

Метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага

М. А. Крыловецкая¹, И. Г. Комаров^{1,2}, М. И. Комаров¹, О. А. Гусарова¹, О. А. Малихова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Меланома – агрессивная опухоль, развивающаяся из меланоцитов, имеет высокий злокачественный потенциал и характеризуется ранним метастазированием. Так же, как при многих других злокачественных новообразованиях, меланома может клинически проявляться метастазами при отсутствии первичного очага. В мире и России наблюдается устойчивый рост заболеваемости меланомой за последние 30 лет. Выявление первичного очага при установленном диагнозе метастазов злокачественной опухоли при жизни происходит не чаще чем в 25% случаев. Даже на аутопсии первичный очаг в среднем обнаруживается у 15–20% больных при условии полного обследования больного при жизни. Прогностическое значение выявления первичного очага при меланоме остается неясным.

Цель исследования. Улучшение диагностики и лечения пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага путем оценки значения различных факторов, включая факт выявления первичной опухоли.

Материалы и методы. С 2005 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России наблюдались и получали лечение 196 пациентов с метастазами меланомы в лимфатических узлах. Ретроспективно были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты больных. Все пациенты после лечения наблюдались амбулаторно. Оценено влияние основных клинико-морфологических характеристик на показатели выживаемости больных. Пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом метастазов меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага ($n = 99$) вошли в первую (основную) группу. Во вторую (контрольную) группу вошли 97 пациентов с определяемой первичной опухолью и метастазами меланомы в лимфатических узлах, причем локализация и распространенность метастазов в контрольной группе соответствовали метастазам основной группы больных. Цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическими исследованиями диагноз был подтвержден.

Результаты. Между группой пациентов с диагнозом «метастазы меланомы без выявленного первичного очага» и контрольной группой статистической разницы по полу и возрасту не было ($p > 0,05$). Пациенты с метастазами меланомы в подмышечных лимфатических узлах преобладали в обеих группах. В одинаковой степени поражались шейные и паховые лимфатические узлы. При анализе общей выживаемости в группе больных с диагнозом «меланома без выявленного первичного очага» ($n = 99$) оказалось, что выживаемость в первый год составила 83,2%, в 3-летний период – 65,0%, а за 5 лет выживаемость была 60,5%. В группе контроля с выявленной первичной опухолью ($n = 97$) оказалось, что в первый год выживаемость составила 60,0%, 3-летняя – 23,5%, 5-летняя выживаемость была 15,0%. Согласно анализируемым данным установлено, что характер течения заболевания в обеих группах практически одинаков, а после комплексного обследования и получения морфологической верификации диагноза назначается сходное лечение. Полученные данные свидетельствуют о том, что нет необходимости в длительном поиске первичного очага, что удлиняет этап своевременного назначения лечения.

Вывод. Изученные клинические наблюдения показывают важность современного подхода к изучению проблемы метастазов меланомы без выявленного первичного очага с учетом патогенеза, особенностей развития и течения, знания клинических и морфологических особенностей, анализа эффективности хирургического и медикаментозного лечения, что обеспечивает понимание биологической сущности злокачественной опухоли и способствует адекватному выбору лечебной тактики вне зависимости от факта выявления первичного очага.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланома, метастазы без выявленного первичного очага, опухоль невыявленной первичной локализации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена без финансовой поддержки.

Metastases of melanoma in lymph nodes with unknown primary site

M. A. Krylovetskaya¹, I. G. Komarov^{1,2}, M. I. Komarov¹, O. A. Gusarova¹, O. A. Malikhova^{1,2}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Melanoma is a malignant tumor that develops from melanocytes, has a high malignant potential and is characterized by early and aggressive metastasis. Just like with many other malignant neoplasms, melanoma can be clinically manifested by metastases in the absence of a primary focus. In the world and in Russia, there has been a steady increase in the incidence of melanoma over the past thirty years. Identification of the primary focus with an established diagnosis of metastases of a malignant tumor during life occurs no more than 25% of cases. Even at autopsy, the primary focus is found on average in 15–20% of patients, subject to a complete examination of the patient during his lifetime. The prognostic value of identifying the primary focus in melanoma remains unclear.

Objective. To improve the diagnosis and treatment of patients with melanoma metastases without an identified primary focus by assessing the significance of various factors, including the fact that the primary tumor was detected.

