

Дмитрий Владимирович Кудрявцев¹, Юрий Станиславович Мардынский²,
Галина Терентьевна Кудрявцева³, Олег Игоревич Туркин⁴

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ: РЕЗУЛЬТАТЫ 30-ЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение дистанционной лучевой терапии ГУ МРНЦ РАМН
(249036, РФ, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

² Чл.-корр. РАМН, профессор, г. м. н., заведующий отделом лучевой терапии ГУ МРНЦ РАМН
(249036, РФ, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

³ Профессор, г. м. н., заведующая радиологическим отделением ГУ МРНЦ РАМН
(249036, РФ, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

⁴ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение новых медицинских технологий ГУ МРНЦ РАМН
(249036, РФ, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

Адрес для переписки: 249036, РФ, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4,
ГУ МРНЦ РАМН, отделение дистанционной лучевой терапии,
Кудрявцев Дмитрий Владимирович; e-mail: dimvk@mrgc.obninsk.ru

Цель исследования состояла в оценке частоты выявления регионарных метастазов и их влияния на результаты комбинированного и комплексного лечения у 502 первичных больных недиссеминированной меланомой кожи. Частота диагностированных регионарных метастазов перед началом лечения составила 23,9%, еще в 12,0% случаев наблюдали регионарные рецидивы в ранее интактных лимфатических узлах. Согласно полученным данным, в 50,6% случаев регионарные метастазы могут иметь субклинический характер, что наиболее присуще тонким и промежуточным меланомам — 61,5 и 66,7% соответственно. Наличие регионарных метастазов ухудшало результаты лечения, которые значимо не зависели от клинического статуса пораженных лимфатических узлов. В группе больных без регионарных метастазов 5- и 10-летняя выживаемость составила $77,7 \pm 2,6$ и $74,2 \pm 2,8\%$, в группе клинически определяемых метастазов в лимфатических узлах — $27,3 \pm 5,1$ и $22,2 \pm 4,9\%$, субклинических — $45,8 \pm 9,6$ и $37,0 \pm 9,6\%$, в группе регионарных рецидивов — $49,8 \pm 6,6$ и $24,1 \pm 6,2\%$ соответственно. На результаты лечения влияло только число лимфатических узлов, содержащих метастазы меланомы. У больных с метастазами в одном лимфатическом узле 5- и 10-летняя выживаемость составила $48,8 \pm 7,8$ и $43,2 \pm 7,6\%$ против $18,3 \pm 5,9$ и $14,7 \pm 5,7\%$ в группе с поражением 2 узлов и более ($p < 0,05$). На основании полученных результатов, данной оценки эффективности средств регионарного и системного контроля, а также частоты осложнений при их использовании обоснована целесообразность внедрения в клиническую практику метода исследования сторожевых лимфатических узлов, представлены первые результаты его клинического применения.

Ключевые слова: меланома кожи, комбинированная терапия, сторожевой лимфатический узел.

Клинические исследования, выполненные в последние 30—35 лет, позволили выявить, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ухудшает выживаемость больных меланомой кожи после хирургического лечения в 2,5—4 раза [1; 2].

По данным литературы, 5-летняя выживаемость больных меланомой кожи в отсутствие клинических или морфологических признаков метастазов в регионарных

лимфатических узлах составляет от 67 до 93% [3—8]. В то же время 5-летний срок наблюдения переживают только от 9 до 50% пациентов с меланомой кожи и регионарными метастазами [2; 5; 6; 8—11]. Частота регионарных метастазов, по данным разных авторов, составляет 22—33% у первичных больных локализованной меланомой кожи [12—15].

Для оценки частоты регионарных метастазов и их влияния на эффективность комбинированной и комплексной терапии нами были изучены результаты лечения 502 первичных больных недиссеминированной меланомой кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комбинированное и комплексное лечение проведено у 502 пациентов с морфологически подтвержденной недиссеминированной меланомой кожи. Комбинированная терапия включала интенсивно-концентрированный предоперационный курс лучевой терапии в разовой очаговой дозе (РОД) 10 Гр и суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр за 5 дней на первичную опухоль с последующим в течение суток ее широким иссечением и регионарной лимфаденэктомией во всех возможных случаях. У 377 больных комбинированная терапия была дополнена системной химиотерапией. Длительность наблюдения за больными составила от 2 до 30 лет и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным эффектом применения предоперационно-интенсивно-концентрированного курса лучевой терапии в сочетании с последующим широким иссечением первичной опухоли стало то, что ни у одного из 502 больных не наблюдали локальный рецидив заболевания. Регионарные метастазы в момент выявления заболевания и проведения комбинированного этапа лечения были диагностированы у 120 (23,9%) больных исследуемой группы. Из них у 89 регионарные метастазы были клинически определяемы, у 31 диагностированы при морфологическом исследовании удаленных лимфатических узлов. У 60 из остальных 322 больных с клинически или морфологически интактными лимфатическими узлами регионарные рецидивы возникли в последующий период наблюдения.

