

© А.В. Анисимова¹, С.П. Воробьева¹, А.Г. Манихас², В.А. Ершов^{1,3},
 Г.М. Манихас⁴, Э.Э. Топузов^{1,5}

Механизм раннего лимфогенного метастазирования меланомы кожи

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ada V. Anisimova¹, Svetlana P. Vorobeve¹, Aleksey G. Manikhas², Vladimir A. Ershov^{1,3},
 Georgy M. Manikhas⁴, Eldar E. Topuzov^{1,5}

The Mechanism of Early Lymphogenic Metastasis of Skin Melanoma

¹Municipal Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

²Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴First St. Petersburg Academician State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Лимфогенное метастазирование является доминирующим путем распространения меланомы кожи. Однако данный механизм недостаточно изучен, нет четкого представления о факторах и биологических процессах, влияющих на формирование метастазов.

Цель. Определить скорость распространения лимфы и оценить возможность ее использования в качестве фактора прогноза раннего лимфогенного метастазирования у пациентов с клинически локализованной меланомой кожи.

Материалы и методы. Проведен анализ клинических данных, результатов динамической лимфосцинтиграфии, морфологических (гистологических, цитологических, иммуногистохимических, иммуноцитохимических) данных 30 пациентов с первичной меланомой кожи туловища и конечностей.

Результаты. Обнаружено значимое ($p = 0,0002$) различие скорости лимфотока при проведении динамической лимфосцинтиграфии у пациентов с меланомой кожи при наличии и отсутствии метастазов в сигнальных лимфатических узлах (СЛУ). У 8 пациентов с вторичным поражением СЛУ средняя скорость лимфотока составила 15,13 мм/сек (ДИ 3,3–45; $p < 0,05$), у 22 пациентов с реактивными изменениями СЛУ — 1,81 мм/сек (ДИ 0,15–4,97; $p < 0,05$). Пороговое значение скорости лимфы, выше которого вероятность поражения сигнальных лимфатических узлов составляет более 95 % — 3,31 мм/сек (чувствительность — 87,5 %, специфичность — 81,8 %). Различия удельной плотности лимфатических сосудов первичной опухоли при локализованной меланоме кожи и опухоли с локорегионарным распространением не выявлено. Средняя

Introduction. Lymphogenic metastasis remains the primary dissemination route for cutaneous melanoma, yet the underlying biological mechanisms and predictive factors remain poorly understood.

Aim. To evaluate lymph transit velocity as a prognostic marker for early lymphogenic metastasis in clinically localized cutaneous melanoma.

Materials and Methods. We analyzed clinical, dynamic lymphoscintigraphy, and histopathological (including histological, cytological, immunohistochemical, immunocytochemical) data from 30 patients with primary melanoma of the trunk/extremities.

Results. Lymph flow velocity differed significantly ($p = 0.0002$) between patients with metastatic vs. reactive sentinel lymph nodes (SLNs). Metastatic SLNs: 15.13 mm/sec (CI: 3.3–45; $p < 0.05$) ($n = 8$). Reactive SLNs: 1.81 mm/sec (CI: 0.15–4.97; $p < 0.05$) ($n = 22$). A threshold velocity of 3.31 mm/sec predicted SLN metastasis with 87.5 % sensitivity and 81.8 % specificity (AUC > 0.95). No difference in lymphatic vessel density was observed between localized and locoregional tumors. Metastatic SLNs exhibited 44 % lower optical density in paranodal tissue vs. non-metastatic SLNs.

оптическая плотность лимфы паранодулярной клетчатки вокруг лимфатического узла с наличием метастаза составила 44 % от оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки лимфатического узла без вторичного поражения.

Заключение. Определяемая при динамической лимфосцинтиграфии скорость распространения лимфы может служить предиктором наличия лимфогенных метастазов.