Materials and methods. Since 2005 to 2019 at the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia) 196 patients with metastases of melanoma in the lymph nodes were observed and treated. Patient medical history were analyzed retrospectively and prospectively. All patients were followed up on an ambulatory after treatment. The influence of the main clinical and morphological characteristics on the survival rates of patients was assessed. Patients with a morphologically confirmed diagnosis of melanoma metastases in

the lymph nodes without an identified primary focus ($n = 99$) were included in the first (main) group. The second (control) group included 97 patients with melanoma metastases in the lymph nodes, and the localization and prevalence of metastases in the control group corresponded to the metastases of the main group of patients. The diagnosis was confirmed by cytological, histological and immunohistochemical studies.

Results. There was no statistical difference in gender and age between the group of patients diagnosed with melanoma metastases without a detected primary focus and the control group ($p > 0.05$). Patients with melanoma metastases in the axillary lymph nodes predominated in both groups. The cervical and inguinal lymph nodes were equally affected. In 95 (96.0%) patients of the main group, lymph nodes were predominantly unilaterally affected, and only 4 (4.0%) had bilateral lesions. According to the analyzed data, it was found that the course of the disease in both groups is almost the same, and after a comprehensive examination and obtaining a morphological verification of the diagnosis, the same treatment is prescribed, so there is no need for a long search for the primary focus, which lengthens the time before treatment.

Conclusions. The clinical observations show the importance of a modern approach to the problem of melanoma metastases without an identified primary focus, taking into account the pathogenesis, development and course, knowledge of clinical and morphological features, analysis of the effectiveness of surgical and drug treatment, which provides an understanding of the biological essence of a malignant tumor and contributes to an adequate choice of treatment.

KEYWORDS: melanoma, metastases with unknown primary site, tumor of unidentified primary localization.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was done without financial support.

Введение

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага – термин, объединяющий случаи онкологических заболеваний, проявляющихся метастатическими опухолями, при которых первичный очаг не удается выявить. По различным данным, такие больные составляют от 2 до 10% среди всех лиц со злокачественными новообразованиями, которые обратились за медицинской помощью [1]. По частоте выявления опухоли без выявленного первичного очага занимают седьмое место и четвертое место – в структуре летальности среди всех злокачественных опухолей [2].

Меланома – злокачественная опухоль, которая развивается из меланоцитов. В мире и России наблюдается устойчивый рост заболеваемости меланомой за последние 30 лет [3].

Выявление первичного очага при установленном диагнозе метастазов меланомы при жизни происходит лишь в 25% случаев. Даже на аутопсии первичный очаг в среднем обнаруживается у 15–20% больных, при условии полного обследования больного при жизни [1].

Поскольку заболевание на ранних стадиях проявляется метастазами, можно говорить о первично-генерализованном процессе, который к моменту обращения больного к врачу обычно выходит за пределы одного органа или области. Локализация и распространенность очагов метастатического процесса определяют клинические проявления заболевания [4–7].

В случае метастазов меланомы без выявленного первичного очага выявление первичной опухоли не представляет труда, если она локализована на коже, но обнаружение может быть очень затруднено, если первичный очаг находится на слизистой оболочке [8–11].

Проявление заболевания в виде метастазов меланомы без выявленного первичного очага является сложной проблемой в онкологической практике [12–13].

Целью данного исследования является улучшение диагностики и лечения пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага путем оценки значения различных параметров, включая факт выявления первичной опухоли. В исследовании был проведен комплексный анализ ретроспективных данных пациентов двух групп.

Материалы и методы

С 2005 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России наблюдались и получали лечение 196 больных с метастазами меланомы в лимфатических узлах. Ретроспективно были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты. Все пациенты после лечения наблюдались амбулаторно. Оценено влияние основных клинико-морфологических характеристик на показатели выживаемости больных.

Всех больных разделили на две группы. Лица с морфологически подтвержденным диагнозом «метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» ($n = 99$) вошли в первую (основную) группу. 97 больных с диагностированной локализацией первичной опухоли и метастазами меланомы в лимфатических узлах вошли во вторую (контрольную) группу. Разделение по полу было следующим: 59 (59,5%) больных были женщины, 40 (40,5%) – мужчины. В контрольной группе (с известной локализацией меланомы) мужчины составляли 56 (57,7%) человек, женщины – 41 (42,3%). Возраст больных в основной группе варьировал от 16 до 79 лет (медиана составила 52 года), в контрольной группе – от 18 до 83 лет (медиана – 54 года).

