

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Ключевые слова: меланома
кожи, локальный рецидив,
хирургическое лечение.

Резюме. Проведены историческая ретроспектива и анализ многолетнего опыта практической онкологии в вопросе хирургического лечения первичного очага меланомы кожи и проблемы локальных рецидивов.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня, как и при первом описании меланомы (М) (Repe Laennec, 1806), единственным радикальным и относительно эффективным способом ее лечения остается операция. Несмотря на прошедшие 2 столетия, до настоящего времени нет единого взгляда на адекватные границы иссечения первичной М кожи — необходимом объеме удаления здоровых тканей, окружающих опухоль. Каноны удаления первичной опухоли пересматривались много раз: от жесткого радикализма (вплоть до ампутации конечностей) — до современного щадящего и очень либерального подхода (отступ 2 см под местной анестезией). Такие перемены во многом обусловлены углублением понимания происходящего, расширением возможности реально прогнозировать течение заболевания. Установлено, что операция может избавить от заболевания пациентов с поверхностной М (*melanoma in situ* — опухоль толщиной до 0,75 мм по Бреслоу) и первым уровнем инвазии М в кожу по Кларку. Предполагается, что при такой глубине проникновения отсутствует контакт с сосудами и поэтому исключаются пути миграции опухолевых эмболов [1]. Подавляющее количество (97%) больных, впервые обратившихся к врачу, — это пациенты с глубоким уровнем распространения опухоли, когда дальнейшее развитие заболевания практически неизбежно. В среднем срок ремиссии после удаления опухоли составляет 13 мес [2], а время манифестации рецидивов (Р) и метастазов колеблется в диапазоне от 1 мес до 20 лет и более [3].

Процесс миграции опухолевых клеток и колонизация ими других тканей происходит задолго до удаления М. Механизмы метастатической прогрессии пигментной опухоли очень сложны и многогранны, а проблема адьювантной послеоперационной терапии меланобластомы — одна из самых несостоявшихся в современной практической онкологии.

Если же речь идет о хирургическом лечении первичного очага и границах его иссечения, надо четко представлять себе, что в данном случае можно говорить только о предотвращении появления локального Р. Определиться с понятием обсуждаемой клинической проблемы не совсем просто. Под клиническим термином «местный рецидив меланомы кожи» в конце XX в. подразумевались все повторно растущие узлы после иссечения опухоли, локализующиеся непосредственно в пределах послеопераци-

онного рубца, трансплантированного кожного лоскута, а также в коже или подкожной клетчатке на расстоянии до 5 см от рубца или края лоскута [4]. По рекомендациям AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2001 г. местный Р определен как опухоль в рубце или в трансплантате. Образования, возникшие на расстоянии от 2 до 5 см от рубца, рассцениваются как сателитные метастазы [5]. Безусловно и в том, и в другом случаях речь идет о прогрессировании заболевания, но если нам нужна ретроспектива результатов операций, то сложно соглашаться с предлагаемыми краями резекции, если оценка результата ограничивается только событиями происходящими непосредственно в рубце.

На протяжении многих десятилетий для всех форм М оптимальным считалось удаление опухоли в пределах 5 см видимой здоровой кожи. Эти рекомендации базировались на исследованиях W. Handley [6], которые позднее были подтверждены гистологическими находками атипичных меланоцитов на расстоянии нескольких сантиметров от края новообразования [7]. С течением времени однако выяснилось, что даже суперрадикальное удаление М кожи не может абсолютно гарантировать отсутствие местных Р. Этот факт еще раз доказал, что причины прогрессии М далеко не в первую очередь зависят от объема удаляемой кожи, поэтому бесконечно расширять границы иссечения бессмысленно [8, 9].

В 1980 г. в рамках программы Меланомной группы ВОЗ было проведено первое рандомизированное исследование по изучению последствий экономного и широкого иссечения М кожи при толщине опухоли по Breslow < 2,0 мм. У 305 больных была выполнена операция с отступом от видимого края опухоли 1 см, а в другой группе (307 пациентов) размер здорового участка кожи, подлежащего удалению, колебался от 3 до 5 см. Процент локальных Р в зависимости от объема операции составил соответственно 1,0 и 2,6%. Однако показатели 10-летней общей и безрецидивной выживаемости этих больных были абсолютно одинаковыми [10]. Следующее крупномасштабное исследование было проведено Французко-Швейцарской группой (319 пациентов) [11]. Оказалось, что отступ от края опухоли 2 или 5 см при толщине опухоли до 2 мм не влияет на исход заболевания. Достаточно интересные результаты получены после завершения исследований, проведенных в Великобритании, где

были оценены результаты размеров резекции в зависимости от толщины опухоли. Установлено, что экономный отступ 1 см при М Т3–Т4 в 2 раза повышает риск локальных Р, но статистически значимого различия отдаленных результатов лечения не получено. Для большей наглядности исследования, посвященные этой проблеме, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Результаты хирургического лечения первично ограниченной М кожи в зависимости от объема операции