При этом следует учитывать 2 фактора: 1) у больных исследуемой группы не было ни одного локального рецидива, а следовательно, и источника возникновения рецидивов после комбинированного лечения; 2) дополнительная адъювантная химиотерапия не влияла на общую эффективность лечения, а поэтому не могла значимо влиять и на частоту возникновения регионарных рецидивов [16; 17]. На основании этого можно обоснованно рассматривать развитие регионарных рецидивов в ранее интактных лимфатических узлах как манифестацию микрометастазов, которые из-за своих незначительных размеров не были диагностированы во время проведения первичного специфического лечения.

Таким образом, из 502 больных исследуемой группы регионарные лимфатические узлы были вовлечены в опухолевый процесс у 180 (35,9%). Из них только в 49,4% случаев поражение лимфатических узлов было клинически определяемым и соответственно в 50,6% регионарные метастазы меланомы имели субклинический характер (рис. 1).

Ретроспективный анализ позволил выявить, что чаще всего субклинический характер регионарных метастазов наблюдался при тонких и промежуточных опухолях — в 61,5 и 66,7% случаев соответственно у пациентов, для которых вопрос о профилактическом удалении регионарных лимфатических узлов в обычном порядке является весьма спорным (рис. 2).

Метастатическое поражение лимфатических узлов у больных недиссеминированной меланомой кожи значимо влияло на результаты комбинированного и комплексного лечения независимо от клинической формы регио-

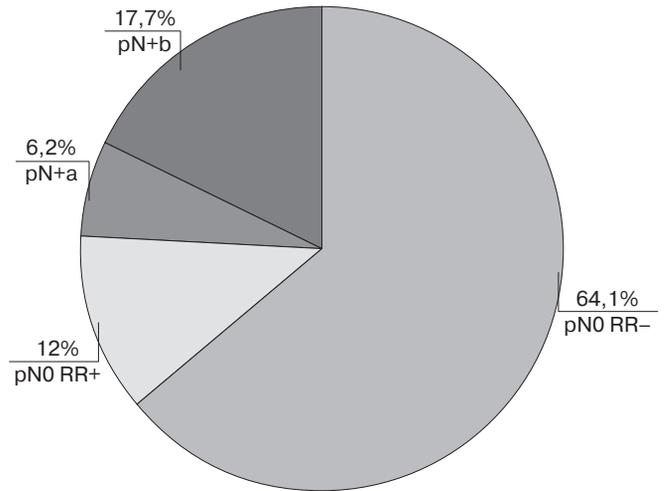


Рисунок 1. Частота и клинический характер регионарных метастазов у больных недиссеминированной меланомой кожи в общей группе комбинированного и комплексного лечения.

нарных метастазов. Несмотря на то что 5-летняя выживаемость пациентов в группах с субклиническими метастазами в лимфатических узлах и регионарными рецидивами была выше, чем в группе с клинически определяемыми регионарными метастазами, — $45,8 \pm 9,6$, $49,8 \pm 6,6$ и $33,3 \pm 5,4\%$ соответственно, эти различия не были статистически значимыми ($p < 0,5$ и $p < 0,02$ соответственно) (рис. 3). В то же время 10-летняя выживаемость были практически сопоставимой во всех группах

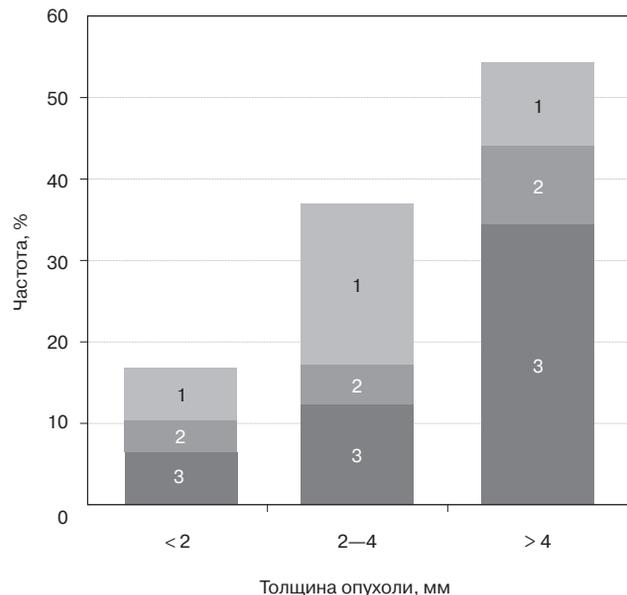


Рисунок 2. Клинический характер регионарных метастазов у больных недиссеминированной меланомой кожи в группах комбинированного и комплексного лечения в зависимости от толщины опухоли по Breslow. 1 — pN0 RR+; 2 — pN+a; 3 — pN+b.