Ключевые слова: меланома кожи; сигнальные лимфатические узлы; скорость лимфотока; метастазы; лимфосцинтиграфия

Для цитирования: Анисимова А.В., Воробьева С.П., Манихас А.Г., Ершов В.А., Манихас Г.М., Топузов Э.Э. Механизм раннего лимфогенного метастазирования меланомы кожи. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2337

✉ Контакты: Анисимова Ада Викторовна, anisimova.spb@mail.ru

Введение

Меланома кожи — злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов базального слоя эпидермиса и/или волосяных фолликулов и отличающаяся высоким потенциалом метастазирования [1]. Как у большинства солидных опухолей, доминирующим путем распространения злокачественных клеток при меланоме является лимфогенный с поражением, прежде всего, регионарных лимфатических узлов [2]. В связи с наружной локализацией опухоли при первичном обращении у большинства пациентов клинически и инструментально диагностируются локальные стадии заболевания. Однако, по разным литературным данным, от 11 до 56,6 % из них имеют микроскопические опухолевые изменения в регионарных лимфатических узлах [3, 4, 5], означающие начало лимфогенного метастазирования и позволяющие установить III стадию заболевания [6]. Для обнаружения метастазов в сигнальном лимфатическом узле (СЛУ), находящемся первым на пути оттока лимфы от опухоли, используется процедура картирования и биопсии СЛУ [7]. Предполагается, что наличие или отсутствие опухолевых клеток в СЛУ, а также их количество служат значимым прогностическим критерием [2].

В настоящий момент механизм и закономерности лимфогенного метастазирования изучены недостаточно. Основное внимание уделяется молекулярным и клиничко-патоморфологическим особенностям первичной опухоли [8, 9] без учета свойств и характеристик жидкой среды (лимфы и межклеточной жидкости), в которой перемещаются клетки опухоли [10].

Материалы и методы

Проанализированы результаты клинической картины, динамической лимфосцинтиграфии, гистологических, цитологических, иммуногистохимических и иммуноцитохимических иссле-

Conclusion. Dynamic lymphoscintigraphy-derived lymph flow velocity is a clinically actionable predictor of lymphogenic metastasis in cutaneous melanoma.

Keywords: skin melanoma; sentinel lymph nodes; lymph flow rate; metastases, lymphoscintigraphy

For Citation: Ada V. Anisimova, Svetlana P. Vorobeva, Aleksey G. Manikhas, Vladimir A. Ershov, Georgy M. Manikhas, Eldar E. Topuzov. The mechanism of early lymphogenic metastasis of skin melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2337

дований 30 пациентов с первичной меланомой кожи туловища и конечностей, находившихся на лечении в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с января 2023 по декабрь 2024 г.

Условия включения пациентов в исследование: наличие морфологически подтвержденной первичной меланомы кожи туловища и конечностей, клинически негативные регионарные лимфатические узлы, отсутствие сателлитов и транзитных метастазов, отсутствие диссеминации опухолевого процесса, компенсированная сопутствующая патология.

Среди пациентов было 20 женщин (67 %) и 10 мужчин (33 %) 32–86 лет. Девять человек (30 %) относились к возрастной группе 70–79 лет.

Всем пациентам выполняли широкое иссечение опухоли с биопсией сигнального лимфатического узла, обнаружение которого проводили путем предоперационной лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата (РФП) «Технефит99mTc». Во всех случаях вычисляли скорость движения лимфы от первичной опухоли до СЛУ по оригинальной методике [11]. Для этого выполняли динамическую лимфосцинтиграфию с частотой фиксации 1 кадр в секунду. Скорость движения РФП и, соответственно, лимфы рассчитывали по формуле:

$$V = S/t,$$

где S — расстояние от опухоли до СЛУ, t — время от появления РФП вокруг опухоли до появления его в СЛУ.

При наличии у пациентов двух лимфоколлекторов вычисления проводили для каждого из них отдельно.

В условиях операционной проводили аспирационную биопсию из интактных лимфатических узлов с использованием иглы 20G. Аспират помещали в консервирующий раствор и направляли для цитологического исследования. Цитологические препараты готовили методом жидкостной цитологии и окрашивали азур-эозином.

