Однако частота регионарных рецидивов в обоих случаях была достоверно ниже, чем после только иссечения первичной меланомы ($p=0,047$ и $p=0,000$ соответственно). Следует отметить наблюдавшуюся стабильную частоту транзитных метастазов МК при поражении ЛУ, которая не зависела от времени и способа выявления метастазов в них. Так, у больных I группы с рецидивами в ЛУ транзитные метастазы наблюдали в 21,1%, во II группе при наличии микрометастазов в ЛУ – в 20,8%, в III – при микрометастазах в СЛУ – в 20,3% против 3,4–5,1% случаев у пациентов без поражения ЛУ ($p=0,000$). Показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости при МК толщиной более 1 мм составили в I группе – $51,9 \pm 4,4$ и $48,8 \pm 4,5\%$, во II – $54,9 \pm 3,7$ и $51 \pm 3,8\%$ ($p=0,648$) против $71 \pm 3,3$ и $64,4 \pm 4,8\%$ в III группе ($p=0,009$ и $p=0,033$ соответственно). Соответствующие показатели актуаральной специфической выживаемости составили в I группе $63,5 \pm 4,3$ и $58,1 \pm 4,6\%$, во II – $69,4 \pm 3,5$ и $63,4 \pm 3,8\%$ ($p=0,405$) против 86 ± 3 и $86 \pm 3\%$ в III группе ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно).

Заключение. БСЛУ – эффективный и безопасный метод выявления субклинических метастазов меланомы кожи в ЛУ – позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных меланомой кожи толщиной более 1 мм. Использование отечественного РФП и оборудования обеспечивает воспроизводимость и повышает практическую доступность метода.

Адрес для корреспонденции

Кудрявцев Дмитрий Владимирович
E-mail: dmitrvk@yandex.ru

Введение

В настоящее время самой распространенной тактикой лечения больных локализованной меланомой кожи (МК), то есть пациентов без клинических и инструментальных данных за наличие регионарных и отдаленных метастазов (сТлюбаяN0M0), является иссечение только первичной опухоли. Дополнительно в качестве адъювантной терапии пациентам с меланомами pT3b и выше может быть рекомендовано назначение адъювантной интерферонтерапии [1, 2]. Однако после данного лечения у 16–24% больных наблюдается развитие регионарных рецидивов заболевания [3–5]. Причиной этих неблагоприятных событий являются субклинические метастазы, уже присутствующие в лимфатических узлах (ЛУ) на момент лечения первичной опухоли, а невозможность их своевременного выявления обусловлена размерами метастазов, которые находятся за пределами разрешающей способности неинвазивных методов диагностики. Однако даже скрытые, они являются самым мощным фактором прогноза, свидетельствующим о принадлежности пациента к другой прогностической группе – стадии заболевания, требующей иного объема лечения. В дальнейшем они манифестируют в виде клинической картины регионарного рецидива заболевания, в большинстве случаев уже в течение первых двух-трех лет наблюдения. Следовательно, своевременное их выявление и удаление предоставляет шанс улучшить непосредственные, а возможно, и отдаленные результаты лечения больных клинически локализованной меланомой кожи.

Требуемый уровень разрешающей способности диагностического метода, необходимый для выявления субклинических метастазов, находится на клеточном уровне, то есть на уровне по крайней мере световой микроскопии. Однако для применения последней необходим материал, в котором с наибольшей вероятностью могут присутствовать данные микрометастазы. Единственной известной в настоящее время технологией, позволяющей найти и получить такой субстрат, является биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) [6–10]. Сторожевым лимфатическим узлом (СЛУ), с учетом его иммунологической функции, является лимфатический узел первого порядка, осуществляющий иммунный надзор над участком кожи или слизистой, на котором расположена данная опухоль.

До настоящего времени БСЛУ в нашей стране пока не получила должного распространения по ряду причин, в том числе и из-за отсутствия рекомендованного именно для этой цели специализированного отечественного радиофармпрепарата (РФП) с необходимыми свойствами, доступного специализированного оборудования, а также дискутабельности вопроса о практической эффективности данного метода, несмотря на то, что данная процедура уже появилась в отечественных рекомендациях по лечению МК [11].

В связи с этим основными целями представляемой работы стало исследование возможности, оценка безопасности и эффективности применения отечественного радиофармпрепарата, обладающего необходимыми свойствами, и отечественного оборудования для интраоперационной навигации СЛУ, а также влияние данной технологии на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных клинически локализованной меланомой кожи. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, промежуточные итоги выполнения которых были частично опубликованы ранее [12].

Материалы и методы

В исследование включены 847 больных клинически локализованной меланомой кожи – сТлюбаяN0M0 (AJCC 7th edit.). Были сформированы две группы исторического контроля, в которых пациенты получили лечение в период с 1985 по 2010 г. В I группу включены 212 больных, получивших традиционное хирургическое лечение – только широкое иссечение первичной меланомы кожи. Во II группу включен 241 больной, которым одномоментно с широким иссечением первичной меланомы выполняли профилактическую ЛАЭ (табл. 1). В III группу включены 394 больных, которые получили лечение в период с 2010 по 2016 г. включительно в объеме широкого иссечения и биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ). В случае выявления микрометастазов в СЛУ в течение 2–3 нед после БСЛУ выполняли радикальную лимфаденэктомию пораженного регионарного лимфатического коллектора. Пациенты, включен-

Таблица 1. Распределение больных меланомой кожи в исследуемых группах по патоморфологической стадии первичной опухоли (pT)

Группы	pT1	pT2	pT3	pT4
№ 1 иссечение, n=212	56 (26,4%)	44 (20,8%)	56 (26,4%)	56 (26,4%)
№ 2 иссечение+пЛАЭ, n=241	29 (12,0%)	46 (19,1%)	94 (39,0%)	72 (29,9%)
№ 3 иссечение+БСЛУ, n=394	85 (21,6%)	87 (22,1%)	132 (33,5%)	90 (22,8%)

ные в эту группу, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все больные лечились в одном подразделении одного медицинского центра, вследствие чего применялись единые принципы и подходы к лечению меланомы кожи за исключением описанной тактики в отношении регионарного контроля заболевания. Более раннее наше исследование продемонстрировало отсутствие влияния применявшихся схем адьювантной терапии на результаты лечения, в связи с чем этот фактор в данной работе не учитывался [13].

Средний возраст больных в I группе составил 51 год, женщин было 138, мужчин – 74, в соотношении 1,86:1 соответственно. Во II группе возрастные характеристики в группе были сравнимы, средний возраст – 49 лет, женщин – 158, мужчин – 84 в соотношении 1,88:1 соответственно. Средний возраст больных в III группе составил 52 года, из них женщин – 241, мужчин – 153, в соотношении 1,58:1 соответственно. Единственное значимое различие между группами было по числу больных с опухолями pT1, их включение в общий анализ приводило к значимому различию между группами по данному прогностическому фактору ($p=0,002$), что, несомненно, повлияло бы и на результаты статистического анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения (см. табл. 1). В связи с этим эффективность применявшихся методов регионарного контроля меланомы кожи в группах пациентов с опухолями pT1 была оценена отдельно. В когорте меланом pT2–4 значимых различий по стадиям первичной МК между исследуемыми группами не было ($p=0,215$). Таким образом, проведение сравнительного статистического анализа между группами больных с промежуточными и толстыми меланомами было корректным (рис. 1).

