

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Юлия Викторовна Полуэктова¹, Теймураз Кобаевич Харатишвили²,
Яна Владимировна Вишневская³

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

¹ Аспирант, хирургическое отделение опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, хирургическое отделение опухолей опорно-двигательного аппарата, Полуэктова Юлия Викторовна; e-mail: y-poluektova@yandex.ru

Точное определение стадии меланомы кожи играет важную роль в оценке прогноза заболевания и выборе тактики лечения. При распространении меланомы кожи наиболее часто первыми в метастатический процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы. Поэтому их исследование в целях выявления опухолевых клеток позволяет уточнить стадию и прогноз заболевания и сформировать адекватный план лечения. В 1985 г. D. L. Morton и соавт. начали первое клиническое исследование с использованием определения и биопсии сторожевого лимфатического узла — первого лимфатического узла на пути тока лимфы от первичной опухоли. В последующие 20 лет накоплен большой массив информации относительно точности данной процедуры, показаний к ее выполнению, а также ее прогностического и терапевтического значения. В статье рассматриваются текущие рекомендации и обсуждаются существующие вопросы, касающиеся данной методики.

Ключевые слова: меланома, сторожевой лимфатический узел, лимфосцинтиграфия.

Меланома кожи (МК) относится к числу высокозлокачественных опухолей. Хотя МК составляет лишь 10% от всех злокачественных заболеваний кожи, 65% всех случаев смерти, вызванных злокачественными заболеваниями кожи, приходится на долю меланомы. По данным современных эпидемиологических исследований четко определяется рост заболеваемости МК во всем мире, в том числе в России на 2,6—11,7% в год. Заболеваемость увеличивается приблизительно в 2 раза каждые 10—15 лет, в основном за счет лиц молодого возраста. Так, заболеваемость данной патологией в России с 1998 по 2008 г. увеличилась с 2,9 до 3,5 на 100 000 у мужчин, с 3,3 до 4,1 на 100 000 у женщин [1—3].

Несмотря на то что МК относится к числу опухолей визуальной локализации, современную диагностику ее нельзя считать удовлетворительной. Отмечается низкая частота выявления МК при профилактических осмотрах (29,2%) [1]. В России лишь 67,4% лиц с данной патологией выявляются на ранних (I—II) стадиях заболевания, что представляет серьезную нерешенную проблему, поскольку с увеличением стадии заболевания значительно ухудшается прогноз. Так, у пациентов с меланомой кожи IA стадии имеется благоприятный прогноз заболевания, их 5- и 10-летняя выживаемость составляет 97 и 93% соответственно. В противоположность этому прогноз заболевания у пациентов с отдаленными метастазами (меланома кожи IV стадии) значительно хуже — годовичная и 5-летняя выживаемость составляет 45 и 12% соответственно [4].

На течение заболевания влияют различные клинико-морфологические факторы. Наиболее важными из

них являются толщина (глубина опухолевой инвазии, измеряется в миллиметрах) [5], наличие или отсутствие изъязвления (участков отсутствия эпидермиса над меланомой) [6] и митотический индекс (число митозов на квадратный миллиметр) [4]. Эти показатели имеют наибольшее значение для меланомы кожи I и II стадий, поскольку позволяют прогнозировать наличие субклинических метастазов в регионарных лимфатических узлах, что является наиболее важным независимым прогностическим фактором выживаемости [7; 8]. Выживаемость пациентов с меланомой кожи зависит как от количества лимфатических узлов, вовлеченных в опухолевый процесс, так и от степени их поражения. Так, 10-летняя выживаемость пациентов с МК при наличии микрометастазов в одном лимфатическом узле при IIIA и IIIB стадиях составляет 63 и 47,7% соответственно; при макрометастазах в одном лимфатическом узле — 24,4%, при макрометастазах более чем в 4 лимфатических узлах — 18,4%, а при макрометастазах прогноз несущественно зависит от характеристик первичной опухоли [9; 10].

В связи с этим справедливо полагать, что реальные возможности улучшения прогноза заболевания можно ожидать при ранней и точной оценке распространенности процесса и своевременном адекватном его лечении.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ МК В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Согласно данным литературы, пальпаторное исследование лимфатических узлов при высокой специфичности (87—99,7%) обладает низкой чувствительностью (25,2—71,4%) в определении метастазов в лимфатических узлах [11].

Ведущее место среди методов диагностики метастазов МК в лимфатических узлах занимает ультразвуковое исследование (УЗИ). Его диагностическая ценность, по данным разных авторов, составляет: точность 87—97%, чувствительность 82—99,2%, специфичность 84—99,7% [12; 13]. Следует отметить, что в доступной литературе имеются лишь единичные описания ультразвуковых характеристик метастазов в лимфатических узлах небольших размеров. По данным Г. С. Алахвердян, минимальный размер выявленного метастатического очага в лимфатическом узле составил 1,7 мм [14].