Для гистологического исследования использовали операционный материал первичной опухоли и лимфатических узлов, который фиксировали в 10 %-ном растворе формалина, обезживали в изопропиловых спиртах, заливали в парафиновые блоки, с помощью микротомы готовили срезы толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Во всех исследованиях проводили иммуногистохимические и иммуноцитохимические исследования с использованием системы детекции NOVOLINK™ Polymer Detection System (RE7140-K, производство Leica Microsystems), моноклональных антител к S100, Melan A, HMB45. Положительной реакцией считалось выявление исследуемых белков в 5 % и более опухолевых клеток в цитологических или гистологических препаратах.

В гистологических препаратах для определения относительной плотности лимфатических сосудов в первичной меланоме использовали стереометрическую сетку, исключая сосуды с критериями, позволяющими отнести их к артериальным или венозным. Расчеты относительных объемов структур производили по формуле:

$V = P \cdot 100 (\%)$, где P — относительная частота попадания точек сетки.

В четырех случаях исследовали оптическую плотность лимфы (OD), оттекающей от первичной меланомы. Для этого от одного и того же больного с помощью иглы 20G провели аспирацию жидкости лимфатических сосудов паранодулярной клетчатки, окружающей лимфатический узел с метастазом и сосудов паранодулярной клетчатки, окружающей неизмененный лимфатический узел. Исследуемую лимфу в объеме не менее 1 мкл помещали в пробирки Эппендорфа и хранили при температуре 0 до +4 °C. Используя спектрофотометр DS-11 (Denovix, США) методом OD 600 измеряли параметры рассеяния света раствором лимфы при длине волны света 600 нм, что отражало прозрачность образца. Оптическую плотность рассчитывали по формуле:

$$A = \log_{10}\left(\frac{1}{T}\right) = \log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right),$$

где A — оптическая плотность, T — пропускание, I — интенсивность прошедшего монохроматического излучения, I_0 — интенсивность падающего монохроматического излучения.

Статистическую значимость различий в полученных результатах исследования оценивали на основании критерия Стьюдента. Прогностическую ценность показателей и их пороговые значения вычисляли с помощью построения и анализа ROC-кривых с определением площади под кривой, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью. Цель исследования — определить скорость распространения лимфы у

пациентов с наличием и отсутствием метастазов меланомы в СЛУ и возможность использовать ее в качестве прогностического критерия раннего лимфогенного метастазирования.

Результаты

У 20 пациентов (67 %) меланома кожи была локализована на туловище. Из них у одного пациента опухоль располагалась в области грудной стенки, у шести — в области живота, у 13 пациентов — на спине. Первичная опухоль кожи нижней конечности выявлена у пяти (17 %) человек, кожи верхней конечности — также у пяти (17 %).

По результатам исследования меланома 0 стадии диагностирована у двух пациентов (7 %), IA стадии — у пяти (17 %), IB стадии — пяти (17 %), IIA стадии — у пяти (17 %), IIB стадии — у одного (3 %), IIC стадии — у четырех (13 %), IIIA стадии — у двух (7 %), IIIC стадии — у шести пациентов (20 %).

Толщина опухоли по Бреслоу варьировала от 0 до 25 мм, средняя толщина опухоли составила 5,39 мм.

У двух пациентов с 0 стадией опухолевые клетки располагались в пределах эпидермиса, что характерно при I уровне инвазии по Кларку. У шести пациентов при II уровне толщина опухоли варьировала от 0,3 до 2,5 мм; у 17 пациентов при III — от 0,8 до 14 мм, у пяти при IV уровне — от 2,1 до 25 мм).

У 22 пациентов отток лимфы от опухоли происходил в единственный лимфоколлектор (73 %), у восьми — в два ипсилатеральных лимфоколлектора (27 %).

Сигнальные лимфатические узлы у 22 пациентов с единственным регионарным лимфоколлектором были обнаружены в подмышечных областях в 13 случаях, в паховых — в девяти случаях. Из них метастатическое поражение СЛУ с оттоком лимфы в один лимфоколлектор обнаружено у пяти пациентов (23 %).

