

С.К. Ефетов
Г.Н. Телькиева
Т.С. Ефетова

Крымский государственный
медицинский университет
им. С.И. Георгиевского

Крымское республиканское
учреждение «Онкологический
клинический диспансер»,
Симферополь, АР Крым,
Украина

Ключевые слова: меланома
кожи, транзитные метастазы.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОЯВЛЕНИЕ ТРАНЗИТНЫХ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Резюме. Ретроспективный анализ историй болезни 336 больных меланомой кожи нижних конечностей показал статистически достоверную зависимость возникновения транзитных метастазов (ТМ) от глубины инвазии по Clark, от частоты поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), от тактики лечения (лимфодиссекция при отсутствии поражения ЛУ достоверно повышает частоту ТМ) и от локализации опухоли.

ВВЕДЕНИЕ

При меланоме кожи (МК) не менее важным, чем выявление признаков, определяющих метастатическое поражение лимфоузлов (ЛУ), является изучение факторов, влияющих на возникновение транзитных метастазов (ТМ). Под термином «ТМ» понимают возникновение очагов МК на коже и подкожной клетчатке по ходу лимфатических сосудов, идущих от опухолевого очага к регионарным ЛУ. Возникновение ТМ, часто многократно возникающих после удаления первичного очага, вызывает необходимость повторных операций, ухудшает качество жизни больных и негативно влияет на прогноз [1, 2]. Изучение факторов, способствующих возникновению ТМ, необходимо для поиска путей их профилактики. К сожалению, по этому вопросу в литературе имеются лишь отрывочные сведения, его попутно касаются при обсуждении основной темы исследований [3–6]. Цель нашей работы — анализ влияния различных факторов на частоту и сроки возникновения ТМ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Крымском республиканском учреждении «Онкологический клинический диспансер» с 1982 по 2004 г. находилось на лечении 336 больных МК нижних конечностей. Из них мужчин было 58 (17,3%), женщин 278 (82,7%). У всех пациентов диагноз был подтвержден гистологически. Возраст больных колебался от 15 до 85 лет. Лечение заключалось в широкой электроэксцизии опухоли (3–5 см от ее краев) с иссечением клетчатки и собственной фасции. Пластику дефекта выполняли по Лимбергу или расщепленным свободным лоскутом кожи, выкроенном с живота. У 45 пациентов с наличием синхронных метастазов в паховых ЛУ выполняли одномоментную подвздошно-паховую лимфодиссекцию (ЛД). При отсутствии клинических признаков метастатического поражения ЛУ с 1982 по 1997 г. производили профилактическую пахово-бедренную ЛД спустя 3–4 нед после электроэксцизии. Показанием к ней был III–IV–V уровень инвазии по Clark как основ-

ной критерий высокой вероятности поражения ЛУ [1, 4]. Таких вмешательств было выполнено 146. Метастазы в ЛУ были отмечены у 29 (19,9 ± 3,3%) пациентов. С 1998 по 2004 г. в связи с низким процентом выявления метастазов и множеством публикаций, в которых утверждалось, что профилактическая ЛД не улучшает выживаемости, ограничившись электроэксцизией опухоли, оставляли больных под наблюдением. ЛД проводили только после появления клинических признаков метастазирования. Таковую лечебную тактику применили у 140 пациентов. Метастазы в ЛУ появились у 25 (17,9 ± 3,2%) из них.

В качестве факторов, которые могли повлиять на частоту появления ТМ, анализировали: глубину инвазии по Clark; метастатическое поражение ЛУ; лечебную тактику по отношению к ЛУ; локализацию опухоли (стопа, голень, бедро).

Статистическую обработку достоверности различия сравниваемых показателей проводили по Фишеру — Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При I уровне инвазии по Clark, который был всего у 5 больных, ни метастазов в ЛУ, ни ТМ не было отмечено, в связи с чем этих пациентов исключили из анализа. Анализу подвергнуты истории болезней 331 пациента со II–III–IV и V уровнем глубины инвазии. II уровень инвазии был у 52 (15,7 ± 2,0%) больных, III — у 107 (32,3 ± 2,6%), IV — у 126 (38,1 ± 2,7%) и V — у 46 (13,9 ± 1,9%). При II уровне инвазии ТМ выявили только у 2 (3,8 ± 2,0%) пациентов; при III уровне — у 18 (16,8 ± 3,6%); при IV уровне — у 23 (18,1 ± 3,4%); при V — у 8 (17,4 ± 5,6%). Таким образом, начиная с III уровня инвазии, процент ТМ повышается в 4 раза в сравнении со II уровнем ($p < 0,01$).