При сравнении возможностей УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в обнаружении метастазов и в дифференциальной диагностике патологии лимфатических узлов не выявлено убедительных преимуществ КТ и МРТ. Эти методы не позволяют распознавать микрометастазы [15; 16].

Прямая рентгеноконтрастная лимфография, по данным разных авторов, обеспечивает достоверность результатов 72,8—82,4%. По данным А. Г. Веснина и соавт. (1987), минимальный размер метастаза, распознанного при лимфографии, составил 0,6 см [17].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является перспективным методом исследования в онкологической практике. Обобщенные данные исследований по оценке эффективности ПЭТ у пациентов с МК ранних стадий позволили выявить, что ПЭТ в определении метастазов в сторожевом лимфатическом узле (СЛУ)

имеет низкую общую чувствительность, равную в среднем 17,3% (0—40%). Чувствительность ПЭТ значительно различается в зависимости от размеров метастазов в лимфатических узлах и составляет 23% для метастазов размером меньше 5 мм, увеличиваясь до 83 и 100% для метастазов в лимфатических узлах размером 6—10 мм и более 10 мм соответственно [18; 19].

Таким образом, современные диагностические методы исследования, такие, как УЗИ регионарных лимфатических узлов, прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, КТ, МРТ, ПЭТ и др., характеризуются высокой частотой (до 30%) ложноотрицательных результатов. Это доказывают результаты плановых гистологических исследований удаленных тканей после профилактической лимфаденэктомии, когда, по данным разных авторов, в 15—50% наблюдений в лимфатических узлах обнаруживаются микрометастазы [20], а при дополнительном иммуногистохимическом исследовании частота выявления микрометастазов увеличивается на 14—22% [21].

В свете изложенного становится очевидной необходимость использования другого, более надежного метода обнаружения микрометастазов в регионарных лимфатических узлах.

РАЗВИТИЕ МЕТОДИКИ БИОПСИИ СЛУ

В 1977 г. R. M. Cabanas первым высказал предположение о существовании СЛУ, в который в первую очередь осуществляется отток лимфы от соседних тканей [22]. Согласно концепции R. M. Cabanas, именно в этот лимфатический узел реализуются первые метастазы опухоли, и он является первым барьером на пути опухолевых клеток. Соответственно биопсия и исследование СЛУ могут использоваться для определения опухолевого статуса (т. е. констатации наличия либо отсутствия метастазов) всего регионарного лимфатического бассейна.

В 1985 г. D. L. Morton начал первое клиническое исследование с применением интраоперационного определения и биопсии СЛУ у пациентов с МК. Для этого СЛУ подкрашивали путем внутрикожного введения лимфотропного красителя изосульфанаового синего (Лимфазурин, 1%) по периметру опухоли за 30—60 мин до операции. Затем выполняли биопсию этого лимфатического узла с одномоментной лимфаденэктомией. СЛУ был локализован в 194 (82%) из 237 лимфатических бассейнов. Метастазы в лимфатических узлах обнаружены гистологически и иммуногистохимически в 40 (21%) из 194 случаев, и только у 2 (1%) из 194 пациентов опухолевый статус СЛУ не соответствовал опухолевому статусу остальных регионарных лимфатических узлов данного лимфатического бассейна. Техника, изобретенная как альтернатива электролимфаденэктомии, позволила селективно удалить первый (сторожевой) лимфатический узел в регионарном лимфатическом бассейне, но точность его определения составила 82%, однако этого недостаточно, чтобы такая техника могла быть признана стандартом лечения [23].

Ситуация изменилась с появлением портативных гамма-датчиков, которые стало возможным использовать для определения СЛУ во время операции. Об этом впервые сообщили R. Essner и соавт. [24] в 1994 г. и D. Krag и соавт. [25] в 1993 г.

В дальнейшем биопсия СЛУ была признана надежным методом оценки опухолевого статуса регионарных лимфатических узлов, по информативности на 15% превосходящим профилактическую лимфаденэктомию. В результате исследований выявлено, что после биопсии СЛУ частота развития рецидивов заболевания в зоне регионарных лимфатических узлов составляет 2—4% при минимальных осложнениях данного вмешательства (10,2%) [26] (табл. 1).

На основании этих исследований биопсия СЛУ заменила профилактическую лимфаденэктомию и стала почти стандартной процедурой для определения стадии заболевания.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОПСИИ СЛУ

Сохраняется противоречивое мнение относительно того, является ли биопсия СЛУ лишь диагностической процедурой или имеет еще лечебное значение.