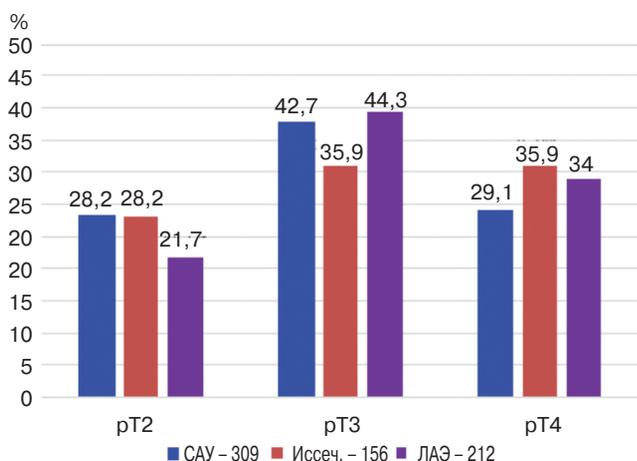


Рис. 1. Распределение больных меланомой кожи толщиной более 1 мм в исследуемых группах в зависимости от патоморфологической стадии первичной опухоли – pT. Иссеч. – иссечение первичной меланомы и наблюдение (группа I); ЛАЭ – иссечение с профилактической ЛАЭ (группа II); СЛУ – иссечение с БСЛУ (группа III)

С целью картирования СЛУ у 3 пациентов, получивших лечение в 2007 г., использовали зарубежный РФП – ^{99m}Tc -Наноцис (Франция), у остальных ($n=391$) больных III группы, включенных в исследование в период с 2010 по 2017 г., с этой целью применяли отечественный РФП ^{99m}Tc -Технефит (Россия, регистрационный номер: ЛС-002365). Обоснование и возможность использования данного РФП для исследования СЛУ, а также отсутствие каких-либо значимых клинических различий в эффективности и безопасности практического применения этого препарата были продемонстрированы нами ранее [14, 15]. Интраоперационную навигацию СЛУ осуществляли с помощью отечественного специализированного ручного гамма-детектора «Радиал», разработанного в НТЦ «Амплитуда» (г. Зеленоград).

Критериями непосредственной эффективности были локальный контроль заболевания (частота местных рецидивов) и регионарный контроль (рецидивы в регионарных лимфатических узлах и/или транзитные метастазы). Отдаленные результаты лечения оценивали по показателям 5- и 7-летней безрецидивной и актуаральной специфической выживаемости.

Показатели выживаемости оценивали методом Kaplan–Meier, достоверность их различий – тестом Log Rank (Mantel–Cox), а сравнительный анализ качественных признаков выполняли по критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой на коэффициент V Крамера и точным критерием Фишера, при необходимости использовали точный критерий Монте–Карло с использованием программного статистического пакета SPSS 17. Критической величиной уровня значимости статистических исследований традиционно считали $p \leq 0,05$.

Результаты

Среди 847 больных, включенных в исследование, не было отмечено случаев локальных рецидивов заболевания. Поэтому все регионарные рецидивы, а также и отдаленные метастазы, развившиеся в последующий период наблюдения, вследствие отсутствия какого-либо другого источника их возникновения расценивались как клиническая манифестация микрометастазов меланомы, которые уже существовали на момент лечения первичной опухоли.

Результат лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной до 1 мм включительно (pT1)

Ввиду отсутствия локальных рецидивов у больных, включенных в исследование, основным критерием оценки непосредственных результатов лечения, в том числе и при опухолях толщиной до 1 мм, стала частота развития регионарных рецидивов заболевания в зависимости от использованной тактики регионарного контроля – наблюдение,

пЛАЭ или БСЛУ. Последние два метода также были оценены в отношении эффективности раннего выявления субклинических метастазов в регионарные ЛУ. Суммирование двух показателей – числа регионарных рецидивов и числа выявленных микрометастазов в ЛУ – позволило получить общую частоту поражения регионарных ЛУ (столбцы 2, 3 и 4, табл. 2). Также была оценена частота развития транзитных метастазов. Присоединение этого показателя к предыдущему предоставило данные по общей частоте регионарных метастазов в исследуемых группах (столбцы 5 и 6, табл. 2). Все три случая развития транзитных метастазов среди 170 больных МК толщиной до 1 мм включительно носили самостоятельный характер, то есть не сочетались с рецидивами в ЛУ или субклиническими метастазами в них.

В отношении отдаленных результатов лечения тонких меланом можно отметить тенденцию к лучшим показателям безрецидивной выживаемости в группах с применением дополнительных методов регионарного контроля – пЛАЭ и БСЛУ – в сравнении с только иссечением первичной МК, однако эти различия не были статистически значимы. Так, показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости в группе только иссечения составили $82,4 \pm 5,7$ и $82,4 \pm 5,7\%$, в группе иссечения с ЛАЭ – $90,9 \pm 6,2$ и $90,9 \pm 6,2\%$ ($p=0,08$), иссечения с БСЛУ – $90,8 \pm 5,2$ и $90,8 \pm 5,2\%$ ($p=0,106$ и $p=0,795$) соответственно (рис. 2).

Показатели 5- и 7-летней актуаральной выживаемости в группе иссечения составили $87,3 \pm 5,4$ и $87,3 \pm 5,4\%$ соответственно, в группе с пЛАЭ в период наблюдения не было зафиксировано леталь-

Таблица 2. Частота и характер регионарных метастазов в группах пациентов с меланомами кожи толщиной до 1 мм

Характеристики Группы	Микрометастазы в ЛУ	Рецидивы в ЛУ	Общее число метастазов в ЛУ	Транзитные метастазы	Общее число регионарных метастазов
Иссечение, n=56	–	3 (5,4%)	3 (5,4%)	2 (3,6%)	5 (8,9%)
С ЛАЭ, n=29	2 (6,9%)	0 (0,0%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)	3 (10,3%)
С БСЛУ, n=85	1 (1,2%)	3 (3,5%)	3 (4,7%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)
χ^2 (точный критерий Фишера)	p=0,159	p=0,408	p=1,000	p=0,166	p=0,558

В случае тонких меланом во всех исследуемых группах регионарные метастазы были редким событием. Между группами не было отмечено значимых различий ни по общему числу выявленных микрометастазов или рецидивов заболевания в регионарных лимфатических узлах, а также не было различий по частоте развития транзитных метастазов. Стоит отметить, что в группе пЛАЭ регионарных рецидивов не было вовсе, как и транзитных метастазов в группе с БСЛУ, однако это не сказалось на статистической значимости различий ввиду редкости этих событий в целом. Также нельзя не отметить низкую эффективность БСЛУ, при помощи которой удалось выявить только один из четырех случаев скрытого метастатического поражения ЛУ у пациентов с МК толщиной до 1 мм включительно.