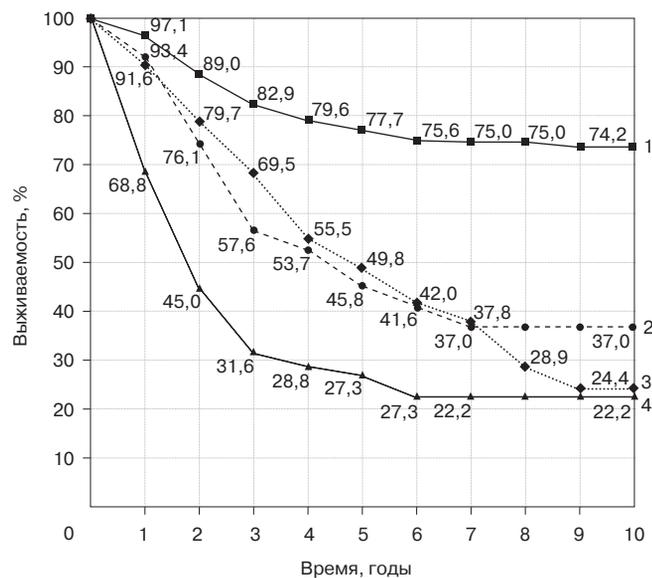


Рисунок 3. Десятилетняя актуарная специфическая выживаемость больных меланомой кожи в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов. 1 — pN0 RR- (n = 322); 2 — pN+a (n = 31); 3 — pN0 RR+ (n = 60); 4 — pN+b (n = 89).

больных с поражением регионарных лимфатических узлов независимо от степени их клинического проявления — $37,0 \pm 9,6$, $24,1 \pm 6,2$ и $24,4 \pm 5,2\%$ соответственно ($p < 0,5$ и $p > 0,5$).

Таким образом, способность клеток первичной опухоли мигрировать в лимфатические узлы и образовывать жизнеспособные регионарные метастазы влияла на прогноз у больных меланомой кожи независимо от размеров самих метастазов. Это с большой вероятностью свидетельствует о переходе локального процесса в метастатическую фазу. Данное предположение подтверждается выраженной ассоциацией метастазов меланомы кожи в регионарных лимфатических узлах с высоким риском диссеминации меланомы кожи после лечения (рис. 4). Так, частота развития отдаленных метастазов у больных со свободными от заболевания регионарными лимфатическими узлами составила 29,5%, в то время как в группе регионарных рецидивов — 86,7% ($p < 0,001$), в группе диагностированных регионарных микрометастазов — 58,1% ($p < 0,01$), а в группе с клинически определяемыми метастазами меланомы кожи в лимфатических узлах — 74,2% ($p < 0,001$). Таким образом, регионарные метастазы у больных меланомой кожи независимо от их клинической формы свидетельствовали о высоком риске развития субклинических отдаленных метастазов в среднем у 75,6% пациентов исследуемой группы.

Только одна характеристика регионарных метастазов — число пораженных лимфатических узлов — значимо влияла на выживаемость больных с местнораспространенной формой заболевания после комбинированного и комплексного лечения. В группе пациентов с метастазами в одном лимфатическом узле 5-летняя выживаемость составила $48,8 \pm 7,5\%$ против $18,3 \pm 5,9\%$