У всех восьми пациентов с оттоком лимфы в два лимфоколлектора сигнальные лимфатические узлы были обнаружены в подмышечной области. Из них метастазы меланомы в СЛУ выявлены у трех (38 %) больных.

Всего у 30 пациентов при лимфосцинтиграфии выявлено 58 СЛУ. Один СЛУ обнаружили у 11 пациентов (37 %), два СЛУ — у 13 пациентов (43 %), три СЛУ — у четырех (13 %), четыре СЛУ — у одного пациента (3 %), пять СЛУ — у одного пациента (3 %). У одного человека количество СЛУ в одном лимфоколлекторе не превышало трех. У пациентов с оттоком лимфы в два лимфоколлектора выявили четыре и пять СЛУ

При патоморфологическом исследовании у 22 пациентов (73,33 %) сигнальные лимфатические узлы не имели признаков метастатического поражения. У восьми пациентов (26,67 %) в СЛУ обнаружены опухолевые клетки. Из них при гистологическом исследовании у трех больных выявили вторичную опухоль, при иммуногистохимическом исследовании у двух пациентов — кластеры клеток. При цитологическом и иммуноцитохимическом исследовании у трех пациентов в препарате СЛУ наблюдали скопления опухолевых клеток.

Анализируя данные динамической лимфосцинтиграфии, определили, что при локализации меланомы на коже туловища скорость распространения лимфы до СЛУ с реактивными изменениями составила 1,39 мм/сек (ДИ 0,15–3,82; $p < 0,05$), до СЛУ с вторичными изменениями — 20,66 мм/сек; (ДИ 3,30–25,00; $p < 0,05$). Лимфа от меланомы кожи верхней конечности до СЛУ с реактивными изменениями распространялась со скоростью 0,52 мм/сек (ДИ 0,45–2,78; $p < 0,05$). Лимфа от меланомы кожи нижней конечности распространялась СЛУ с реактивными изменениями со скоростью 4,14 мм/сек (ДИ 3,37–4,97; $p < 0,05$), до СЛУ с метастатическим поражением — 21,80 мм/сек (ДИ 9,52–21,80; $p < 0,05$).

Всего у 22 пациентов с СЛУ без метастаза меланомы средняя скорость распространения лимфы составила 1,81 мм/сек (ДИ 0,15–4,97; $p < 0,05$). У восьми пациентов с метастазом меланомы в СЛУ — 15,13 мм/сек (ДИ 3,3–45; $p \leq 0,05$).

ROC-анализ скорости лимфотока выявил положительную диагностическую ценность отличного прогностического качества данного показателя как фактора наличия метастаза в СЛУ (рис.). Площадь под ROC-кривой составила 0,957, что свидетельствует о высокой эффективности распознавания. Чувствительность скорости распространения лимфы как предиктора метастатического поражения СЛУ — 100 %, специфичность — 81,8 %.

При морфометрическом исследовании у 22 пациентов с реактивными изменениями СЛУ удельная плотность сосудов в первичной опухоли составила 1,23 % (ДИ 0,94–1,55; $p < 0,05$), у восьми больных с вторичным поражением СЛУ — 1,44 % (ДИ 0,96–1,92; $p < 0,05$). У одних и тех же пациентов средняя оптическая плотность паранодулярной лимфы при наличии микрометастаза в лимфоузле составила 4,11 (ДИ 0,93–12,02; $p < 0,05$), при отсутствии метастаза — 9,22 (ДИ 1,73–23,27; $p < 0,05$). Показатели оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки при метастатическом положении составила 44 % от значения оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки реактивно измененного лимфоузла.