Таким образом, применение дополнительных мероприятий, таких как профилактическая ЛАЭ или БСЛУ, при лечении тонких меланом не привело к ожидаемому повышению уровня регионарного контроля заболевания, что, наиболее вероятно, было обусловлено незначительной численностью целевой группы пациентов, которым эти мероприятия действительно необходимы, а также низкой чувствительностью метода БСЛУ в случае тонких меланом, по всей видимости, в связи с крайне малыми размерами микрометастазов в СЛУ.

ных исходов, связанных с заболеванием ($p=0,03$). В то же время в группе с БСЛУ данные показатели составили $96,9 \pm 2,1$ и $89,5 \pm 7,4$ ($p=0,514$ и $p=0,151$ соответственно) (рис. 3).

Результат лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной более 1 мм (pT2-4)

Общая частота метастатического поражения ЛУ при меланомах более 1 мм, так же как в ранее рассмотренном примере тонких меланом, представляла совокупность микрометастазов, выявленных в них в результате выполнения пЛАЭ или БСЛУ, и рецидивов в ранее интактных ЛУ. Данный показатель составил в группе иссечения – 24,4%, в группе иссечения с пЛАЭ – 25,9%, в группе иссечения с БСЛУ – 29,1% ($p=0,5$) (столбец 4, табл. 3).

В то же время показатель общего риска регионарных метастазов, который, кроме числа пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы, включал в себя еще и пациентов с самостоятельными транзитными метастазами (без сопутствующего поражения ЛУ как в виде микрометастазов, так и рецидивов, что позволило избежать повторного включения больных с регионарными рецидивами смешанного характера), составил в группе иссечения 28,2%, в группе с пЛАЭ – 35,8% и 30,1% в группе БСЛУ ($p=0,243$). Таким образом, как риск поражения ЛУ, так и общий риск реги-

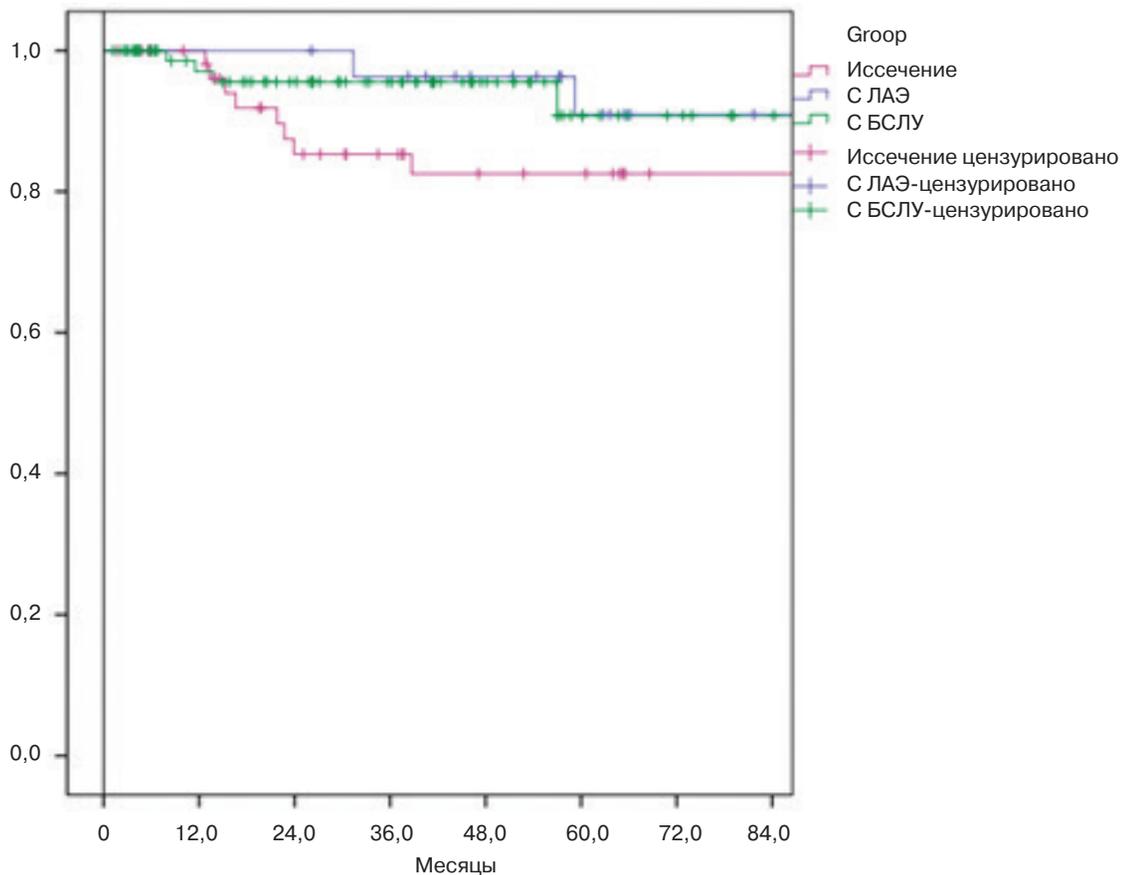


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных локализованной меланомой толщиной до 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение – группа I, с ЛАЭ – группа II, с БСЛУ – группа III