В 1994 г. началось международное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование (International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial MSLT I), в котором сравнивались две тактики лечения: широкое иссечение опухоли с биопсией СЛУ и просто широкое иссечение опухоли с последующим наблюдением у пациентов с меланомой I—II стадии. В исследование включали пациентов со средней толщиной МК (1—4 мм), не подвергавшихся широкому иссечению опухоли (более 1,5 см от ее края), трансплантации кожи или другим процедурам, которые могут изменить лимфоотток. Лимфаденэктомию выполняли только при обнаружении метастазов в СЛУ. Основной целью этого исследования было определение точности техники и терапевтической значимости биопсии СЛУ. В среднем точность определения СЛУ достигала 95,3%: 99% в паховой области, 95% — в подмышечной области, 84% — на шее и 87% — в подколенной ямке и при других эктопичных локализациях. Суммарно у 19% пациентов обнаружены метастазы в СЛУ, большинству из них выполнена лимфа-

денэктомию. Всего у 59 (6,3%) из 944 пациентов, у которых не выявлено метастазов в СЛУ, возникло поражение регионарного лимфатического бассейна при медиане наблюдения 54 мес. При этом 48 (81%) рецидивов возникло в лимфатических узлах ранее оперированных лимфатических бассейнов, у 8 пациентов до появления рецидива в регионарном лимфатическом бассейне наблюдались транзиторные метастазы в коже или мягких тканях.

При промежуточном анализе не было выявлено существенных различий по 5-летней выживаемости (86,6% против 87,1%; $p = 0,58$) между группой наблюдения и группой, подвергшейся биопсии СЛУ [7].

Однако у пациентов из группы наблюдения, у которых в дальнейшем развились метастазы в лимфатических узлах (и которым, соответственно, выполнена отсроченная лимфаденэктомию), 5-летняя выживаемость была значительно ниже, чем у пациентов с метастазами в СЛУ, которым выполнена ранняя лимфаденэктомию (52,4% против 72,3%; $p = 0,007$). Окончательные данные исследования MSLT I до сих пор не опубликованы [27].

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ БИОПСИИ СЛУ

Большинству пациентов с первичной МК показана биопсия СЛУ. По данным разных авторов, частота развития метастазов в СЛУ при толщине МК 1—2 мм составляет 12—19,7%, при толщине опухоли 2—4 мм — 28—33,2%, при МК толщиной более 4 мм — 28—44% [32; 33]. В результате многофакторного анализа выявлено, что почти у всех пациентов с МК толщиной более 1 мм достаточно высок риск развития метастазов в регионарных лимфатических узлах, и это оправдывает выполнение таким пациентам биопсии СЛУ. Пациентам с «толстыми» (толщиной более 4 мм по А. Breslow) МК также необходимо выполнять биопсию СЛУ. J. E. Gershenwald и соавт. [34] выявили, что только статус СЛУ и изъязвление первичной опухоли являются значимыми независимыми прогностическими факторами у пациентов с «толстыми» МК (табл. 2).

Вопрос о целесообразности выполнения биопсии СЛУ при «тонкой» МК (толщиной менее 1 мм по А. Breslow) не решен. В большинстве исследований не участвовали пациенты с «тонкими» МК, поскольку для их излечения зачастую достаточно только широкого иссечения опухоли. Длительные наблюдения показывают, что у 3,5—8,7% этих пациентов заболевание в дальнейшем прогрессирует. В исследовании, включавшем 1158 пациентов с «тонкими» МК и медианой наблюдения 11 лет, М. F. Kalady и соавт. [35] показали, что у 3,7% пациентов развились метастазы в лимфатических узлах, а у 3,9% — отдаленные метастазы. Эти данные вынудили некоторых специалистов отстаивать необходимость выполнения биопсии СЛУ у пациентов с «тонкими» МК.

Показано, что для «тонкой» МК митотический индекс и толщина опухоли по А. Breslow являются значимыми показателями наличия метастазов в СЛУ [22—25]. S. B. Kesmodel и соавт. [36] отмечают, что в группе пациентов ($n = 181$) с «тонкими» МК метастазы в СЛУ выявлялись у 5%. Однако у таких пациентов при митотическом индексе > 0 и толщине опухоли $\geq 0,76$ мм частота выявления метастазов в СЛУ возрастает до 12,3%. В. E. Wrigh и соавт. [37] при обследовании 631 пациента

Таблица 1

Риск рецидива у пациентов с первичной МК без метастазов в СЛУ^a

Автор, год	Число биопсий СЛУ	Рецидив в лимфатических узлах, абс.	Медиана наблюдения, мес
J. E. Gershenwald, 1998 [27]	243	10 (4)	35
M. A. Gadd, 1999 [28]	89	7 (8)	23
L. Jansen, 2000 [29]	151	6 (4)	32
B. M. Clary, 2001 [30]	252	11 (4)	24
T. G. Zogakis, 2005 [31]	773	13 (2)	37

^a В скобках указаны проценты.