Чаще всего больные предъявляли жалобы на увеличение лимфатических узлов различной локализации. У большинства пациентов это было единственным проявлением болезни. У других больных увеличение лимфатических узлов сочеталось с такими симптомами, как слабость, боль и другие. Симптомы в основном зависели от локализации пораженных лимфатических узлов. Однако в группе контроля, кроме жалоб на увеличение лимфатических узлов различной локализации, больные обращали внимание на наличие пигментного образования (первичный очаг меланомы) на коже того или иного участка тела.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование. Кроме того, было проведено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов всем больным ($n = 197$) с обязательной оценкой объема и количества пораженных лимфатических узлов, а также оценкой возможности проведения пункционной и core-биопсии, УЗИ брюшной полости и органов малого таза.

При поражении шейно-надключичных лимфатических узлов всем пациентам выполнялись консультация

Таблица 1
Группы лимфатических узлов,
пораженных метастазами меланомы

Пораженные лимфоузлы	Подмышечные лимфоузлы	Шейные лимфоузлы	Паховые лимфоузлы	Прочие
Метастазы меланомы без выявленного первичного очага	41 (41,5%)	23 (23,2%)	24 (24,2%)	11 (11,1%)
Контрольная группа	43 (44,4%)	20 (20,6%)	27 (27,8%)	7 (7,2%)

отоларинголога с риноскопией и ларингоскопией ($n = 43$), радиоизотопное исследование щитовидной железы ($n = 43$), КТ органов и тканей головы и шеи ($n = 43$) эзофагогастроскопия ($n = 43$). При поражении подмышечных лимфатических узлов были проведены маммография ($n = 42$), КТ органов грудной клетки ($n = 84$), бронхоскопия, эзофагогастроскопия ($n = 84$). При поражении паховых и бедренных лимфатических узлов обследование включало колоноскопию ($n = 26$), КТ малого таза ($n = 51$), консультацию гинеколога ($n = 26$) с возможной гистероскопией и цистоскопией.

Окончательный диагноз меланомы был установлен у всех пациентов на основании гистологического и иммуногистохимического исследований, что является «золотым стандартом» постановки диагноза. Морфологическое исследование биопсийного и операционного материала имело большое значение в диагностике метастазов меланомы без выявленного первичного очага, включая проведение иммуногистохимического исследования опухоли. Кроме того, для оценки возможности таргетного лечения и определения терапевтически значимых мутаций проводили молекулярно-генетический анализ.

Результаты

Между группой пациентов с диагнозом «метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» и контрольной группой статистической разницы по полу и возрасту не было ($p > 0,05$).

Пациенты с метастазами меланомы в подмышечных лимфатических узлах преобладали в обеих группах. В одинаковой степени поражались шейные и паховые лимфатические узлы (табл. 1, рис. 1).

У 95 (96%) больных основной группы было преимущественно одностороннее поражение лимфатических узлов, и только у 4 (4,0%) – двустороннее. Аналогичная картина

Распределение локализации метастазов меланомы в исследуемых группах



Рисунок 1. Распределение локализации метастазов меланомы в исследуемых группах.

наблюдалась в контрольной группе: одностороннее поражение лимфатических узлов – у 92 (94,9%) больных и у 5 (5,1%) – двустороннее поражение.

В группе контроля, в зависимости от локализации первичного очага, были получены следующие данные, которые представлены в таблице 2. Локализация первичного очага у 14 (14,4%) больных была в области головы: из них у 6 (6,2%) – на коже теменной области и у 8 (11,9%) – на коже височной области, у 29 (29,9%) больных – в области спины, у 22 (22,7%) больных опухоль локализовалась в нижних конечностях, в 15 (15,5%) случаях – в области грудной стенки, у 4 (4,2%) пациентов – в области передней брюшной стенки, у 6 (6,2%) больных – в области шеи.

Пункционная биопсия у 37 (37,3%) больных являлась основным методом получения материала из метастазов по месту жительства в основной группе. Открытая биопсия у 33 (33,2%) и core-биопсия у 16 (16,1%) больных были альтернативными методами. У 13 (13,4%) больных материал был получен во время операции (различные виды лимфаденэктомии). Место для забора материала: подмышечные лимфатические узлы – 38 (38,3%), шейные лимфатические узлы – 28 (28,2%), паховые лимфатические узлы – 26 (26,2%), надключичные лимфатические узлы – 4 (4,3%), слюнные лимфатические узлы – 3 (3,0%).