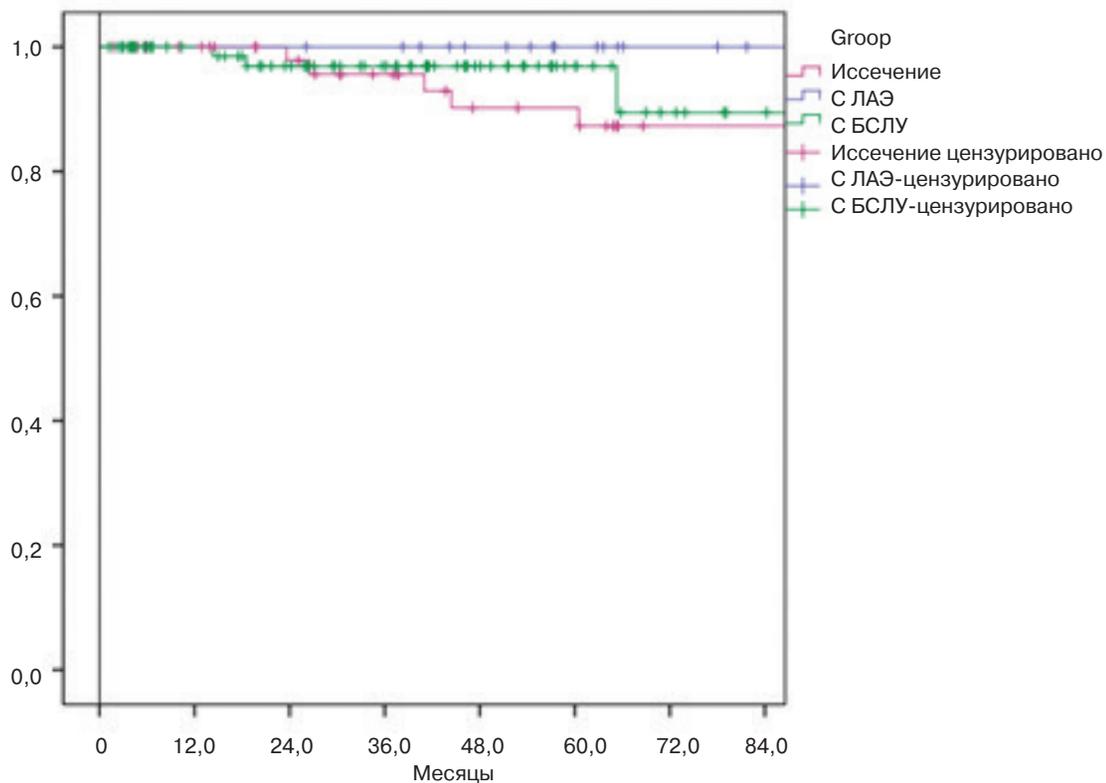


Рис. 3. Актуаральная специфическая выживаемость больных локализованной меланомой толщиной до 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение и наблюдение, иссечение с профилактической ЛАЭ, иссечение с БСЛУ

Таблица 3. Частота и характер регионарных метастазов в группах пациентов с меланомами толщиной более 1 мм в зависимости от тактики регионарного контроля заболевания

Характеристики Группы	Микроме- тастазы	Регионарные рецидивы в ЛУ	Общее число метастазов в ЛУ	Транзитные метастазы самостоятельные	Транзитные метастазы, общее число	Общий риск регионарных метастазов
Иссечение, n=156 (группа I)	–	38 (24,4%)	38 (24,4%)	6 (3,8%)	14 (9,0%)	44 (28,2%)
без рецидивов в ЛУ, n=118	–	0	0	–	6 (5,1%)	6 (5,1%)
с рецидивами в ЛУ, n= 38	–	38 (100%)	38 (100%)	–	8 (21,1%)	38 (100%)
с ЛАЭ, n=212 (группа II)	24 (11,3%)	32 (15,1%)	55 (25,9%)	26 (12,3%)	39 (18,4%)	76 (35,8%)
pN0sn, n=188	–	31 (16,5%)	31 (16,5%)	21 (11,2%)	34 (18,1%)	52 (27,7%)
pN+a, n=24	24 (100%)	1 (4,2%)	24 (100%)	5 (20,8%)	5 (20,8%)	24 (100%)
с БСЛУ, n=309 (группа III)	74 (23,9%)	25 (8,1%)	90 (29,1%)	14 (4,5%)	23 (7,4%)	93 (30,1%)
pN0sn, n=235	–	16 (6,8%)	16 (6,8%)	3 (1,4%)	8 (3,4%)	19 (8,1%)
pN+a, n=74	74 (100%)	9 (12,2%)	74 (100%)	11 (14,9%)	15 (20,3%)	74 (100%)

онарных метастазов в исследуемых группах были сравнимы, что свидетельствовало о возможности проведения между ними корректного сравнительного статистического анализа.

При сравнимом потенциальном риске субклинического поражения регионарных ЛУ в группах больных меланомой кожи толщиной более 1 мм субклинические метастазы в ЛУ в материале пЛАЭ были выявлены только в 11,3% случаев против 23,9% в группе БСЛУ ($p=0,000$). В то же время риск развития рецидивов в лимфатических узлах в этих же группах составил 15,1 и 8,1% случаев соответственно ($p=0,009$), что, однако, в обоих случаях было достоверно реже, чем в группе только иссечения первичной меланомы – 24,4% ($p=0,031$ и $p=0,000$ соответственно) (см. табл. 3).

В подгруппе больных без микрометастазов в ЛУ, по данным их морфологического исследования (pN0), рецидивы в регионарных ЛУ в группе БСЛУ наблюдали в 6,8% случаев против 16,5% у подобных пациентов после пЛАЭ ($p=0,002$). Та же закономерность в этих группах наблюдалась и в отношении частоты рецидивов в ЛУ без сопутству-

ющих транзитных метастазов – 4,8% против 11,7% соответственно ($p=0,023$). Тогда как в группе только иссечения первичной меланомы рецидивы в лимфатических узлах без сопутствующих транзитных метастазов наблюдали в 19,2% случаев, что было несравнимо больше, чем в группе с БСЛУ ($p=0,000$) или с пЛАЭ ($p=0,028$).

В то же время в подгруппе больных с положительными СЛУ и выполненной по этому поводу радикальной ЛАЭ рецидивы в ЛУ в целом наблюдались в 12,2%, в то время как в подгруппе подобных больных с пЛАЭ повторные рецидивы были отмечены только в 4,2% случаев ($p=0,433$), однако в группе БСЛУ у 5 из 9 больных рецидивы в ЛУ сочетались с транзитными метастазами. Таким образом, частота повторных рецидивов в лимфатических узлах без сопутствующих транзитных метастазов в группах с изначальным субклиническим поражением регионарных лимфатических коллекторов была сравнима и составила 6,8% в группе с БСЛУ против 4,2% случаев в группе с пЛАЭ ($p=0,648$).

Как уже видно из вышеизложенного, при исследовании регионарных рецидивов меланомы

кожи нельзя обойти стороной такое явление, как транзитные метастазы, по сути своей являющиеся клинической манифестацией опухолевых микроэмболов, по каким-то причинам «застывших» в лимфатических сосудах, так и не попав в регионарные лимфатические узлы. Следовательно, данные проявления метастазирования меланомы кожи с полным правом можно отнести к самостоятельной форме регионарных рецидивов заболевания.

В нашей работе мы наблюдали значимо более высокую частоту развития транзитных метастазов в группе с пЛАЭ как по общему их числу (включая сочетание с рецидивами в ЛУ), так и по частоте самостоятельного их проявления – 18,4 и 12,3% соответственно, в сравнении с группой только иссечения – 9% ($p=0,011$) и 3,8% ($p=0,022$) и группой с БСЛУ – 7,4% ($p=0,000$) и 4,5% соответственно ($p=0,000$). При этом различий между I и III группой по этому показателю не было ($p=0,565$). Объяснить это явление можно было бы за счет значимо большего числа меланом на коже конечностей в группе с пЛАЭ – 128/212 (60,4%) против 49/156 (31,4%) в группе иссечения ($p=0,000$) и 123/309 (39,8%) в группе с БСЛУ ($p=0,000$). К тому же в группе с пЛАЭ частота транзитных метастазов в подгруппе меланом кожи конечностей была почти в 2 раза выше – 26/128 (20,3%), чем в области туловища – 6/53 (11,3%), однако эти различия не были значимы ($p=0,199$). В то же время мы не наблюдали большей частоты транзитных метастазов при меланомах кожи конечностей в других двух группах. Так, в группе только иссечения первичной опухоли при расположении меланомы на коже конечностей транзитные метастазы наблюдали у 4/49 (8,2%) больных против 7/84 (8,3%) на коже тела ($p=1,000$), такая же ситуация была и в группе с БСЛУ – 8/124 (6,5%) против 13/159 (8,2%) соответственно ($p=0,653$). Таким образом, мы не выявили безусловных закономерностей и убедительных данных, поддерживающих мнение, что меланомы конечностей за счет более длинных лимфатических сосудов в большей степени ассоциированы с развитием транзитных метастазов, так же как и то, что выполнение пЛАЭ или БСЛУ приводит к увеличению их частоты.