Таблица 2

Многофакторный анализ значения прогностических факторов наличия метастазов в СЛУ при «толстой» МК (n = 1351)

Прогностический фактор	Прогностический индекс	95% доверительный интервал	p
Толщина опухоли	3,42	2,54—4,61	< 0,0001
Изъязвление	2,21	1,57—3,13	< 0,0001
Возраст ≤ 50 лет	1,81	1,31—2,51	0,0003
Аксиальная локализация	1,45	1,05—2,02	0,026
Уровень инвазии по Кларку IV/V	1,34	0,94—1,92	0,107
Мужской пол	1,09	0,78—1,52	0,629

с «тонкими» МК получили сходные результаты. У этих пациентов 10-летняя выживаемость при наличии и в отсутствие метастазов в СЛУ составила 84 и 98% соответственно ($p < 0,001$).

К настоящему времени показания к биопсии СЛУ у пациентов с «тонкими» МК окончательно не определены.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ СЛУ

Перед проведением биопсии СЛУ выполняют лимфосцинтиграфию, поскольку направление лимфооттока от опухоли не всегда соответствует стандартным представлениям о нем. По классической модели Сарреу, лимфоотток от кожи по средней линии тела и отступя 5 см от нее имеет непредсказуемое направление либо осуществляется в несколько лимфатических бассейнов. Современные данные лимфосцинтиграфии доказывают, что область непредсказуемого лимфооттока значительно шире [38] (см. рисунок).

Предоперационная лимфосцинтиграфия позволяет также определить лимфатические узлы в подколенной, локтевой ямках у пациентов с опухолями дистальных третей конечностей или в межреберьях у пациентов с МК брюшной или грудной стенок. В этих зонах СЛУ выявляются приблизительно в 5—10% случаев. Фактически лимфосцинтиграфия помогает идентифицировать все регионарные лимфатические бассейны, в которые осуществляется лимфоотток от первичной опухоли, включая лимфатические бассейны с нестандартным месторасположением [39; 40] и точно локализовать СЛУ (или узлы) для того, чтобы его биопсию можно было выполнить через небольшой разрез кожи.

С помощью динамической лимфосцинтиграфии осуществляется дифференцировка СЛУ от несторожевых узлов, которые могут располагаться рядом с ним, но не получать лимфу напрямую от первичной опухоли.

Радиофармпрепарат (РФП) для биопсии СЛУ должен гарантировать хорошую визуализацию лимфатических

каналов и накапливаться в первом лимфатическом узле (или узлах) на пути лимфооттока. РФП накапливается в лимфатических узлах благодаря активности макрофагов, осуществляющих его фагоцитоз. В случае массивного поражения лимфатического узла опухолью механизм фагоцитоза не работает, поэтому при лимфосцинтиграфии лимфатический узел не определяется.

Оптимальный размер частиц РФП для обнаружения СЛУ должен составлять 100—200 нм. В Европе обычно используются препараты со средним размером частиц 100 нм («Nanocis») или размером в диапазоне 100—600 нм (медиана 200 нм) — «Senti-Scint».

После того как месторасположение СЛУ отмечено радиологом на коже пациента, его берут в операционную, где внутривожно вокруг первичной опухоли вводят синий краситель «Patent V», или изосульфанаовый синий. Метиленовый синий менее эффективен в визуализации лимфатических каналов и СЛУ, к тому же были описаны случаи некроза мягких тканей после его введения [41; 42].

Для поиска СЛУ оптимально использование двух реагентов: красителя и РФП (табл. 3).

Во время операции СЛУ определяют путем сравнения его радиоактивности с фоновой при помощи гамма-датчика. Однако нет градации уровня радиоактивности, которая отличает СЛУ от несторожевого узла. Большинство исследователей считают, что уровень радиоактивности СЛУ в 2 раза превышает фоновый либо минимум на 10% больше остальных «горячих» очагов. Разница в показателях радиоактивности зависит от дозы и типа РФП, типа гамма-датчика, расстояния от первичной опухоли до регионарного лимфатического бассейна. К. М. McMasters и соавт. [50] рассмотрели данные, полученные из Sunbelt Melanoma Trial: при резекции всех окрашенных лимфатических узлов и всех лимфатических узлов с уровнем радиоактивности, превышающим на 10% остальные «горячие» очаги, число ложноотрицательных результатов минимизировалось до 0,4% по сравнению с 13,9% при резекции только самого «горячего» лимфатического узла.