Таблица 2
Локализация первичного очага и метастазов у больных контрольной группы

	Теменная область	Височная область	Спина	Нижняя конечность	Грудная стенка	Передняя брюшная стенка	Шея	Верхняя конечность
Локализация первичной опухоли на коже ($n = 97$)	6	8	29	22	15	4	6	7
Локализация пораженных лимфатических узлов	Шейные лимфоузлы – 3 Прочие (над-, подключичные) – 3	Шейные лимфоузлы – 4 Прочие (над-, подключичные) – 4	Подмышечные – 22 Паховые – 6 Шейные – 1	Шейные – 5 Паховые – 17	Подмышечные – 13 Шейные – 1 Паховые – 1	Паховые лимфоузлы – 3 Подмышечные – 1	Шейные – 6	Подмышечные – 7

В группе контроля по месту жительства первичный диагноз меланомы подтвержден у 59 (60,8%) больных путем иссечения первичного очага, у 38 (39,2%) пациентов диагноз меланомы не был подтвержден морфологически при обследовании по месту жительства.

Перед обращением в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина по результатам морфологического обследования в основной группе были получены результаты: метастазы меланомы – у 51 (51,5%), метастазы пигментной меланомы – у 11 (11,2%), метастазы светлоклеточной меланомы – у 9 (9,1%), метастазы беспигментной меланомы – у 3 (3,0%), метастазы рака молочной железы – у 3 (3,0%), рак без дополнительных уточнений – у 6 (6,1%), низкодифференцированная карцинома – у 2 (2,0%), гиперплазия – у 1 (1,0%) больного.

Перед визитом в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина больным обеих групп назначались различные варианты лечения в соответствии с распространенностью опухолевого процесса. В группе больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага хирургическое лечение (радикальное иссечение метастазов) выполнено у 12 (12,1%) больных, полихимиотерапия – у 8 (8,1%) больных, лучевая терапия – у 1 (1,0%), не получали лечения 78 (78,8%) больных. 12 (12,1%) пациентам из 99 были назначены дополнительные курсы полихимиотерапии. Схемы лекарственного лечения включали: CVD – 2 (2,0%), дакарбазин – 2 (2,0%), дакарбазин + цисплатин – 1 (1,0%), мустафарон + реалдирон – 2 (2,0%), другие – 5 (5,1%), 87 (87,1%) химиотерапию не назначали.

В группе контроля хирургическое лечение (радикальное иссечение опухоли) выполнено у 35 (36,0%) больных, оперативное лечение с назначением интерферона – у 9 (9,3%), хирургическое лечение и лучевая терапия были назначены 2 (2,1%) больным, химиолучевая терапия – 2 (2,1%), комплексное лечение потребовалось также 2 (2,1%) пациентам, лечение не проводилось 44 (45,4%) больным.

Пересмотр гистологического материала в основной группе выполнен у 32 (32,3%) больных, у 67 (67,7%) – не выполнен. Кроме того, при повторном комплексном обследовании рецидив выявлен у 13 (13,1%) больных, у 86 (86,9%) рецидива не выявлено. Основной жалобой оставалось увеличение лимфатических узлов у 72 (72,7%) пациентов. Поражение одной зоны наблюдалось у 79 (79,8%) больных, множественное – у 14 (14,1%). Поражение одиночных лимфатических узлов отмечено у 39 (39,4%) больных, а конгломерат лимфатических узлов выявлен у 54 (54,4%) человек. Основными методами забора материала также оставались core-биопсия и пункционная биопсия.

Иммуногистохимическое исследование с целью верификации и дифференциальной диагностики было выполнено у 24 (24,0%) из 99 пациентов в основной группе больных. Иммуногистохимическим исследованием удалось подтвердить диагноз меланомы в ряде случаев и убедиться, что у 11 (11,0%) больных по месту жительства был поставлен неверный морфологический

диагноз «рак без дополнительного уточнения» – у 6 (6,1%), метастазы рака молочной железы – у 3 (3,0%), низкодифференцированная карцинома – у 2 (2,0%). В этой же когорте у 13 пациентов не удалось поставить диагноз по данным первичной биопсии, в связи с чем потребовалось проведение повторной биопсии опухоли с последующим иммуногистохимическим исследованием, которое включало HNB 45, Melan A, MITF, S-100, тирозиназу для дифференциальной диагностики меланомы и других метастатических злокачественных новообразований без выявленной первичной локализации.