Исследование	Количество больных, n	Отступ от края опухоли, см	Локальный Р, %	Выживаемость		Сроки наблюдения, лет
				безрецидивная, %	общая, %	
Толщина по Бреслоу < 2 мм						
Cascinelli H., 1988 [10]	623	1	2,6	81	87	10
		3	1,0	81	87	
Banzet P., 1993 [11]	319	2	–	91	93	4
		5	–	87	90	
Cohn-Cedermarck G., 2000 [12]	769	2	0,8	76	90	5
		5	1,0	80	93	
Толщина по Бреслоу 1–4 мм						
Balh C., 1993 [13]	486	2	0,8	–	80	6
		4	1,7	–	82	
Balh C., 2001 [14]	740	2	2,1	–	70	10
		4	2,6	–	77	
Толщина по Бреслоу > 4 мм						
Heaton K., 1998 [15]	278	< 2	16	30	58	5
		> 3–5	8	28	50	

На основании полученных результатов разработан следующий алгоритм подхода к хирургическому лечению первично-локализованной М; эксцизионная биопсия в объеме иссечения опухоли, отступая от ее края до 2–3 мм; опухоль иссекают в подкожно-жировом слое без собственной фасции (выполнение манипуляции возможно с использованием местной анестезии). Если диагноз злокачественной М гистологически подтвержден, то следующим шагом планируется операция радикализации по принципам, указанным в табл. 2 [16]. Проведение радикального хирургического лечения рекомендуется выполнить в течении 7 дней после биопсии, однако допустима отсрочка (максимально до 3 нед).

Таблица 2
Рекомендуемые объемы иссечения первичной М

Толщина опухоли по Бреслоу, мм	Границы захвата кожи, см
<i>In situ</i>	0,5–1,0
< 1	1,0
1–2	1,0–2,0
2–4	2,0
> 4	2,0–3,0

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 1990 по 2007 г. в клинике Национального института рака пролечено 1915 пациентов с диагнозом М кожи; у 95 из них были выявлены опухолевые узлы в послеоперационном рубце и в зоне радиусом до 5 см вокруг него. Доля этих пациентов составила 4,9%. Если проанализировать Р, которые возникали после хирургических операций, выполненных в нашей клинике, то эта цифра гораздо меньше. Среди первичных 1420 больных, прооперированных за 17 лет, Р зарегистрированы в 12 (0,8%) случа-

ях, остальные 83 случая Р возникли после операций, выполненных в других лечебных учреждениях. Стандартом подхода для удаления опухоли считается отступ от края М 3–5 см и выполнение операции под общей анестезией.

Среди изучаемой группы пациентов с Р первичной М было 35 (36,8%) мужчин и 60 (63,2%) женщин. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 20 до 78 лет: в возрастной группе до 30 лет — 6 (6,3%) пациентов, от 31 года до 59 лет — 63 (66,3%), возраст 26 (27,4%) больных превысил 60 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Минимальный срок до возникновения Р после удаления опухоли составил 1 мес, а максимальный — 175 мес (14,5 лет). Медиана безрецидивной выживаемости (МБВ — время, в течение которого у половины наблюдаемых больных возникли локальные Р) составила 8 мес. Среди изучаемых больных у 65 прослежено появление отдаленных или регионарных метастазов: в 42 (64,6%) случаях метастазы возникли после манифестации Р; у 18 (27,6%) пациентов Р и метастаз были диагностированы синхронно; у 5 (7,6%) больных вначале возник метастатический узел, а затем зафиксирован Р.

В зависимости от объема удаленной здоровой кожи больные были распределены на три группы: 1-я группа — разрез в пределах 1 см от края опухоли, это самая многочисленная группа — 58 больных (61,0% всех изучаемых Р); 2-я — разрез в пределах 2–3 см от края опухоли, в эту группу вошло 26 пациентов (27,4%); 3-я (самая малочисленная) группа состояла из 11 больных (11,6%), у которых разрез производили на расстоянии 3–5 см от края опухоли. Сравнительная характеристика пациентов обозначенных групп представлена в табл. 3.