Поражение ЛУ отмечали у 99 (29,9 ± 2,5%) больных. У 45 из них оно было синхронным и определялось клинически; у 29 пациентов выявлены микрометастазы после профилактической ЛД и еще у 25 они появились в процессе наблюдения. Из 99 пациентов с поражением ЛУ ТМ возникли у 23 (23,9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

$\pm 4,3\%$). У 232 больных ЛУ не были поражены, ТМ отмечены у 28 ($12,1 \pm 2,1\%$). Таким образом, при метастазах в ЛУ ТМ возникают вдвое чаще ($p < 0,05$), причем они несколько чаще ($p > 0,05$) отмечаются при клинически определяемых синхронных метастазах (у 12 из 45 пациентов, в $26,7 \pm 6,6\%$ случаев), чем при синхронных микрометастазах (у 6 из 29 больных, в $20,7 \pm 7,6\%$ случаев) и метакронных метастазах, появившихся после электроэксцизии опухоли (у 5 из 25, в $20,0 \pm 8,2\%$ случаев).

Среди 146 пациентов, которым при отсутствии клинически определяемых метастазов в ЛУ была произведена профилактическая ЛД, ТМ выявлены у 23 ($15,6 \pm 3,0\%$), а при выжидательной тактике — из 140 больных у 13 ($9,3 \pm 2,5\%$). Эта разница обусловлена более высокой частотой появления ТМ после профилактической ЛД, выполненной напрасно больным, у которых синхронные микрометастазы не были выявлены. Из 117 таких пациентов ТМ отмечены у 17 ($14,5 \pm 3,3\%$), в то время как из 115 случаев без профилактической ЛД и без появления метакронных метастазов в ЛУ ТМ выявлены в 8 ($7,0 \pm 2,4\%$), то есть вдвое реже ($p < 0,05$). Таким образом, блокада лимфооттока к ЛУ после удаления последних способствует появлению ТМ.

Расположение МК на стопе было у 85 ($25,7 \pm 2,4\%$) пациентов, на голени — у 184 ($55,6 \pm 2,7\%$), на бедре — у 62 ($18,7 \pm 2,1\%$). ТМ выявлены, соответственно, у 15 ($17,6 \pm 4,1\%$), у 30 ($16,3 \pm 2,7\%$) и у 6 ($9,7 \pm 3,8\%$) больных. В целом, возникновение ТМ отмечено у 51 пациента из 331 ($15,4 \pm 2,0\%$). Прежде чем делать заключение о влиянии локализации на частоту возникновения ТМ, необходимо привести сравнение описанных выше других прогностических факторов (таблица).

Из таблицы видно, что имеются зависящие от локализации различия в частоте глубокой инвазии и поражения ЛУ. Меньше всего первая отмечалась при МК бедра, однако процент поражения ЛУ при локализации на бедре был наиболее высоким (для обеих характеристик $p > 0,05$). Тактика лечения по локализациям МК не отличалась. Таким образом, приведенные в таблице данные не могли оказать существенного влияния на понижение частоты ТМ при МК бедра. Более низкий процент ТМ мы объясняем близостью первичного очага к регионарным ЛУ, то есть более коротким путем метастазирования по лимфопутям и вследствие этого менее обширной сетью лимфатических сосудов, по которым мигрируют опухолевые клетки. Подтверждением такого объяснения могут служить наши данные о частоте ТМ при МК головы и шеи. Это области,

где опухоль наиболее близко расположена к регионарным ЛУ. Несмотря на более высокую агрессивность, ТМ появились лишь у 5 из 137 ($3,6 \pm 2,5\%$) больных с такой локализацией МК.