Другая закономерность была выявленная в ходе статистического анализа данных наблюдения – время выявления, размер и клинические проявления метастазов меланомы в регионарные ЛУ не влияли на частоту и риск развития транзитных метастазов. Так, уже даже только в случае выявления субклинических метастазов в регионарных лимфатических узлах при выполнении пЛАЭ и БСЛУ частота развития транзитных метастазов в последующий период наблюдения оказалась сравнима с их частотой у больных с полноценными клиническими рецидивами в лимфатических узлах после только

широкого иссечения МК. Например, у больных I группы с рецидивами в регионарных ЛУ транзитные метастазы одновременно с развитием рецидива в ЛУ или в последующий период после его лечения наблюдали в 21,1% случаев, в то время как во II группе у пациентов с микрометастазами в ЛУ, выявленными в результате пЛАЭ – в 20,8%, а в III группе – с микрометастазами в СЛУ – в 20,3% случаев (см. табл. 3) ($p=1,000$). В то же время у больных без метастазов в ЛУ транзитные метастазы встречались значимо реже – в I группе только в 5,1%, так же как и у пациентов III группы – в 1,4% случаев, без значимых различий между ними ($p=0,071$). В то же время, о чем уже упоминалось выше, у больных без поражения ЛУ во II группе транзитные метастазы наблюдали чаще – в 13,4% случаев, что было значимо больше, чем в I ($p=0,024$) и III ($p=0,000$) группах. Объяснить такую аномально высокую частоту транзитных метастазов у больных после пЛАЭ на основании учтенных в исследовании прогностических факторов не представляется возможным. Таким образом, в целом риск развития транзитных метастазов у больных без метастазов в ЛУ находился в пределах 2–5%, в противоположность этому, независимо от размеров и клинических проявлений метастазов в регионарных ЛУ, риск столкнуться в будущем с проблемой транзитных метастазов составил 20–21% от первичных случаев меланомы кожи.

Отдаленные результаты лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной более 1 мм (pT2–4)

Влияние дополнительных методов регионарного контроля на отдаленные результаты лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной более 1 мм было оценено в сравнительном анализе показателей безрецидивной и актуариальной специфической выживаемости на интервалах в 5 и 7 лет наблюдения (рис. 4).

Показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости были значимо выше в группе пациентов, у которых в качестве метода регионарного контроля применяли БСЛУ, – $71\pm 3,3$ и $64,4\pm 4,8\%$ против $51,9\pm 4,4$ и $48,8\pm 4,5\%$ в группе только иссечения ($p=0,009$), а также $54,9\pm 3,7$ и $51\pm 3,8\%$ в группе с пЛАЭ ($p=0,033$) соответственно. Значимых различий по безрецидивной выживаемости между только иссечением и иссечением с пЛАЭ не наблюдали ($p=0,648$).

Более выраженные различия между группами были отмечены по показателям актуариальной специфической выживаемости (рис. 5).

Показатели 5- и 7-летней актуариальной выживаемости в группе БСЛУ составили 86 ± 3 и $86\pm 3\%$ против $63,5\pm 4,3$ и $58,1\pm 4,6\%$ в группе только иссечения первичной меланомы ($p<0,0001$), а также $69,4\pm 3,5$ и $63,5\pm 3,8\%$ в группе с пЛАЭ ($p<0,0001$) соответственно.

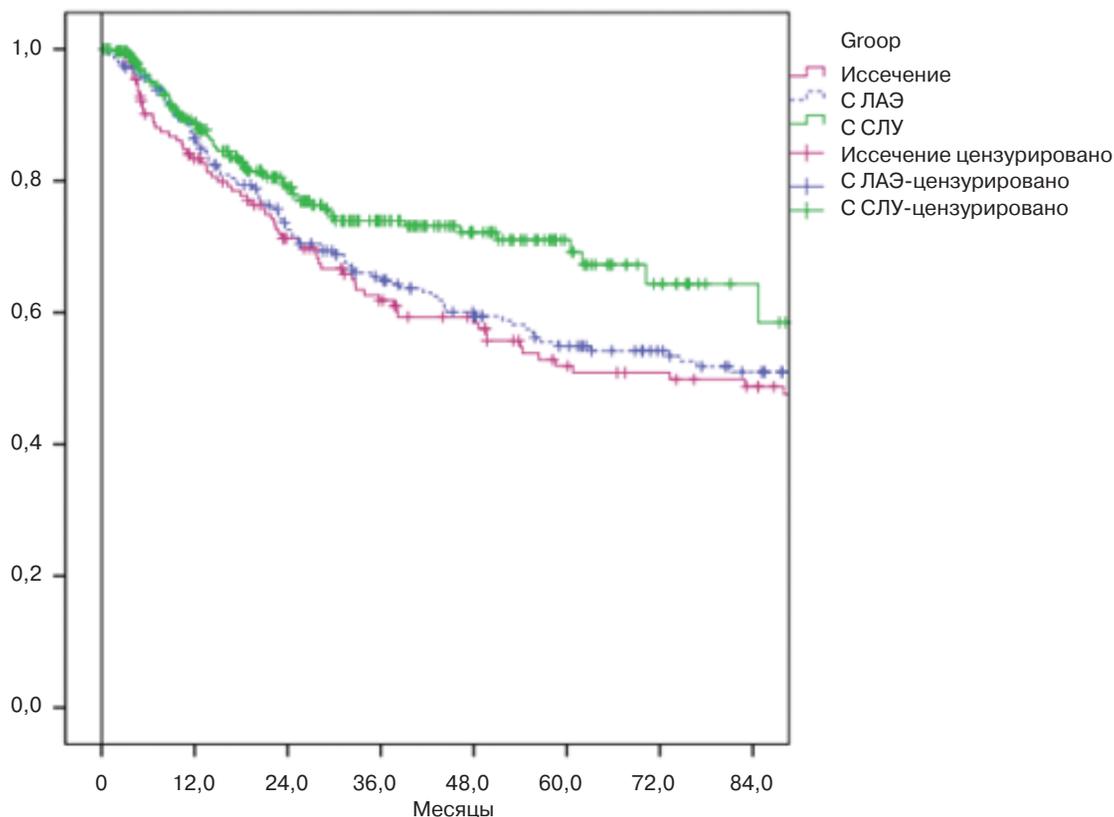


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных локализованной меланомой толщиной более 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение и наблюдение, с профилактической ЛАЭ, с БСЛУ