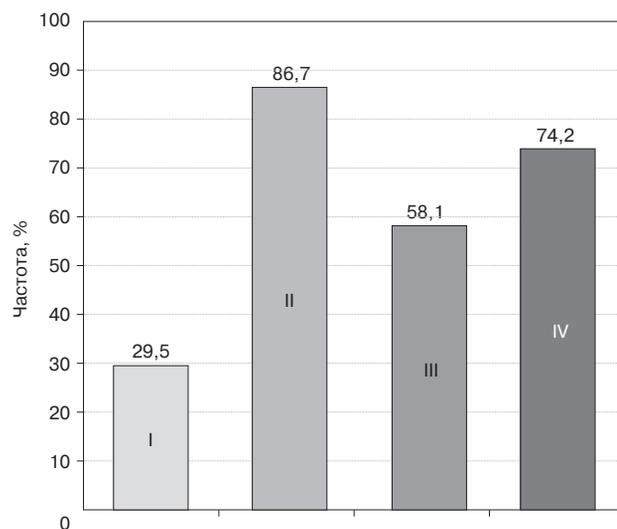


Рисунок 4. Частота развития отдаленных метастазов в последующий период наблюдения в зависимости от состояния регионарных лимфатических коллекторов. I — pN0 RR- (n = 322); II — pN0 RR+ (n = 60); III — pN+a (n = 31); IV — pN+b (n = 89).

в группе больных с метастазами в 2 и более лимфатических узлах, 10-летняя выживаемость — $43,2 \pm 7,6\%$ против $14,7 \pm 5,7\%$ соответственно ($p < 0,05$) (рис. 5). Вероятность развития отдаленных метастазов в группе больных с поражением одного лимфатического узла составила 57,4% против 82,0% у пациентов с метастазами в 2 и более регионарных лимфатических узлах. Таким образом, число лимфатических узлов, содержащих метастазы меланомы кожи, отражает метастатический по-

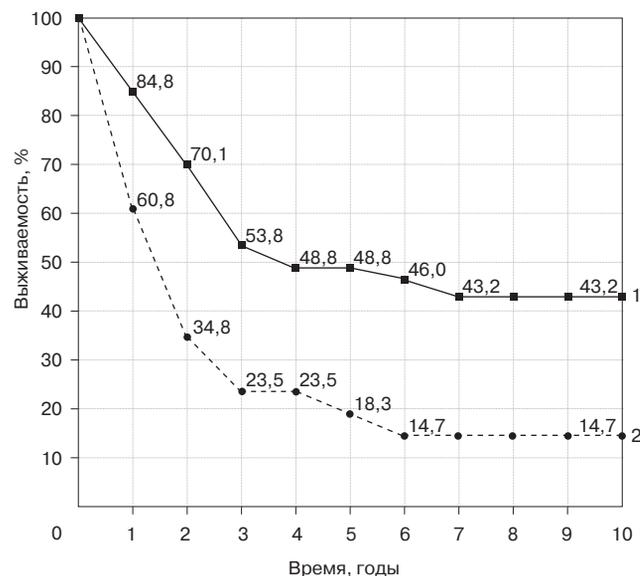


Рисунок 5. Десятилетняя актуарная выживаемость больных меланомой кожи в зависимости от числа пораженных лимфатических узлов. 1 — pN+ один лимфатический узел (n = 54); 2 — pN+ более одного лимфатического узла (n = 50).

тенциал первичной опухоли, что может быть использовано в качестве прогностического критерия.

Вопрос о показаниях, видах, об объеме и эффективности методов регионарного контроля, применяемых у больных недиссеминированной меланомой кожи, до настоящего времени не решен. Мнения исследователей расходятся от полного отрицания эффективности данной процедуры в отношении показателей общей выживаемости до выполнения расширенных радикальных лимфодиссекций независимо от массивности вовлечения регионарных лимфатических коллекторов.

В исследовании с целью регионарного контроля заболевания у отдельных больных без клинически определяемых метастазов выполняли профилактическую лимфаденэктомию (ЛАЭ), у остальных таких пациентов проводили дистанционное облучение регионарных лимфоколлекторов. Всем пациентам с диагностированными на этапе обследования регионарными метастазами выполняли ЛАЭ.

Из 382 больных, у которых статус регионарных лимфатических узлов был оценен как N0, профилактическая ЛАЭ была выполнена у 202, регионарные рецидивы в этой группе наблюдались у 25 (12,4%) больных. Остальным 180 пациентам с профилактической целью была проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на регионарные лимфатические узлы в РОД 2—3 Гр и СОД 40—50 Гр. Рецидивы в лимфатических узлах в этой группе были диагностированы у 35 (19,2%) пациентов ($p > 0,05$). Частота регионарных рецидивов в группе ДЛТ была выше, однако необходимо учитывать, что у 31 больного из группы с профилактической ЛАЭ при морфологическом исследовании удаленных лимфатических узлов были выявлены микрометастазы меланомы и эти пациенты из группы N0 были отнесены в группу pN+a. Поэтому группа больных, которым выполняли профилактическую ЛАЭ, была прогностически более благоприятна, чем группа ДЛТ, так как вероятность наличия пациентов с невыявленными субклиническими регионарными метастазами в последней была выше. Данный факт нашел отражение в большей частоте регионарных рецидивов в указанной группе. Несмотря на это, при статистическом анализе не выявлены различия по выживаемости между группами профилактической ЛАЭ и ДЛТ (рис. 6). В группе больных меланомой кожи после ЛАЭ 5- и 10-летняя выживаемость составила $74,2 \pm 3,3$ и $65,6 \pm 4,0\%$ против $70,7 \pm 3,8$ и $62,1 \pm 4,3\%$ в группе ДЛТ соответственно ($p > 0,5$).