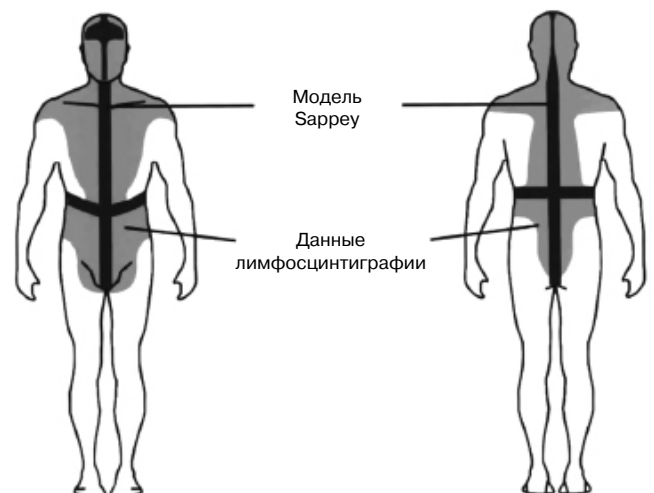


Рисунок. Области кожи с непредсказуемым направлением лимфооттока.

Таблица 3

Клинические исследования по обнаружению СЛУ при МК с помощью двух реагентов

Исследование	Число пациентов	Число исследуемых лимфатических бассейнов	Выполнение лимфаденэктомии	Уровень обнаружения СЛУ, %	Опухоль-позитивные СЛУ, %
D. L. Morton [32]	223	237	Да	82	22
D. Reintgen [43]	42	42	Да	100	19
D. Krag [44]	121	121	Да	98	12
J. F. Thompson [45]	118	120	Да	87	21
J. Albertini [46]	106	129	Нет	96	15
S. P. Leong [47]	163	189	Нет	98	18
P. Bostick [48]	117	120	Нет	96	12
D. R. Murray [49]	360	360	Нет	99	17

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУ

В отличие от обычного гистологического исследования, в котором исследуются только несколько срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, при оценке СЛУ необходимо исследовать 10—20 срезов (если не весь узел). Важность детального гистологического исследования подтверждается результатами ретроспективных исследований, в которых выявлены рецидивы опухоли в лимфатических узлах у пациентов, СЛУ которых оценены как не содержащие метастазы при обычном гистологическом исследовании. При выполнении дополнительных срезов опухолевые клетки выявлены приблизительно у 12% этих пациентов [51].

Потребность в высококачественном гистологическом исследовании СЛУ при МК привела к повторному рассмотрению роли срочного гистологического исследования у этих пациентов. Возможность в ходе одной операции выполнить биопсию СЛУ и при необходимости — одномоментную лимфаденэктомию подвигла хирургов настаивать на срочном гистологическом исследовании. Однако множественные исследования продемонстрировали, что замороженные срезы не информативны при определении микрометастазов опухоли диаметром < 2 мм и при этом уменьшается количество ткани, доступной для планового гистологического исследования [52]. Большинство исследователей на значительном клиническом материале показали, что доля ложноотрицательных гистологических заключений при выполнении срочного гистологического исследования может достигать 40%.

Фиксированные срезы позволяют дать более точный морфологический ответ и применить иммуногистохимическое исследование для идентификации меланоцитов. В этих целях могут применяться различные моно- и поликлональные антитела. Наиболее эффективными маркерами в этом отношении являются антитела к белку S-100, MelanA/Mart1, антигену HMB-45 [53].

Таким образом, иммуногистохимическое исследование, объединенное с тщательным, основанным на пошаговых или многократных срезах гистологическим исследованием, в настоящее время является самым надежным методом обнаружения метастазов в СЛУ у пациентов с МК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство авторов расценивают биопсию СЛУ как минимально травматичную и эффективную процедуру в определении распространенности МК. При этом СЛУ определяется функционально, а не анатомически, что делает его идентификацию и биопсию чрезвычайно важным исследованием, особенно при МК туловища, локализующейся по средней линии тела, поскольку в этом случае лимфоотток от первичной опухоли может осуществляться в 2 лимфатических бассейна и более.

Частота появления метастазов в СЛУ зависит от степени местного распространения МК. Поэтому при толщине первичной опухоли более 1 см, когда метастазы в СЛУ обнаруживаются в 12—44% случаев, выполнение биопсии СЛУ показано всем пациентам. Это объясняется и тем, что раннее выполнение лимфаденэктомии при обнаружении не содержащих метастазы СЛУ позволяет повысить выживаемость пациентов. Несмотря на это, все еще существуют споры относительно необходимости выполнения биопсии СЛУ у пациентов с «толстыми» МК, так как у таких пациентов после лечения первичной опухоли остается высокий риск развития отдаленных метастазов. Тем не менее опухолевый статус СЛУ является наиболее важным независимым прогностическим фактором даже у этих пациентов.

Кроме того, существует ряд противоречий относительно необходимости проведения биопсии СЛУ при «тонкой» МК, и показания к ее выполнению пока окончательно не сформированы.