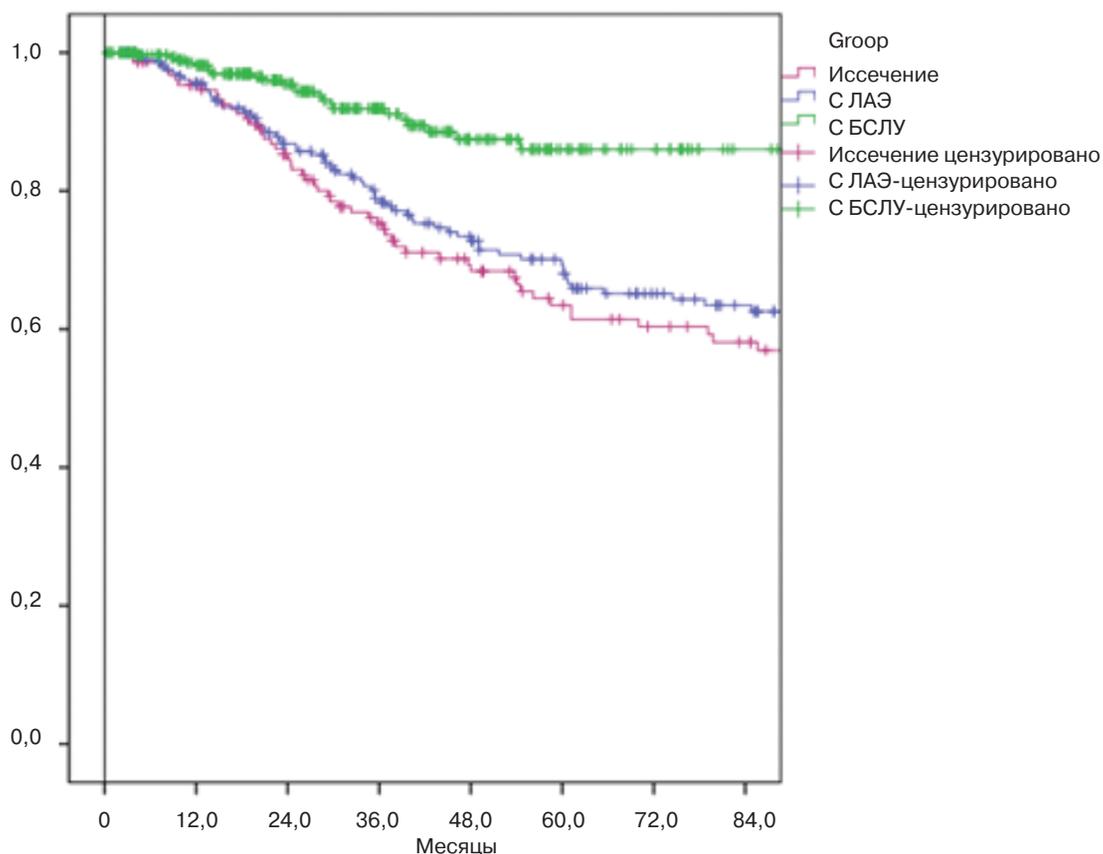


Рис. 5. Актуаральная выживаемость больных локализованной меланомой толщиной более 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение и наблюдение, иссечение с профилактической ЛАЭ, иссечение с БСЛУ

Заключение

Результаты исследования в целом соответствуют тенденциям, наблюдаемым в отечественной и зарубежной литературе, и свидетельствуют о том, что применение традиционного подхода к лечению локализованной меланомы кожи – иссечение первичной опухоли и наблюдение – ведет к неприемлемо высоким рискам развития регионарных рецидивов заболевания. В частности, в нашем исследовании мы наблюдали метастазы в лимфатические узлы у каждого четвертого-пятого пациента с клинически локализованной меланомой кожи. Профилактическая лимфаденэктомия обладает низкой эффективностью в качестве метода регионарного контроля в этих случаях, что наиболее вероятно связано с неверным выбором лимфатического коллектора для лимфаденэктомии, который может оказаться вовсе не регионарным для данной локализации первичной меланомы [16–18]. Так, в нашем исследовании менее половины всех потенциальных метастазов в лимфатические узлы нам удалось выявить в результате выполнения профилактической лимфаденэктомии, что значимо уменьшало возможность предупреждения развития регионарных рецидивов и увеличивало вероятность неблагоприятного течения заболевания в целом. Данные результаты перекликаются с некоторыми другими исследованиями, выполненными в этом направлении, что в свое время, вероятно, и послужило фактором, дискредитировавшим усилия, направленные на улучшение регионарного контроля у больных меланомой кожи посредством выполнения профилактической лимфаденэктомии [19–23]. Рутинное же применение биопсии сторожевых лимфатических узлов в большинстве случаев позволяет в значимой степени решить эту проблему посредством малоинвазивного вмешательства и своевременно выявить пациентов в скрытой III стадии заболевания, которым необходим больший объем терапевтических мероприятий – выполнение радикальной лимфаденэктомии пораженного лимфатического коллектора и назначения адъювантной системной терапии.

В то же время применение БСЛУ в случаях тонкой меланомы, до 1 мм включительно, не показало достоверной практической значимости данной технологии, что наиболее вероятно в первую очередь связано как с редкостью событий регионарного метастазирования у этого контингента больных, так и действительно микроскопическими размерами метастазов в лимфатические узлы, что в сочетании затрудняет их эффективное выявление. Однако нельзя не отметить, что эту группу в основном составляют пациенты, очень мотивированные в отношении сохранения своего здоровья, что внесло существенный вклад и в раннее выявление самого

заболевания, в связи с чем они более настойчивы в получении информации в отношении прогноза болезни, который с высокой достоверностью можно обосновать только с учетом самого мощного прогностического фактора – статуса регионарных лимфатических узлов. Поэтому при формировании показаний к БСЛУ в случаях тонких меланом необходимо учитывать мнение самих пациентов, их настойчивое желание приложить максимум усилий к своему выздоровлению, а также то, что в современных условиях стоимость только одного месяца лечения метастатической меланомы в десятки раз превосходит стоимость процедуры биопсии сторожевых лимфатических узлов.

У больных меланомой кожи толщиной более 1 мм малоинвазивная процедура БСЛУ вносит неоценимый вклад в улучшение результатов лечения в целом. В первую очередь БСЛУ – высокоэффективный метод выявления скрытых субклинических регионарных метастазов. Посредством данной процедуры удалось выявить 82,2% всех скрытых поражений регионарных ЛУ против 43,6% в результате выполнения пЛАЭ ($p=0,000$). Раннее выявление микрометастазов в ЛУ позволило снизить риск регионарных рецидивов заболевания. В этом отношении БСЛУ значимо более эффективный метод, чем пЛАЭ ($p=0,009$), не говоря уже о тактике только иссечения первичной меланомы кожи ($p=0,000$).