Стратификационный сравнительный анализ эффективности профилактической ЛАЭ и ДЛТ у больных меланомой кожи толщиной менее 4 мм позволил выявить более высокую выживаемость в группе больных, которым была выполнена профилактическая ЛАЭ (рис. 7). Однако различия не были статистически значимы и составили в группе ЛАЭ $86,3 \pm 3,1$ и $77,1 \pm 4,4\%$ против $77,0 \pm 4,3$ и $67,8 \pm 5,0\%$ в группе ДЛТ ($p > 0,02$).

Таким образом, результаты проведенного исследования не предоставили доказательств того, что профилактическая регионарная ЛАЭ улучшает результаты лечения, по крайней мере, по сравнению с облучением регионарных лимфатических коллекторов.

В то же время в группе из 120 больных с диагностированными регионарными метастазами, у которых ЛАЭ

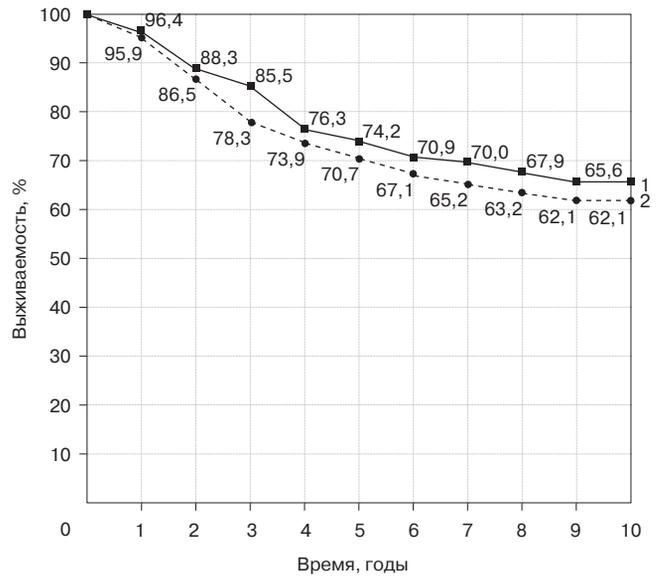


Рисунок 6. Специфическая актуарная выживаемость больных недиссеминированной меланомой кожи в группах профилактической ЛАЭ и профилактического облучения регионарных лимфатических узлов. 1 — pN0 ЛАЭ (n = 202); 2 — pN0 ДЛТ (n = 180). По оси ординат — выживаемость.

носила терапевтический характер, каждый третий пациент ($36,4 \pm 4,7\%$) пережил 5-летний и каждый четвертый ($27,7 \pm 4,6\%$) — 10-летний период наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о том, что в случае дооперационного выявления регионарных метастазов у

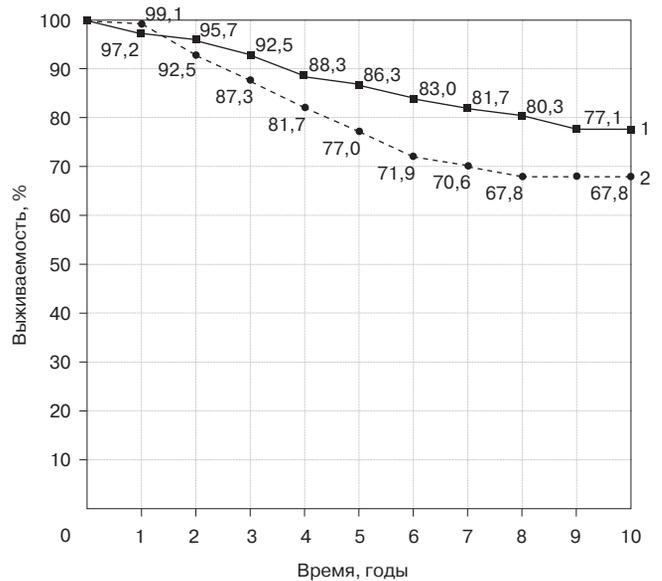


Рисунок 7. Специфическая актуарная выживаемость больных недиссеминированной меланомой кожи толщиной менее 4 мм в группах профилактической ЛАЭ и профилактического облучения регионарных лимфатических узлов. 1 — pN0 ЛАЭ Breslow ≤ 4 мм (n = 144); 2 — pN0 ДЛТ Breslow ≤ 4 мм (n = 120).