Еще одним нерешенным вопросом остается определение показаний к выполнению лимфаденэктомии при

содержащем метастазы СЛУ у пациентов с МК. С одной стороны, у некоторых больных даже с единичными (1—30) опухолевыми клетками в СЛУ, выявленными при иммуногистохимическом исследовании, обнаруживаются метастазы в других лимфатических узлах. С другой стороны, у 85% пациентов, которым выполнена лимфаденэктомия после морфологического подтверждения метастатического поражения СЛУ, не обнаружено метастазов в других лимфатических узлах [54]. Поэтому возникают споры относительно необходимости выполнения лимфаденэктомии таким больным в обычной клинической практике. Попытки предложить дополнительные критерии отбора пациентов (такие, как размер метастазов в СЛУ, изъязвление и толщина первичной опухоли), которым показано выполнение лимфаденэктомии [54; 55], не выявили ни одного из факторов или комбинации факторов, которые позволяют точно выявить пациентов, у которых нет риска метастатического поражения других лимфатических узлов и которым лимфаденэктомию можно не выполнять. В 2004 г. начато второе проспективное многоцентровое клиническое исследование MSLT II, направленное на решение этого важного клинического вопроса путем случайного назначения лимфаденэктомии или динамического наблюдения пациентам с содержащим метастазы СЛУ. Результаты исследования ожидаются в 2022 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2 (прил. 1). — С. 63.
2. Isovich L. M. Malignant melanoma // *Com. Epidemiol.* — 1979. — Vol. 10, N 1. — P. 15—17.
3. Cancer statistics 2003 / Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M. // *CA Cancer J. Clin.* — 2003. — Vol. 53, N 1. — P. 5—26.
4. Final version of 2009 AJCC melanomastaging and classification / Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. J., Thompson J. F., Atkins M. B., Byrd D. R., Buzaid A. C., Cochran A. J., Coit D. G., Ding S., Eggermont A. M., Flaherty K. T., Gimotty P. A., Kirkwood J. M., McMasters K. M., Mihm M. C. Jr, Morton D. L., Ross M. I., Sober A. J., Sondak V. K. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, N 6. — P. 6199—206.
5. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma // *Ann. Surg.* — 1970. — Vol. 172. — P. 902—908.
6. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma / Balch C. M., Wilkerson J. A., Murad T. M., Soong S. J., Ingalls A. L., Maddox W. A. // *Cancer.* — 1980. — Vol. 45. — P. 3012—3017.
7. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma / Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R., Nieweg O. E., Roses D. F., Hoekstra H. J., Karakousis C. P., Reintgen D. S., Coventry B. J., Glass E. C., Wang H. J. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 13. — P. 1307—1317.
8. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients / Gershenwald J. E., Thompson W., Mansfield P. F., Lee J. E., Colome M. I., Tseng C. H., Lee J. J., Balch C. M., Reintgen D. S., Ross M. I. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17, N 3. — P. 976—983.
9. Prognosis of skin melanoma with regional node metastases (stage II) / Cascinelli N., Vaglini M., Nava M., Santinami M., Marolda R., Rovini D., Clemente C., Bufalino R., Morabito A. // *J. Surg. Oncol.* — 1984. — Vol. 25, N 4. — P. 240—247.
10. Accurate Nodal Staging of Malignant Melanoma / Reintgen D., Albertini J., Berman C., Cruse C. W., Fenske N., Glass L. F., Puleo C., Wang X., Wells K., Rapaport D., DeConti R., Messina J., Heller R. // *Cancer Cont. J.* — 1995. — Vol. 2, N 5. — P. 405—414.
11. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients / Voit C., Mayer T., Kron M., Schoengen A., Sterry W., Weber L., Proebstle T. M. // *Cancer.* — 2001. — Vol. 91, N 12. — P. 2409—2416.
12. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the followup of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients / Blum A., Schlagenhauff B., Stroebel W., Breuninger H., Rasmner G., Garbe C. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88, N 11. — P. 2534—2539.
13. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases / Voit C., Mayer T., Proebstle T. M., Weber L., Kron M., Krupinski M., Zeelen U., Sterry W., Schoengen A. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 90, N 3. — P. 186—193.
14. Аллахвердян Г. С., Чекалова М. А., Кокосадзе Н. В. Дооперационная оценка местного распространения первичной меланомы кожи ультразвуковым методом // *Ультразвук и функцион. диагн.* — 2007. — Т. 4. — С. 238—239.
15. MRI of abdominal and pelvic lymphadenopathy / Lee J. K., Heiken J. P., Ling D., Glazer H. S., Balfe D. M., Levitt R. G., Dixon W. T., Murphy W. A. Jr. // *Radiology.* — 1984. — Vol. 153, N 1. — P. 181—188.
16. Computed tomography for the detection of neck node metastases in melanoma patients / Van den Brekel M. W., Pameijer F. A., Kooops W., Hilgers F. J., Kroon B. B., Balm A. J. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 24, N 1. — P. 51—54.
17. Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика меланобластом кожи и ее лимфогенных и гематогенных метастазов / Веснин А. Г., Филимонов С. И., Семенов И. И., Тришкин Б. А. // *Актуальные вопросы диагностики и лечения.* — А., 1987. — С. 57—72.
18. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma / Acland K. M., Healy C., Calonje E., O'Doherty M., Nunan T., Page C., Higgins E., Russell-Jones R. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 10. — P. 2674—2678.
19. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging versus sentinel node detection / Belhocine T., Pierard G., De Labrassinne M., Lahaye T., Rigo P. // *Oncologist.* — 2002. — Vol. 7, N 4. — P. 271—278.
20. Heller R., Becker J., Wasselle J. Detection of submicroscopic lymph node metastases in patients with melanoma // *Arc. Surg.* — 1991. — Vol. 126. — P. 1455—1460.
21. Cochran A. J., Wen D. R., Morton D. L. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma: An immunohistological study // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1988. — Vol. 12. — P. 612—618.
22. Cabanas R. M. An approach to the treatment of penile carcinoma // *Cancer.* — 1977. — Vol. 39. — P. 456—466.
23. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / Morton D. L., Wen D. R., Wong J. H., Economou J. S., Cagle L. A., Storm F. K., Foshag L. J., Cochran A. J. // *Arch. Surg.* — 1992. — Vol. 127, N 4. — P. 392—399.
24. Essner R., Foshag L., Morton D. Intraoperative radiolymphoscintigraphy: A useful adjunct to intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy in patients with clinical stage I melanoma // *Society of Surgical Oncology Annual Meeting; March 17—20.* — 1994. — Houston, TX.
25. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe / Krag D., Weaver D., Alex J. C., Fairbank J. T. // *Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 2. — P. 335—340.
26. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma / Essner R., Conforti A., Kelley M. C., Wanek L., Stern S., Glass E., Morton D. L. // *Ann. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 6, N 5. — P. 442—449.
27. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma / Gershenwald J. E., Colome M. I., Lee J. E., Mansfield P. F., Tseng C., Lee J. J., Balch C. M., Ross M. I. // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16, N 6. — P. 2253—2260.
28. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes / Gadd M. A., Cosimi A. B., Yu J., Duncan L. M., Yu L., Flotte T. J., Souba W. W., Ott M. J., Wong L. S., Sober A. J., Mihm M. C., Haluska F. G., Tanabe K. K. // *Arch. Surg.* — 1999. — Vol. 134, N 4. — P. 381—387.
29. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma / Jansen L., Nieweg O. E., Peterse J. L., Hoefnagel C. A., Valdés Olmos R. A., Kroon B. B. R. // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87. — P. 484—489.

30. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence / Clary B. M., Brady M. S., Lewis J. J., Coit D. G. // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 233, N 2. — P. 250—258.

31. Melanoma recurrence patterns after negative sentinel lymphadenectomy / Zogakis T. G., Essner R., Wang H. J., Turner R. R., Takasumi Y. T., Gaffney R. L., Lee J. H., Morton D. L. // *Arch. Surg.* — 2005. — Vol. 140, N 9. — P. 865—871.

32. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases / Morton D. L., Hoon D. S., Cochran A. J., Turner R. R., Essner R., Takeuchi H., Wanek L. A., Glass E., Foshag L. J., Hsueh E. C., Bilchik A. J., Elashoff D., Elashoff R. // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 4. — P. 538—549.

33. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients / Rousseau D. L. Jr., Ross M. I., Johnson M. M., Prieto V. G., Lee J. E., Mansfield P. F., Gershenwald J. E. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10, N 5. — P. 569—574.

34. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick ($>$ or $=$ 4 mm) primary melanoma / Gershenwald J. E., Mansfield P. F., Lee J. E., Ross M. I. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 160—165.

35. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience / Kalady M. F., White R. R., Johnson J. L., Tyler D. S., Seigler H. F. // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 4. — P. 528—535.

36. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas / Kesmodel S. B., Karakousis G. C., Botbyl J. D., Canter R. J., Lewis R. T., Wahl P. M., Terhune K. P., Alavi A., Elder D. E., Ming M. E., Guerry D., Gimotty P. A., Fraker D. L., Czerniecki B. J., Spitz F. R. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 12, N 6. — P. 449—452.

37. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma / Wright B. E., Scheri R. P., Ye X., Faries M. B., Turner R. R., Essner R., Morton D. L. // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143, N 9. — P. 892—900.

38. Variability of cutaneous lymphatic flow rates in melanoma patients / Uren R. F., Howman-Giles R. B., Thompson J. F., Roberts J., Bernard E. // *Melanoma Res.* — 1998. — Vol. 8, N 3. — P. 279—282.

39. Sentinel nodes outside lymph node basins in melanoma patients / Roozendaal G. K., de Vries J. D., van Poll D., Jansen L., Schraffordt Koops H., Nieweg O. E., Kroon B. B. // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 88, N 2. — P. 305—308.