Обсуждение

В ходе анализа результатов динамической лимфосцинтиграфии у пациентов с меланомой кожи локальных стадий и пациентов с наличием метастазов в сигнальных лимфатических

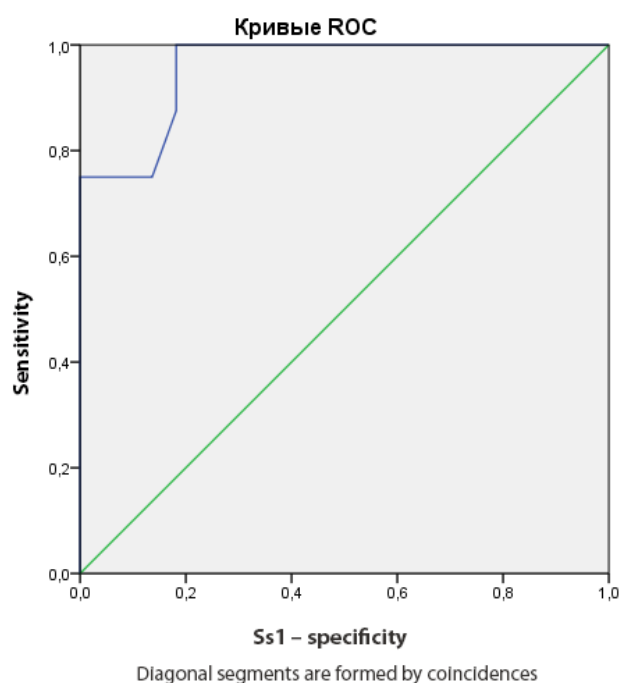
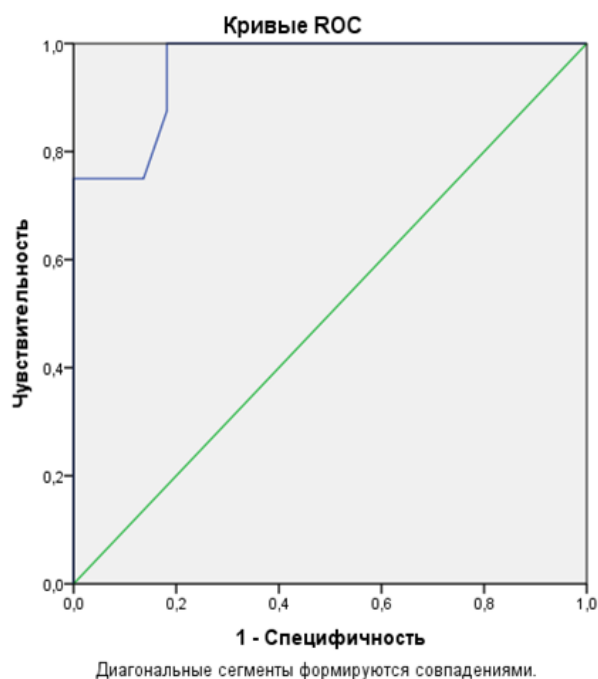


Рис. ROC-анализ скорости лимфотока
Fig. ROC analysis of lymph flow velocity

узлах обнаружено значимое различие скорости распространения лимфы ($p = 0,002$), что позволяет предложить данный показатель как предиктор наличия метастазов в сигнальных лимфатических узлах отличного прогностического качества. Пороговое значение скорости лимфы, выше которого вероятность поражения сигнальных лимфатических узлов составляет более 95 % — 3,31 мм/сек (минимум разности между чувствительностью и специфичностью), при котором достигается чувствительность 87,5 % и специфичность 81,8 %.

Полученные результаты скорости лимфотока у пациентов с меланомой кожи конечностей оказались значимо выше при наличии метастазов в СЛУ ($p = 0,0162$ для верхних конечностей и $p = 0,0056$ для нижних конечностей). Аналогичные результаты были получены в ходе исследования японских авторов [12]. Отечественных работ по определению скорости лимфотока при меланоме кожи обнаружено не было.

Объяснение более высокой скорости сцинтиграфического насыщения при наличии метастазов в лимфатических узлах за счет высокой плотности лимфатических сосудов вокруг метастазирующей опухоли [12] не нашло подтверждения в нашей работе, так как отсутствовала корреляция между плотностью лимфатических сосудов вокруг опухоли и наличием метастазов в СЛУ.

В ранее опубликованном исследовании [13] приведены данные о том, что количество сосудов меланомы кожи *in situ*, в фазах радиального, вертикального роста и при наличии метастазов также было одинаковым, но значительно превышало количество сосудов в окружающей коже и доброкачественных невусах.