Таблица 3
Сравнительная характеристика изучаемых групп

Группа больных	Распределение по полу, n (%)		Распределение по возрасту, n (%)		
	Мужчины	Женщины	Младше 30 лет	30–60 лет	Старше 60 лет
1-я (n = 58)	19 (32,7)	39 (67,3)	4 (6,9)	40 (68,9)	14 (24,2)
2-я (n = 26)	12 (46,1)	14 (53,9)	2 (7,6)	15 (57,8)	9 (34,6)
3-я (n = 11)	4 (36,3)	7 (63,7)	0 (0,0)	8 (72,8)	3 (27,2)

Результаты хирургического лечения первичной опухоли в названных группах были проанализированы, полученные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4
Сравнительный анализ отдаленных результатов иссечения первичной опухоли в исследуемых группах

Группа больных	Время возникновения Р (от момента удаления опухоли), мес	Средняя продолжительность ремиссии, мес	МБВ, мес
1-я (n = 58)	1–61	10,1	5,0
2-я (n = 26)	3–63	15,7	11,0
3-я (n = 11)	5–175	32,0	16,0

Нами установлено, что срок от момента удаления опухоли до появления Р в группе больных с экономным иссечением (1-я группа) был в 3 раза короче, чем у пациентов после широкого иссечения М (3-я группа).

В 1-й группе у 36 больных отслежены метастазы опухоли: у 20 (55,5%) из них метастазы появились после возникновения Р, у 15 (41,6%) — синхронно, а у 1 (2,9%) вначале был выявлен метастаз и только потом возник местный Р опухоли. Во 2-й группе с метастазами наблюдали 15 пациентов: у 11 (73,3%) Р манифестировал первым, у 4 (26,7%) синхронно с метастазами. В этой группе отсутствовали больные, у которых метастазы появились раньше Р. В 3-й группе метастатическое поражение отмечали у 8 больных. У 4 (50%) из них метастазы диагностированы позже Р, у 4 (50%) Р возник после появления метастаза. Синхронного появления названных поражений в этой группе не отмечали.

ВЫВОДЫ

1. В наших наблюдениях больных с локальным Р преобладали пациенты после экономного иссечения М кожи.

2. Прослеживается четкая корреляция между сроками возникновения Р и объемом иссекаемой кожи.

3. Необходимо отметить следующие, с нашей точки зрения, очевидные и важные моменты: локальный Р первичного очага злокачественной М кожи при адекватном его хирургическом удалении не является приоритетной проблемой; местные противорецидивные пред- и послеоперационные мероприятия при наличии возможности широкого удаления первично-локализованной меланобластомы кожи на сегодня не рациональны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vljic M, Jovanoic V, Marinkovic J, *et al.* Cutaneous malignant melanoma: Relation of the primary and regional lymph nodes metastases. 17th Int Congr Int Acad Patol and 8th World Congr Acad And Environ Pathol, Dublin, 4–9 Sept, 1988. Dublin, 1988: 19.
2. Doveil GC, Colohna SM, Massobrio R, *et al.* Influence of disease-free interval length and stage at first recurrence on survival in melanoma patients. Second Int Conf on melanoma. Venice, 1989: 145.
3. Ferrandis C. Melanoma. Med Clin 1990; **94** (7): 255–8.
4. Вагнер РИ, Анисимов ВВ, Барчук АС. Меланома кожи. Санкт-Петербург: Наука, 1996. 280 с.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; **19**: 3635.
6. Handley W. The pathology of melanomic growths in relation to their operative treatment. Lancet 1907: 927.

7. Olsen G. The malignant melanoma of the skin: New theories based on a study of 500 cases. Acta Chir Scand 1966; **365**: 221–2.

8. Демидов ЛВ, Барчук АС. К вопросу о хирургическом лечении поверхностных форм меланомы кожи. Вopr онкол 1998; **44** (2): 149–64.

9. Демидов ЛВ, Мартынова ЕВ, Периханян ФК. Выбор оптимальных границ резекции при первичной меланоме кожи туловища и конечностей. Вестн онкол науч центра РАМН 2003; **2**: 82–6.

10. Veronesi U, Cascinelli N. Naarrow excision: A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991; **126**: 438.

11. Banzet P, Thomas A, Vuillemin E, *et al.* Wide versus narrow surgical excision in thin (< 2 mm) stage I primary cutaneous malignant melanoma: long term results of a fresh multicentric prospective randomized trial on 319 patients. Proc Am Assoc Clin Oncol 1993; **12**: 387.

12. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, *et al.* Long term results of randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0,8–2,0 mm. Cancer 2000; **89**: 1495–501.

13. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, *et al.* Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial [see comments]. Ann Surg 1993; **218**: 262–7.

14. Balch CM, Soong SJ, Smith T, *et al.* Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. Ann Surg Oncol 2001; **8**: 101–8.

15. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, *et al.* Surgical margins and prognostic Factors in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol 1998; **5**: 322–8.

16. Барчук АС. Хирургическое лечение меланомы. Практ онкол 2001; **4**: 30–6.

SURGICAL TREATMENT FOR PRIMARY SKIN MELANOMA

S.I. Korovin

Summary. *The historical retrospective show and the analysis of many years experience of practical oncology in a question of surgical treatment primary skin melanoma and problems of local relapses were spent.*

Key Words: skin melanoma, local recurrence, surgical treatment.

Адрес для переписки:

Коровин С.И.
03187, Киев, ул. Академика Заболотного, 76,
кв. 45