Обратившись в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, пациенты контрольной группы также прошли комплексное обследование. Морфологическая верификация проводилась на основании гистологического исследования у 82 (84,5%) больных, цитологического исследования у 2 (2,1%) и иммуногистохимического исследования у 3 (3,1%). У 10 (10,3%) больных диагноз был подтвержден при пересмотре готовых гистологических препаратов. Полученный материал фиксировали по стандартной методике и затем окрашивали гематоксилин-эозином в условиях патологоанатомического отделения. По результатам гистологического исследования в контрольной группе были получены следующие результаты: эпителиоидный тип – 65 (67%), веретенноклеточный тип – 15 (15,5%), смешанный тип – 12 (12,4%), невоклеточный тип – 5 (5,1%). Согласно полученным данным видно, что преобладал эпителиоидный тип меланомы.

Всем пациентам при проведении лекарственного лечения применялись следующие химиопрепараты: алкилирующие агенты (производные нитрозомочевины), метилирующие агенты, комплексные соединения платины, антиметаболиты, флеомицины, винилалкалоиды, антиэстрогены, таксаны а также *ингибиторы контрольных точек* иммунного ответа (ниволумаб). При проведении иммунотерапии использовали препараты интерферона альфа-2b.

При анализе имеющихся данные выяснилось, что характер течения заболевания в обеих группах практически одинаков, а после комплексного обследования и получения морфологической верификации диагноза назначалось сходное лечение.

При анализе общей выживаемости в группе больных с диагнозом «меланома без выявленного первичного очага» оказалось, что выживаемость в первый год составила 83,2%, в 3-летний период – 65,0%, а за 5 лет выживаемость была 60,5%. Общая медиана выживаемости составила 122,2 месяца.

В первый год выживаемость мужчин составила 80,0%, женщин – 76,3%. Трехлетняя выживаемость у женщин была 65,0%, у мужчин – 64,6%. Пятилетняя выживаемость у женщин составила 59,9%, у мужчин – 60,0%. Медиана выживаемости у мужчин не достигла 132 месяцев, а у женщин медиана выживаемости составила 123 месяца.

В группе контроля с выявленной первичной опухолью оказалось, что в первый год выживаемость составила 60,0%, 3-летняя выживаемость – 23,5%, 5-летняя

выживаемость была 15,0%. Общая медиана выживаемости в этой группе составила 17,3 месяца.

В первый год выживаемость у мужчин была 73,0%, у женщин – 51,0%. Трехлетняя выживаемость у женщин составила 21,6%, у мужчин – 21,0%. Пятилетняя выживаемость у женщин – 16,4%, у мужчин – 14,5%. Медиана выживаемости для мужчин составила 25,0 месяца, а для женщин – 12,8 месяца.

В основной группе общая выживаемость и медиана выживаемости выше, чем в контрольной. При сравнении выживаемости между полами в основной группе достоверной разницы не отмечено, но медиана выживаемости в мужской группе достигнута не была (вероятно, из-за малого размера выборки). При сравнении полов в контрольной группе также наблюдалась небольшая разница в выживаемости, но медиана у мужчин больше, чем у женщин. Полученные данные свидетельствуют о том, что нет необходимости в длительном поиске первичного очага, что удлиняет этап своевременного назначения лечения.

Заключение

При анализе клинических наблюдений отмечена важность современного подхода к изучению проблемы метастазов меланомы без выявленного первичного очага с учетом патогенеза, особенностей развития и течения, знания клинических и морфологических особенностей, анализа эффективности хирургического и медикаментозного лечения. Такой подход обеспечивает понимание биологической сущности злокачественной опухоли и способствует адекватному выбору лечебной тактики.

Комплексное обследование больных с диагнозом метастазов меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага должно включать клинические, ультразвуковые, рентгенологические, цитологические, гистологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы исследования с учетом индивидуального подхода к каждому пациенту.

Важным фактором в выборе диагностической тактики является общее состояние больного. Пациенту в тяжелом состоянии нецелесообразно проводить обследование в полном объеме, так как он не перенесет агрессивное специальное лечение. В данных ситуациях следует обсудить вопрос о симптоматической терапии.

После проведенного анализа стало ясно, что исследуемые группы сопоставимы, поэтому данные о пациентах с установленной первичной опухолью можно перенести на больных с метастазами меланомы в лимфатических узлах без выявленной первичной опухоли.