Следует отметить выявленную в исследовании закономерность, воспроизводимую во всех группах независимо от метода регионарного контроля меланомы кожи, это прогностическое значение микрометастазов в ЛУ в отношении риска развития транзитных метастазов. Суть выявленной закономерности в том, что размеры и время выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах не влияли на риск развития транзитных метастазов при последующем наблюдении. Так, частота последних в случаях регионарных рецидивов в группе только иссечения первичной меланомы составила 21,1%, тогда как в случаях регионарных микрометастазов, выявленных при выполнении пЛАЭ и БСЛУ, в дальнейшем развитие транзитных метастазов наблюдали в 20,8 и 20,3% случаев соответственно ($p>0,5$). В то же время при отсутствии поражения лимфатических узлов риск развития транзитных метастазов находился в пределах 1,4–5,1% случаев.

Применение БСЛУ у больных меланомой кожи более 1 мм в нашем исследовании привело к значимому улучшению показателей безрецидивной выживаемости в сравнении с тактикой только иссечения первичной меланомы ($p=0,009$) или с одномоментной пЛАЭ ($p=0,033$). Еще более значимо в этих группах отличались показатели актуаральной специфической выживаемости, которые были также более высокие в группе БСЛУ в сравнении

с группой только иссечения первичной меланомы кожи ($p=0,000$) и группой с ПЛАЭ ($p=0,000$).

Выводы

- Биопсия сторожевых лимфатических узлов – высокоэффективный метод выявления скрытых субклинических метастазов меланомы кожи в лимфатические узлы.

- Позволяет значимо улучшить регионарный контроль заболевания и, как следствие, достоверно улучшить отдаленные результаты лечения.

- Может быть с высокой эффективностью и полной безопасностью выполнена с применением отечественного радиофармпрепарата – ^{99m}Tc -Технефит и отечественного оборудования, в частности ключевым технологическим средством интраоперационной навигации – ручным гамма-детектором «Радикал».

- Раннее выявление субклинических метастазов меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы не влияет на процесс и риски развития транзитных метастазов, что, с одной стороны, несколько снижает эффективность метода в отношении предупреждения развития регионарных рецидивов заболевания в целом, с другой – свидетельствует о полной безопасности методики в этом отношении.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Идея, концепция, дизайн исследования – Д.В. Кудрявцев.
- Сбор и обработка материала – Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, Ю.В. Гуменецкая, К.В. Пахоменко.
- Обеспечение радионуклидных методов диагностики в исследовании – Г.А. Давыдов, Н.А. Олейник, Д.В. Кудрявцев.
- Хирургическое обеспечение исследования – А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов, Д.В. Кудрявцев.
- Патоморфологическое обеспечение исследования – Н.Ю. Двинских, Л.М. Кондрашова.
- Статистическая обработка данных и написание текста статьи – Д.В. Кудрявцев.
- Редактирование – Г.Т. Кудрявцева, Ю.В. Гуменецкая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов ВВ, Семилетова ЮВ, Барчук АС, Раджабова ЗА. Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2010;38(2):55-58 [Anisimov VV, Semiletova YuV, Barchuk AS, Radzhabova ZA. Problems in

- surgical treatment of patients with primary skin melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2010;38(2):55-58 (In Russ.)].
2. Демидов ЛВ, Барышников КА, Мартынова ЕВ, Самойленко ИВ, Харатишвили ТК, Хатырев СА, Черемушкин Е. Широкое иссечение – несовременный стандарт хирургического лечения первичной меланомы кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013;(1):54-59 [Demidov LV, Baryshnikov KA, Martynova EV, Samoylenko IV, Kharatishvili TK, Khatyrev SA, Cheremushkin EA. Wide excision should not be considered as standart of care for primary cutaneous melanoma. Sarcoma bone, soft tissue and skin tumors. 2013;(1):54-59 (In Russ.)].
3. Quaglino P, Ribero S, Osella-Abate S, Macri L, Grassi M, Caliendo V, Asioli S, Sapino A, Macripò G, Savoia P, Bernengo MG. Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. Surg Oncol. 2011;20(4):259-264.
4. Jaukovic L, Rajović M, Kandolf Sekulovic L, Radulovic M, Stepic N, Mijuskovic Z, Petrov N, Ajdinovic B. Time to Procedure, Nuclear Imaging and Clinicopathological Characteristics as Predictive Factors for Sentinel Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma: A Single-Center Analysis. Ann Plast Surg. 2018;81(1):80-86.
5. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes – one institution's experience. Melanoma Res. 2003;13(1):35-43.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992;127(4):392-399.
7. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993;2(6):335-339.
8. Leong SP. Paradigm of Metastasis for Melanoma and Breast Cancer Based on the Sentinel Lymph Node Experience. Annals of Surgical Oncology. 2004;(11):192-197.
9. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2014;370(7):599-609.
10. Morera-Sendra N, Tejera-Vaquerizo A, Traves V, Requena C, Bolumar I, Pla A, Vázquez C, Soriano V, Nagore E. Value of sentinel lymph node biopsy and adjuvant interferon treatment in thick (>4 mm) cutaneous melanoma: an observational study. Eur J Dermatol. 2016;26(1):34-48.
11. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ID: KP546/1. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/766> [Clinical guidelines.