больных недиссеминированной меланомой кожи радикальная ЛАЭ должна быть выполнена обязательно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты представленного исследования показали, что метастазы меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы являются одним из важнейших прогностических факторов, который по сути отражает переход заболевания в его метастатическую фазу. В связи с этим в объем планируемой терапии таких пациентов помимо методов локорегионарного лечения должны включаться средства системного контроля, несмотря на их, до настоящего времени, низкую эффективность и высокую токсичность. Согласно полученным данным, более чем в половине случаев регионарные метастазы имели субклинический или микроскопический характер (см. рис. 1 и 2), что может приводить к недооценке стадии заболевания и, как следствие, — к выбору неадекватного объема терапии. В то же время практически у $2/3$ больных недиссеминированной меланомой кожи, впервые обращающихся за специализированной помощью, регионарные лимфатические узлы действительно не вовлечены в специфический процесс. Выполнение регионарной ЛАЭ в обычном порядке таким пациентам в связи с отсутствием ее доказанной клинической эффективности, высоким риском возникновения осложнений как непосредственно в послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки наблюдения, а также применение средств системной терапии у значительной части больных этой группы является неоправданным.

Таким образом, существует парадокс, содержание которого заключается в том, что выполнение лимфодиссекции у больных без клинических признаков поражения регионарных лимфоколлекторов не дает значимого клинического эффекта, а статус регионарных лимфатических узлов, оцененный на морфологическом уровне, является важнейшим фактором прогноза, определяющим объем необходимой терапии, в том числе системной. Решением данной проблемы представляется внедрение относительно известного, но редко применяемого в клинической практике в России, за исключением отдельных исследовательских работ, метода исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ).

С 2007 г. в ГУ МРНЦ РАМН в объеме экспериментально-клинического исследования проводится клиническая апробация методики обнаружения и биопсии СЛУ. Направление преимущественного оттока лимфы из области опухоли было определено у 5 больных меланомой кожи и у 8 больных раком молочной железы. Для этого перитуморально вводили лимфотропный препарат «Наноцис», меченный технецием-99, распределение которого оценивали посредством планарной лимфосцинтиграфии (рис. 8). С целью интраоперационного обнаружения СЛУ применяли комбинированную методику с окраской лимфоколлекторов метиленовым синим и специализированный ручной гамма-детектор. В частности, в исследовании применен первый отечественный ручной гамма-детектор «Радикал» производства НТЦ «Амплитуда».

Первые результаты обнадеживают. У всех 5 больных меланомой кожи картированы СЛУ, выполнена их биоп-