40. Discordancy between clinical predictions versus lymphoscintigraphic and intraoperative mapping of sentinel lymph node drainage of primary melanoma / Leong S. P., Achtem T. A., Habib F. A., Steinmetz I., Morita E., Allen R. E., Kashani-Sabet M., Sagebiel R. // *Arch. Dermatol.* — 1999. — Vol. 135, N 12. — P. 1472—1476.

41. Wong J., Cagle L., Morton D. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214, N 5. — P. 637—641.

42. Stradling B., Aranha G., Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization // *Am. J. Surg.* — 2002. — Vol. 184, N 4. — P. 350—352.

43. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma / Reintgen D., Balch C. M., Kirkwood J., Ross M. // *Ann. Surg.* —

1997. — Vol. 225, N 1. — P. 1—14.

44. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma / Krag D. N., Meijer S. J., Weaver D. L., Loggie B. W., Harlow S. P., Tanabe K. K., Laughlin E. H., Alex J. C. // *Arch. Surg.* — 1995. — Vol. 130, N 6. — P. 654—658.

45. Thompson J. F., McCarthy W. H., Bosch C. M. J. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes // *Melanoma Res.* — 1995. — Vol. 5. — P. 255—260.

46. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma / Albertini J. J., Cruse C. W., Rapaport D., Wells K., Ross M. I., DeConti R. // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 223. — P. 217—224.

47. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma / Leong S. P., Steinmetz I., Habib F. A., McMillan A., Gans J. Z., Allen R. E. Jr., Morita E. T., el-Kadi M., Epstein H. D., Kashani-Sabet M., Sagebiel R. W. // *Arch. Surg.* — 1997. — Vol. 132, N 6. — P. 666—673.

48. Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma of the head and neck / Bostick P., Essner R., Sarantou T., Kelley M., Glass E., Foshag L., Stern S., Morton D. // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174, N 5. — P. 536—539.

49. Surgical management of malignant melanoma using dynamic lymphoscintigraphy and gamma-probe guided sentinel lymph node biopsy: the Emory experience / Murray D. R., Carlson G. W., Greenlee R., Alazraki N., Fry-Spray C., Hestley A., Poole R., Blais M., Timbert D. S., Vansant J. // *Ann. Surg.* — 2000. — Vol. 66, N 8. — P. 763—767.

50. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: How many radioactive nodes should be removed? / McMasters K. M., Reintgen D. S., Ross M. I., Wong S. L., Gershenwald J. E., Krag D. N., Noyes R. D., Viar V., Cerrito P. B., Edwards M. J. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 8, N 3. — P. 192—197.

51. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid / Gershenwald J. E., Tseng C. H., Thompson W., Mansfield P. F., Lee J. E., Bouvet M., Lee J. J., Ross M. I. // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 2. — P. 203—210.

52. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients / Koopal S. A., Tiebosch A. T., Albertus Piers D., Plukker J. T., Schraffordt Koops H., Hoekstra H. J. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89, N 8. — P. 1720—1725.

53. The Augsburg Consensus: techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies / Cochran A. J., Balda B. R., Starz H., Bachter D., Krag D. N., Cruse C. W., Pijpers R., Morton D. L. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89, N 2. — P. 237—241.

54. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma / Gershenwald J. E., Andtbacka R. H., Prieto V. G., Johnson M. M., Diwan A. H., Lee J. E., Mansfield P. F., Cormier J. N., Schacherer C. W., Ross M. I. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 4296—4303.

55. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma / Cadili A., Scolyer R. A., Brown P. T., Dabbs K., Thompson J. F. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 3015—3020.

Поступила 28.06.2011

*Yulia Viktorovna Poluektova¹, Teimuraz Kobayevich Kharatishvili²,
Yana Vladimirovna Vishnevskaya³*

SENTINEL NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA

¹ *Postgraduate Student, Surgical Department of Musculoskeletal Tumors, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

² *MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Surgical Department of Musculoskeletal Tumors, Clinical Oncology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

³ *MD, PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathology Anatomy Department, Clinical Oncology Research
Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Poluektova Yulia Viktorovna, Surgical Department of Musculoskeletal Tumors,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: y-poluektova@yandex.ru

Accurate staging of cutaneous melanoma is of much importance for disease prognosis and choice of treatment strategy. Regional lymph nodes are often the first site of metastasis from cutaneous melanoma. Examination of lymph nodes therefore allows a more accurate staging and prognosis, and adequate choice of treatment policy. In 1985 D. L. Morton et al. started the first clinical study involving detection and biopsy of sentinel nodes, i. e. the first lymph nodes on the way of lymph course from the primary. Over the 20 years to follow a large array of information has been collected concerning biopsy accuracy, indications, prognostic and therapeutic value.

The paper analyzes current guidelines and discusses problems concerning this method.

Key words: melanoma, sentinel lymph node.