С одной стороны, при метастазах меланомы без выявленного первичного очага логично предположить агрессивное течение болезни, поскольку первым проявлением заболевания является метастатическое поражение, однако нами получены данные, что общая выживаемость и медиана выживаемости в группе пациентов с метастазами меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага выше, чем при метастазах меланомы с наличием первичной опухоли.

В первый год выживаемость при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленной первичной локализации составила 83,2% против 60,0% при меланоме с диагностированной первичной опухолью. Общая медиана выживаемости при метастазах меланомы без выявленного первичного очага составила 122,2 против 17,3 месяца ($p = 0,87$).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что возможно, первичный очаг у группы пациентов с метастазами меланомы без выявленной первичной локализации был подвергнут ингибированию вплоть до его полной супрессии, в то время как на метастатические очаги такое воздействие по каким-то причинам не было осуществлено. Это предположение может быть обусловлено и подавлением роста первичной опухоли иммунным ответом со стороны метастатической опухоли, которая по модели параллельной опухолевой прогрессии имеет признаки самостоятельного опухолевого процесса [14, 15].

Заключение

Следует отметить, что до настоящего времени отсутствует достоверное количество углубленных исследований такой гетерогенной группы пациентов, как больные с опухолью невыявленной локализации. Проспективные рандомизированные исследования в этой области могут пролить свет на этиологию и патогенез метастазов опухоли без выявленного первичного очага.

Список литературы / References

1. Bendoric M.-A., Ilić M., Hofman P. et al. Standard of care of carcinomas on cancer of unknown primary site in 2016. *Bulletin du Cancer*. 2016; 103 (7): 697–705. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.05.003.
2. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol*. 2010; 21 (7): 303–307. DOI: 10.1186/s12885-017-3083-1.
3. Вагнер Р. И., Анисимов В. В., Барчук А. С. Меланома кожи. Часть 1. Наука. СПб.: 1995; С. 151.
4. Vagner R. I., Anisimov V. V., Barchuk A. S. Skin melanoma. Part 1. Science. St. Petersburg: 1995; P. 151.
5. Mackie R. M. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *European Journal of Cancer*. 1998; 34: 53–56.
6. Balch C. M., Buzaid A. C., Soong S. J. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol*. 2001; 19: 3635–3648.
7. Balch C. M., Soong S. J., Shaw H. M. et al. An analysis of prognostic factors in 8,500 patients with cutaneous melanoma. C. M. Balch, A. N. Houghton, G. W. Milton et al., eds. *Cutaneous Melanoma*, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992; 165.
8. Nambisan R. N. Early metastatic patterns and survival in malignant melanoma. *J. Surg. Oncol*. 1987; 34 (4): 248–252.
9. Анисимов В. В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи. *Вопросы онкологии*. 1985. Т. 31. № 1. С. 32–37.
10. Anisimov V. V. The content of the concept of 'local recurrence' after surgical treatment of malignant melanoma of the skin. *Issues of oncology*. 1985. V. 31. No. 1. P. 32–37.
11. Фрадкин С. З., Залуцкий И. В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000. С. 221.
12. Fradkin S. Z., Zalutsky I. V. Skin melanoma. Minsk: Belarus, 2000. P. 221.
13. Трапезников Н. Н., Рабен А. С., Яворский В. В., Титинер Г. Б. Пигментные невусы и новообразования кожи. М.: Медицина, 1976. С. 177.
14. Trapeznikov N. H., Raben A. S., Yavorsky V. V., Tifiner G. B. Pigmented nevi and skin neoplasms. M.: Medicine, 1976. P. 177.
15. Веснин А. Г., Филимонов С. И., Семенов И. И., Тришкин Б. А. Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика меланобластом кожи и ее лимфогенных и гематогенных метастазов. Актуальные вопросы диагностики и лечения. Ленинград. 1987. С. 57–72.
16. Vesnin A. G., Filimonov S. I., Semenov I. I., Trishkin B. A. X-ray and ultrasound diagnostics of skin melanoblastomas and its lymphogenous and hematogenous metastases. *Topical issues of diagnosis and treatment*. Leningrad. 1987. pp. 57–72.
17. Березкин Д. П., Айрапетян М. Х., Барсегян В. С. Прогностические факторы, наиболее влияющие на выживаемость больных меланомой кожи. Клиника и лечение меланомы: тез. всесоюз. симпозиума. А., 1990. С. 7–9.