При сравнении показатели оптической плотности лимфы в паранодулярной клетчатке вокруг СЛУ с метастазом ОД составила 44 % от значения ОД лимфы, достигающей лимфатический узел с реактивными изменениями. По нашему мнению, это может служить косвенным критерием менее насыщенного состава лимфы, в которой мигрируют опухолевые клетки. Аналогичных исследований состава лимфы у пациентов с меланомой кожи в литературе обнаружено не было. Лишь в единичном исследовании, посвященном метастазированию рака молочной железы, указывается на то, что более активный процесс метастазирования происходит при низкой вязкости лимфы [10].

По-видимому, полученные результаты различной оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки лимфоузлов с метастазом и без него можно объяснить различиями метаболизма разных участков первичной меланомы кожи, который обуславливает различный состав биологической жидкости, попадающей в лимфа-

тические сосуды и межклеточное пространство. Выявленные различия состава лимфы требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Скорость лимфотока выше 3,31 мм/сек является предиктором наличия клинически скрытых метастазов в сигнальных лимфатических узлах при первичной меланоме кожи (при проведении ROC-анализа интервал AUC составил 0,9–1,0, чувствительность — 100 %, специфичность — 81,8 %).

Корреляции между плотностью лимфатических сосудов первичной опухоли и вероятностью метастатического поражения сигнальных лимфатических узлов не выявлено.

Более высокая скорость распространения лимфы и формирование микрометастазов обусловлены меньшей плотностью лимфы, попадающей в лимфатический узел.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Анисимова А.В. — сбор материала исследования, обработка материала, оценка результатов лимфосцинтиграфии, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме, статистический анализ, написание текста статьи, оформление библиографии;

Воробьева С.П. — оценка результатов лимфосцинтиграфии, анализ и интерпретация данных;

Манихас А.Г. — идея публикации, научное редактирование;

Ершов В.А. — идея публикации, проведение патоморфологических исследований, обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование;

Манихас Г.М. — идея публикации, научное редактирование;
Топузов Э.Э. — научное редактирование.

Authors' contributions

All authors approved the final manuscript and accept responsibility for all aspects of the work, including investigation and resolution of questions related to study accuracy or integrity. The authors confirm their compliance with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria.

Ada V. Anisimova collected and processed research materials, interpreted lymphoscintigraphy results, analyzed and interpreted data, conducted literature reviews, performed statistical analysis, drafted the manuscript, and prepared the bibliography.

Svetlana P. Vorobeva assessed lymphoscintigraphy results, analyzed and interpreted data.

Aleksey G. Manikhas conceptualized the study and performed scientific editing.

Vladimir A. Ershov conceptualized the study, conducted pathomorphological research, processed materials, analyzed and interpreted data, reviewed relevant publications, performed statistical analysis, drafted the manuscript, and participated in scientific editing.

Georgy M. Manikhas conceptualized the study and contributed to scientific editing.