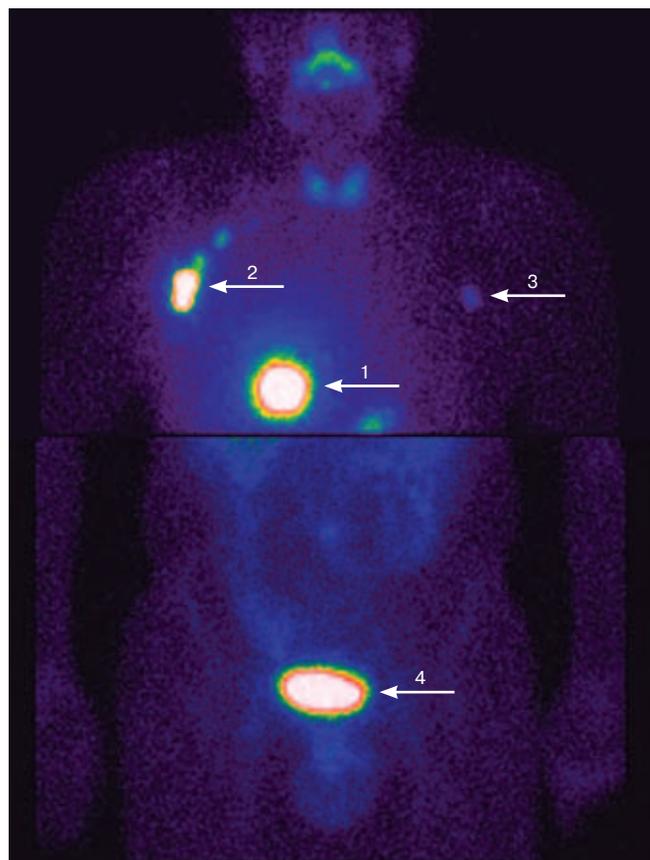


Рисунок 8. Предоперационная планарная лимфосцинтиграфия у больного меланомой кожи спины. 1 — накопление радиофармпрепарата в области первичного очага; 2 — накопление радиофармпрепарата в СЛУ лимфатического бассейна правой подмышечной области; 3 — накопление радиофармпрепарата в СЛУ лимфатического бассейна левой подмышечной области; 4 — накопление радиофармпрепарата в мочевом пузыре.

сия и проведено их морфологическое исследование методом серийных срезов. Данное исследование позволило объективно оценить стадию заболевания и соответственно выбрать необходимый объем терапии. У всех 5 больных СЛУ не содержали клеток и микрометастазов меланомы, что позволило отказаться от выполнения ЛАЭ в полном объеме, а у 4 пациентов, с учетом характеристик первичных меланом, и от адъювантной системной терапии. Обоснованное сокращение объема лечения за счет уменьшения сроков реабилитации позволило значительно сократить длительность пребывания больных в стационаре в среднем на 4 нед без потери эффективности лечения. Пациенты, вошедшие в данное предварительное исследование, наблюдаются от 1,5 до 2 лет без признаков рецидива заболевания с хорошим косметическим эффектом и без функциональных нарушений, нередко отмечаемых после ЛАЭ в полном объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди больных локализованной меланомой кожи, впервые обратившихся за специализированной меди-

цинской помощью, у каждого третьего имеются скрытые или явные метастазы в регионарных лимфатических узлах. Наличие регионарных метастазов указывает на высокую вероятность того, что заболевание находится еще в скрытой метастатической фазе. Однако более чем в половине случаев регионарные метастазы имеют субклинический характер. По этой причине стадия заболевания может быть недооценена, а выбранный объем лечения может оказаться неадекватным. Учитывая собственные результаты, а также анализ данных литературы, опыт зарубежных исследований, мы можем позиционировать метод исследования СЛУ как наилучший для оценки состояния клинически интактных регионарных лимфатических узлов и как полноценную альтернативу профилактической ЛАЭ при лечении больных локализованной меланомой кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пигментные невусы и новообразования кожи / Трапезников Н. Н., Рабен А. С., Яворский В. В., Титинер Г. Б. — М.: Медицина, 1976. — С. 140.
2. Karakousis C. P., Seddiq M. K., Moore R. Prognostic value of lymph node dissection in malignant melanoma // Arch. Surg. — 1980. — Vol. 115, N 6. — P. 719—722.
3. Прогностические факторы в оценке первичной меланомы кожи и их значение для выбора объема оперативного вмешательства / Демидов Л. В., Алиев М. Д., Мартынова Е. В., Харкевич Г. Ю., Харатишвили Т. К., Хатырев С. А. // Матер. VIII Рос. онкол. конгр. — М., 2004. — С. 52—54.
4. Ariel I. M. Malignant melanoma of the lower extremity: evaluation of 453 patients // J. Surg. Oncol. — 1980. — Vol. 15, N 2. — P. 147—169.
5. Groin dissection in malignant melanoma / Karakousis C. P., Driscoll D. L., Rose B., Walsh D. L. // Ann. Surg. Oncol. — 1994. — Vol. 1, N 4. — P. 271—277.
6. Prognosis of patients with pathologic stage II cutaneous malignant melanoma / Roses D. F., Provet J. A., Harris M. N., Gumpfort S. L., Dubin N. // Ann. Surg. — 1985. — Vol. 201, N 1. — P. 103—107.
7. Southwick H. W. Malignant melanoma. Role of node dissection reappraised // Cancer. — 1976. — Vol. 37, N 1. — Vol. 202—205.
8. Clinical Outcome of Stage I/II Melanoma Patients After Selective Sentinel Lymph Node Dissection: Long-Term Follow-Up Results / Vuyksteke R. J., Van Leeuwen P. A., Muller S., Statius Muller M. G., Gieterema H. A., Kragt D. R., Meijer S. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21, N 6. — P. 1057—1065.
9. Кудрявцев Д. В., Мардынский Ю. С., Кудрявцева Г. Т. Локализация и регионарные метастазы как прогностические факторы при комбинированном и комплексном лечении меланомы кожи // Вопр. онкол. — 2007. — Т. 53, № 2. — С. 170—174.
10. Axillary recurrence after lymph node excision in malignant melanoma / Kretschmer L., Lautenschlager C., Preusser K. P., Fiedler H., Hetschko I. // Langenbecks Arch. Chir. — 1993. — Vol. 378, N 1. — P. 4—11.
11. Robert M. E., Wen D. R., Cochran A. J. Pathological evaluation of the regional lymph nodes in malignant melanoma // Semin. Diagn. Pathol. — 1993. — Vol. 10, N 1. — P. 102—115.
12. Prognostic implications of multiple lymphatic basin drainage in patients with truncal melanoma / Jimenez R. E., Panageas K., Busam K. J., Brady M. S. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, N 3. — P. 518—524.
13. O'Brien C. J., Gianoutsos M. P., Morgan M. J. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma // World J. Surg. — 1992. — Vol. 16, N 2. — P. 222—226.
14. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients / Slingluff C. L. Jr., Stidham K. R., Ricci W. M., Stanley W. E., Seigler H. F. // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 219, N 2. — P. 120—130.
15. Early metastases in regional lymph nodes and prognosis of malignant melanoma. Histological and clinical examinations in 104 lymphadenotomized patients / Weidner F., Hornstein O. P., Hermanek P., Wutz G. // Arch. Dermatol. Res. — 1976. — Vol. 256, N 2. — P. 167—177.
16. Кудрявцев Д. В., Мардынский Ю. С., Кудрявцева Г. Т., Небо-рак Ю. Т. Роль химиотерапии в комплексном лечении злокачественной меланомы кожи // Матер. VIII Рос. онкол. конгр. — М., 2004. — С. 174.
17. Кудрявцев Д. В., Кудрявцева Г. Т., Мардынский Ю. С. Адьювантная химиотерапия как компонент комплексного лечения больных меланомой кожи // Вопр. онкол. — 2008. — Т. 54, № 2. — С. 170—176.