- Berezkin D. P., Hayrapetyan M. Kh., Barseghyan B. C. Prognostic factors most influencing the survival of patients with skin melanoma. Clinic and treatment of melanoma of the skin: Abstracts of all-union symposium. L., 1990. P. 7–9.
13. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, et al. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 1997; 225: 1–14.
14. Löffler H, Neben K, Krämer A. CUP-Syndrom. *Epidemiologie und Pathogenese. [Cancer of unknown primary. Epidemiology and pathogenesis]. Radiologe.* 2014; 54 (2): 107–11. German. DOI: 10.1007/s00117-013-2544-z.

15. Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, Folprecht G, Stenzinger A, Dietel M, Weichert W, Krämer A. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget.* 2016; 12: 7 (28): 44322–44329. DOI: 10.18632/oncotarget.10035.

Статья поступила / Received 27.02.23
Получена после рецензирования / Revised 13.03.23
Принята в печать / Accepted 17.03.23

Сведения об авторах

Крыловецкая Мария Александровна, врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии¹. E-mail: mariyakrilo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф., в.н.с.¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого². E-mail: komaroving@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Комаров Максим Игоревич, к.м.н., н.с. онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 НИИ клинической онкологии¹. E-mail: 0050037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3670-0880

Гусарова Ольга Андреевна, врач – ординатор-эндоскопист эндоскопического НИИ клинической онкологии¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением НИИ клинической онкологии¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого². E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Крыловецкая Мария Александровна. E-mail: mariyakrilo@gmail.com

About authors

Krylovetskaya Maria A., endoscopist at Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: mariyakrilo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Komarov Igor G., DM Sci (habil.), professor, leading researcher¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine n.a. A. I. Savitsky². E-mail: komaroving@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Komarov Maxim I., PhD Med, researcher at Oncology Dept of Surgical Methods of Treatment No. 4 of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: 0050037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3670-0880

Gusarova Olga A., resident endoscopist at Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Malikhova Olga A., DM Sci (habil.), endoscopist, head of Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine n.a. A. I. Savitsky². E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Krylovetskaya Maria A. E-mail: mariyakrilo@gmail.com

Для цитирования: Крыловецкая М. А., Комаров И. Г., Комаров М. И., Гусарова О. А., Малихова О. А. Метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага. *Медицинский алфавит.* 2023; (10): 30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-30-35>.

For citation: Krylovetskaya M. A., Komarov I. G., Komarov M. I., Gusarova O. A., Malikhova O. A. Metastases of melanoma in lymph nodes with unknown primary site. *Medical alphabet.* 2023; (10): 30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-30-35>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-35-40

Электроэнцефалографические предикторы эпилептиформной активности у детей с лимфоидными опухолями при программмной терапии

Е. И. Кузнецова¹, Н. А. Горбачевская^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Минздрава России, Москва

³Научно-образовательный центр нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье показана роль сравнительного ЭЭГ-картирования для прогнозирования эпилептиформной активности, которую невозможно предсказать по фоновой ЭЭГ.

Цель. Поиск электроэнцефалографических предикторов симптоматических эпилептиформных приступов у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время терапии.

Материал и методы. Представлены результаты ЭЭГ-исследования 20 детей и подростков в возрасте от 7 до 15 лет с лимфоидными опухолями в период химиотерапии по программе B-NHL-BFM-90/95 и ALL IC-BFM 2002. В зависимости от наличия клинических проявлений пациенты разделены на группы: первая группа (n = 10, без эпилептиформных знаков в ЭЭГ), вторая группа (n = 10, с наличием эпилептиформных знаков).

Результаты. У пациентов первой группы, у которых не было клинических проявлений (судорог), в ЭЭГ регистрировали значимо лучший, по сравнению с пациентами второй группы, альфа-ритм и сенсомоторный ритм (p < 0,001) и значимо меньше дельта-активности и бета-частот (p < 0,001). Обнаружено, несмотря на отсутствие эпилептиформных знаков в ЭЭГ, что у этих пациентов меньше ЭЭГ-коррелятов комплексов «пик – волна» и значимо меньше значений мощности в полосах дельта- и бета-2 – диапазонов частот (p < 0,001).

Вывод. Применение сравнительного ЭЭГ-картирования позволило выявить предикторы эпилептиформной активности у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время проведения химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети и подростки, лимфоидные опухоли, химиотерапия, судороги, предикторы, электроэнцефалография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.