Eldar E. Topuzov participated in scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Faries M.B., Steen S., Ye X., et al. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013; 217(1), 27–36.-DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.007.
2. Faries M.B. Sentinel lymph nodes in melanoma: necessary as ever for optimal treatment. *Clin Exp Metastasis*. 2024 .-DOI: 10.1007/s10585-023-10254-2.
3. Полуэктова Ю.В., Харатишвили Т.К., Вишневская Я.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при первичной меланоме кожи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3): 4–10. [Polujektova Ju.V., Haratishvili T.K., Vishnevskaja Ja.V. Biopsy of sentinel lymph nodes at primary melanoma of skin. *JOURNAL of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2011; 22(3): 4–10 (In Rus)].
4. Эберт М.А., Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., et al. Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: опыт одного центра. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17(11): 16–21.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-16-21. [Ebert M.A., Zinovyev G.V., Gafton G.I., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Primary Melanoma: Single Centre Experience. *Effective Pharmacotherapy*. 2021; 17(11): 16–21.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-16-21 (In Rus)].
5. Ершов В.А., Анисимова А.В., Вашкуров С.М., et al. Особенности поражения сигнальных лимфатических узлов при первичной меланоме кожи. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2019; 26 (1): 54–60.-DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60. [Ershov V.A., Anisimova A.V., Vashkurov S.M., et al. Features of defeats of sentinel lymph nodes at primary melanoma of skin. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2019; 26(1): 54–60.-DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60 (In Rus)].
6. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Skin tumours. *TNM Online*. 2017; 131–2.-DOI: 10.1002/9780471420194.tnmc26.pub3.
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Меланома кожи». 2024. Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/546_3 (22.01.2025). [Russian Ministry of Health. Skin Melanoma: Clinical Guidelines. 2024. In: Clinical Practice Guidelines Registry.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/546_3 (22.01.2025) (In Rus)].
8. Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., et al. Прогностические факторы метастазирования в сторожевые лимфатические узлы у больных меланомой различной толщины по классификатору Бреслоу. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021; 4(3): 18–25.-DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25. [Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., et al. Predictive factors for metastasis of skin melanoma of varying thickness according to breslow to sentinel lymph nodes. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021; 4(3): 18–25.-DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25 (In Rus)].
9. Bellomo D., Arias-Mejias S.M., Ramana C., et al. Model combining tumor molecular and clinicopathologic risk factors predicts sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. *JCO precision oncology*. 2020; 4, 319–334.-DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25.
10. Султанбаев А.В., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Азизов Н.М. Особенности лимфы и ее реологии при раке как фактор метастазирования (на примере рака молочной железы). Креативная хирургия и онкология. 2018; 8 (3): 190–195.-DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195. [Sultanbaev A.V., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Mansurovich N.M. Peculiarities of lymph fluid and its rheology as a metastasisin. *Creative Surgery and Oncology*. 2018; 8 (3): 190–195.-DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195. (In Rus)].
11. Патент № 2827297 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/107, G01T 1/164. Способ ранней диагностики лимфогенных метастазов при меланоме кожи туловища и конечностей. А.В. Анисимова, В.А. Ершов, Г.М. Манихас; заявитель Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.-EDN DMIAIE. [Anisimova A.V., Ershov V.A., Manikhas G.M. Method for early diagnosis of lymphogenous metastases in melanoma of the trunk and extremities: Russian Federation patent RU 2827297C1. 2024. International Patent Classification A61B 5/107, G01T 1/164. Assignee: S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. EDN: DMIAIE (In Rus)].
12. Fujiwara M., Suzuki T., Kasuya A., et al. Lymphatic transit rate as a predictive parameter for nodal metastasis in primary limb malignant melanoma. *Journal of Dermatological Science*. 2018; 90 (1), 27–34.-DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.013.
13. Yang P., Farkas D.L., Kirkwood J.M., et al. Macroscopic spectral imaging and gene expression analysis of the early stages of melanoma. *Mol Med* 5. 1999; 785–794.-DOI: 10.1007/BF03401991.

Поступила в редакцию / Received / 31.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ада Викторовна Анисимова / Ada V. Anisimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6043-464X>.

Светлана Петровна Воробьева / Svetlana P. Vorobeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2026-112X>.

Алексей Георгиевич Манихас / Aleksey G. Manikhas / ORCID ID: [https:// orcid.org/0000-0001-9616-6635](https://orcid.org/0000-0001-9616-6635).

Владимир Анатольевич Ершов / Vladimir A. Ershov / ORCID ID: [https:// orcid.org/0000-0002-8641-1489](https://orcid.org/0000-0002-8641-1489).

Георгий Моисеевич Манихас / Georgy M. Manikhas / ORCID ID: [https:// orcid.org/0000-0002-5110-047X](https://orcid.org/0000-0002-5110-047X).

Эльдар Эскендерович Топузов / Eldar E. Topuzov/ ORCID ID: [https:// orcid.org/ 0000-0002-1700-1128](https://orcid.org/0000-0002-1700-1128).