Поступила 09.06.2008

*Dmitry Vladimirovich Kudryavtsev¹, Yury Stanislavovich Mardynsky²,
Galina Terentievna Kudryavtseva³, Oleg Igorevich Turkin⁴*

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF LYMPH NODE METASTASES IN PATIENTS
WITH CUTANEOUS MELANOMA: RESULTS OF A 30-YEAR STUDY
OF COMBINATION AND MULTIPLE-MODALITY TREATMENT**

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Distant Radiotherapy Unit, MRRC RAMS
(4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation)

² MD, PhD, DSc, Professor, Associative Member of RAMN, Head, Radiotherapy Department,
MRRC RAMS (4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Radiology Unit, MRRC RAMS
(4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Leading Researcher, New Medical Technology Unit, MRRC RAMS
(4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation)

Address for correspondence: Kudryavtsev Dmitry Vladimirovich, Distant Radiotherapy Unit, MRRC RAMS,
4, Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation; e-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru

The purpose of this study was to assess regional metastasis frequency and effect on outcomes of combination and multiple-modality treatment in 502 previously untreated patients with nonmetastatic cutaneous melanoma. Before treatment regional lymph node involvement was discovered in 23.9% of cases, another 12.0% of patients had regional recurrence in previously intact lymph nodes. It was found that 50.6% of regional metastasis might be subclinical which was most characteristic of thin and intermediate melanomas (61.5 and 66.7%, respectively). The presence of regional metastases was a poor factor for treatment outcomes independent of clinical status of the affected nodes. The respective 5- and 10-year survival rates were 77.7 ± 2.6 and $74.2 \pm 2.8\%$ in patients free from regional metastases, 27.3 ± 5.1 and $22.2 \pm 4.9\%$ in patients with clinically manifested lymph node metastases, 45.8 ± 9.6 and $37.0 \pm 9.6\%$ in patients with subclinical metastases, and 49.8 ± 6.6 and $24.1 \pm 6.2\%$ in patients with regional recurrence. Number of positive lymph nodes was the only factor influencing treatment outcomes. The 5- and 10-year survival rates were 48.8 ± 7.8 and $43.2 \pm 7.6\%$ in cases with one positive lymph node versus 18.3 ± 5.9 and $14.7 \pm 5.7\%$ in cases with 2 or more positive nodes ($p < 0.05$). Basing on study results, assessment of efficacy of regional and systemic control means, and frequency of associated complications it was concluded that evaluation of sentinel lymph nodes was useful in the clinical practice, and first results of clinical application of this study were presented.

Key words: cutaneous melanoma, combination therapy, sentinel lymph node.