- Melanoma of the skin and mucous membranes. Ministry of health of the Russian Federation. ID: KP546/1. Available by: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/766> (In Russ.).
12. Каприн АД, Галкин ВН, Жаворонков ЛП, Иванов ВК, Иванов СА, Романко ЮС. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017;26(2):26-40 [Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. Radiation and Risk. 2017;26(2):26-40 (In Russ.)].
 13. Кудрявцев ДВ, Кудрявцева ГТ, Мардынский ЮС. Адьювантная химиотерапия как компонент комплексного лечения больных меланомой кожи. Вопросы онкологии. 2008;54(2):170-175 [Kudryavtsev DV, Kudryavtseva GT, Mardynskiy YuS. Adjuvant chemotherapy as a component of complex treatment of patients with melanoma. Voprosy Onkologii. 2008;54(2):170-175 (In Russ.)].
 14. Цыб АФ, Кудрявцев ДВ, Кудрявцева ГТ, Смолярчук МЯ, Давыдов ГА, Горбань НА, Стародубцев АЛ, Олейник НА. Обоснование метода и опыт исследования сторожевых лимфатических узлов с применением отечественного оборудования и радиофармпрепаратов у больных меланомой кожи. Вестник лимфологии. 2011;(1):4-10 [Tsyb AF, Kudryavtsev DV, Kudryavtseva GT, Smolyarchuk MYa, Davydov GA, Gorban NA, Starodubtsev AL, Oleynik NA. Substantiation of the method and experience in clinical investigation of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma using domestic equipment and radiopharmaceuticals. Vestnik Lymphologii. 2011;(1):4-10 (In Russ.)].
 15. Цыб АФ, Кудрявцев ДВ, Кудрявцева ГТ, Смолярчук МЯ, Горбань НА, Олейник НА, Стародубцев АЛ, Селиванова НВ, Давыдов ГА, Малинина ЛМ. Может ли исследование сторожевых лимфатических узлов увеличить выживаемость больных с клинически локализованной меланомой кожи? Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;(4):34-40 [Tsyb AF, Kudryavtsev DV, Kudryavtseva GT, Smolyarchuk MYa, Gorban NA, Oleynik NA, Starodubtsev AL, Selivanova NV, Davydov GA, Malinina LM. Can sentinel lymph nodes investigation improve the survival of patients with clinically localized cutaneous melanoma? Sarcoma bone, soft tissue and skin tumors. 2012;(4):34-40 (In Russ.)].
 16. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. The Oncologist. 2003;8(1):59-68.
 17. Norman JJr, Cruse W, Ruas E, Beatty E, Hymes S, Espinosa C, Clark R, Reintgen D. The expanding role of lymphoscintigraphy in the management of cutaneous melanoma. First Place Winner: Conrad Jobst award. Am Surg. 1989;55(12):689-694.
 18. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. 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):1435-1440.
 19. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies. J Clin Oncol. 1988;6(1):163-172.
 20. Crowley NJ, Seigler HF. The role of elective lymph node dissection in the management of patients with thick cutaneous melanoma. Cancer. 1990;66(12):2522-2527.
 21. Slingluff CL Jr, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. Ann Surg. 1994;219(2):120-130.
 22. Cole DJ, Baron PL. Surgical management of patients with intermediate thickness melanoma: current role of elective lymph node dissection. Semin Oncol. 1996;23(6):719-724.
 23. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, Mihm MC, Barnhill RL, Jewell WR, Wanebo HJ, Harrison R. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol. 2000;7(2):87-97.

Статья поступила 20.05.2019 г., принята к печати 17.06.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

Информационная страница

Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Кудрявцева Галина Терентьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник консультативно-поликлинического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Гуменецкая Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, заве. отделением радиотерапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Давыдов Герман Анатольевич, кандидат медицинских наук, зав. отделением радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Олейник Наталья Андреевна, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Стародубцев Алексей Леонидович, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Двинских Нина Юрьевна, кандидат медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Кондрашова Любовь Михайловна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Пахоменко Константин Валентинович, зав. консультативно-поликлиническим отделением МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Иванов Вячеслав Евгеньевич, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA

Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Gumenetskaya Yu.V., Davydov G.A., Oleynik N.A., Starodubtsev A.L., Dvinskikh N.Yu., Kondrashova L.M., Pakhomenko K.V., Ivanov V.E.

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «Ational Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation; Russian Federation, 249035, Kaluga region, Obninsk, Koroliova str., 4

Key words: cutaneous melanoma, sentinel lymph nodes, micrometastases, regional recurrence, sentinel lymph node biopsy, Technepyt, handheld gamma detection probe

Introduction. Primary tumor excision is a simple, commonly used and relatively effective treatment for localized cutaneous melanoma (CM). However, in 19–24% of cases, regional lymph node recurrence occurs after excision due to the presence of micrometastases in lymph nodes at the moment of treatment of the primary tumor. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the only reliable method for identifying micrometastatic disease in the regional nodes. Despite the rapid acceptance of SLN biopsy into clinical practice, many controversies remain according to recent literature.

The purpose of this study was to assess short-term and long-term results of SLN biopsy in patients with clinically localized CM using a domestic radiopharmaceutical and equipment.

Materials and methods. This study enrolled 847 consecutive patients with clinically localized CM (any cT, N0, M0) who were divided into three groups. Group I included 212 patients treated with wide excision alone for CM. Group II included 241 patients who received wide excision for CM followed by one-stage preventive lymphadenectomy. Group III included 394 patients who underwent wide excision for CM and SLN biopsy. SLN localization was performed with the domestic radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Technepyt. Intraoperative SLN mapping was undertaken using the domestic handheld gamma detection probe (RADICAL).

Results. In patients with CM ≤1 mm in thickness, the overall rate of regional lymph node metastasis was 5.9% in group I, 6.9% in group II and 4.7% in group III. The low incidence of regional lymph node metastasis did not require an urgent need for additional methods of regional control in these patients. The five- and seven-year recurrence-free survival rates were 82.4±5.7% and 82.4±5.7% in group I, 90.9±6.2% and 90.9±6.2% (p=0.080) in group II, and 90.8±5.2% and 90.8±5.2% in group III (p=0.106 and p=0.795, respectively). In patients with thin CM, the disease-specific actuarial survival rates were 87.3±5.4% and 87.3±5.4% in group I, there were no deaths during follow-up periods in group II (p=0.030), and 96.9±2.1% and 89.5±7.4 in group III (p=0.514 and p=0.151, respectively). In patients with CM >1 mm thick, the overall rate of regional lymph node metastasis was 24.4% in group I, 25.9% in group II and 29.1% in group III. In group I, regional recurrence occurred. In group II, preventive lymphadenectomy revealed lymph node micrometastasis in 11.3% of cases and regional recurrence in intact lymph nodes in 14.6% of cases, whereas in group III, SLN biopsy revealed lymph node micrometastasis in 23.9% of cases and regional recurrence in intact lymph nodes in 5.2% of cases (p=0.000). The regional recurrence rates were significantly lower in groups II and III than in group I treated with primary melanoma excision alone (p=0.047 and p=0.000, respectively). Remarkably, when lymph nodes were involved, the incidence rates of in-transit melanoma metastases remained stable and did not depend on time and technique for the detection of nodal metastases. So, in-transit metastases occurred in 21.1% of patients with lymph node recurrence in group I, in 20.8% of patients with lymph node micrometastasis in group II, and in 20.3% of patients with SLN micrometastasis in group III versus 3.4–5.1% of patients without lymph node involvement (p=0.000). The five- and seven-year recurrence-free survival rates in CM >1 mm thick were 51.9±4.4% and 48.8±4.5% in group I, 54.9±3.7% and 51.0±3.8% in group II (p=0.648) versus 71.0±3.3% and 64.4±4.8% in group III (p=0.009 and p=0.033, respectively). The disease-specific actuarial survival rates were 63.5±4.3% and 58.1±4.6% in group I, 69.4±3.5% and 63.4±3.8% in group II (p=0.405) versus 86.0±3.0% and 86.0±3.0% in group III (p=0.000 and p=0.000, respectively).

Conclusion. SLN biopsy for CM is minimally invasive and highly accurate in identifying occult nodal disease. It enables to improve short-term and long-term treatment outcomes in patients with CM >1 mm thick. The use of the domestic radiopharmaceutical and equipment makes SLN biopsy highly reproducible and more easily accessible.