От локализации опухоли зависели и сроки появления ТМ. При МК бедра ТМ возникали в течение 1–4 лет, при МК голени — от 10 мес до 8 лет и при МК стопы — от 6 мес до 17 лет. Всего до 1 года ТМ выявлены у 8 пациентов, от 2 до 5 лет — у 35, от 5 до 17 лет — у 8. Чем длиннее путь от опухоли до ЛУ, тем продолжительнее время появления ТМ. При МК головы и шеи все ТМ возникали в течение 1-го года.

ВЫВОДЫ

1. Частота появления ТМ находится в прямой зависимости от глубины инвазии по Clark: при I уровне инвазии ТМ отсутствуют, при II уровне возникают в 3,8% случаев, при III, IV, V уровнях — в 16,8–18,1% случаев.

2. При наличии метастазов в регионарных ЛУ ТМ возникают вдвое чаще, чем при непораженных ЛУ: в 23,9 и 12,1% случаев соответственно.

3. Профилактическая ЛД способствует появлению ТМ, повышая их частоту с 9,3 до 15,6%. При этом ЛД непораженных ЛУ повышает частоту ТМ вдвое: с 7,0 до 14,5%.

4. Частота и сроки возникновения ТМ зависят от длины пути продвижения опухолевых клеток по лимфатическим путям от первичного очага к регионарным ЛУ. При расположении МК на стопе и голени ТМ возникают чаще, чем при локализации на бедре, при этом максимальные сроки удлиняются, соответственно, от 4 до 8–17 лет.

ЛИТЕРАТУРА

- Ефетов ВМ, Телькиева ГН, Проценко АВ и др. Следует ли выполнять профилактическую лимфодиссекцию при меланоме нижних конечностей и, если следует, то в каких случаях? Таврич медико-биол вестн 2009; 12 (1 (45)): 161–5.
- Энциклопедия клинической онкологии. / Под ред: *МИ Давыдова* / М: ООО «РЛС-2004», 2004: 350–5.
- Дерматоонкология. / Под ред: *ГА Галил-Оглы, ВА Молочкова, ЮВ Сергеева* / М: Медицина для всех, 2005: 170–211.
- Вагнер РИ, Анисимов ВВ. Показания к профилактической лимфаденэктомии при меланоме кожи нижних конечностей. Вопр онкол 1986; XXXII (12): 13–8.
- Vuytsteke RJ, Borgstein PJ, van Leeuwen PA, et al. Sentinel lymph node tumor load: an independent predictor of additional lymph node involvement and survival in melanoma. Ann Surg Oncol 2005; (12): 440–8.
- Wong SL, Morton DL, Thompson JF Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. Ann Surg Oncol 2006; 13: 809–16.

Таблица

Факторы, влияющие на появление ТМ при различных локализациях МК

Влияющие факторы	Локализация МК			
	стопа (n = 85)	голень (n = 184)	бедро (n = 62)	
III–V уровень инвазии, n (%)	77 (90,6 ± 3,2)	154 (83,7 ± 2,7)	48 (78,4 ± 5,2)	
Наличие метастазов в ЛУ, n (%)	27 (31,8 ± 5,0)	48 (26,1 ± 3,2)	24 (38,7 ± 6,2)	
Лечебная тактика (всего n = 286)	Профилактическая ЛД (всего n = 146), n (%)	35 (50,7 ± 6,0)	87 (52,1 ± 3,8)	24 (48,0 ± 7,0)
	Наблюдение (всего n = 140), n (%)	34 (49,3 ± 6,0)	80 (47,9 ± 3,8)	26 (52,0 ± 7,0)

**FACTORS INFLUENCING TRANSIT
METASTASIS OF SKIN MELANOMA
OF LOWER EXTREMITY**

S.K. Efetov, G.N. Telkueva, T.S. Efetova

Summary. *Retrospective analysis of medical history of 336 patients with skin melanoma of lower extremity reveal statistical reliable dependence of appearance of transit metastasis from invasion depth according to Clark, from frequency of lesion of regional lymphatic nodes from treatment tactics (lymphodissection in the absence of*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

lesion of regional lymphatic nodes reliable increase the frequency of transit metastasis from tumor localization.

Key Words: skin melanoma, transit metastasis.

Адрес для переписки:

Ефетов С.К.

95051, Симферополь, ул. Калинина, 6, кв. 11.

Крымское республиканское учреждение
«Онкологический клинический диспансер»

E-mail: efetov@mail.ru