

І.Й. Галайчук

Тернопільський державний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопіль, Україна

СУПЕРЕЧЛИВІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ВИДАЛЕННЯ МЕЛАНОМИ ШКІРИ

Ключові слова: меланома
шкіри, діагностика, хірургічне
лікування.

Резюме. Розглянуто проблемні питання діагностики та хірургічного видалення меланоми шкіри (МШ), які виникли при зіставленні методичних підходів школи вітчизняних онкологів-хірургів з настановами NCCN і рекомендаціями дерматологічних клінік Європи. На Заході товщина МШ — це єдиний визначальний критерій для прийняття рішення про межі її хірургічного видалення, яке відбувається у 2 етапи: спочатку діагностична ексцизійна біопсія, через 4–8 тиж повторна операція — широке висічення післябіопсійного рубця. З урахуванням патофізіології ранового процесу в онкохворих та ролі пухлинної стромы в розвитку метастазів у статті з критичних позицій осмислюються такі неадекватні операції й маніпуляції, як ексцизійна біопсія, трепанобіопсія, «вузьке» висічення, Mohs операція, кріодеструкція МШ тощо. Зроблено висновки, що дерматоскопія, ультразвукове вимірювання товщини і об'єму пухлини, цитоморфологічна верифікація — це необхідний доопераційний діагностичний комплекс для планування радикального висічення МШ. Хірургічне видалення МШ має бути одноразовим, в радикальному обсязі з дотриманням принципів бластику й антибластику, при загальному знеболенні пацієнта.

За даними американських дослідників, 10-річна виживаність пацієнтів, у яких було діагностовано меланому шкіри (МШ) на стадії T1, становить понад 90%, але значно зменшується у випадках мікрометастазів (30–70%), сателітних або проміжних метастазів (30–50%) і при клінічно наявних метастазах в регіонарні лімфатичні вузли (20–40%) [7, 23]. Такий широкий діапазон виживаності хворих свідчить, що, хоча меланома знаходиться на поверхні шкіри, проблеми щодо діагностики і хірургічної тактики не поверхневі і не прості, вимагають глибокого осмислення. Особливо вони проявляються при зіставленні методичних підходів школи вітчизняних онкологів з установленими алгоритмами в клініках США і Західної Європи.

Мета цієї статті — розглянути в порівняльному аспекті основні принципи діагностики та хірургічного лікування хворих на первинну локалізовану МШ.

Статистика. Захворюваність на МШ в Україні має стійку тенденцію до зростання: у 1999 р. вона становила 4,2 випадку на 100 тис. населення, у 2004 р. — 5,3, у 2009 р. — 6,16. Кожного року виявляють 2700–2800 (у 2009 р. — 2832) нових хворих, і щороку МШ стає причиною смерті понад 1100 пацієнтів (у 2009 р. — 1142, смертність — 2,48 на 100 тис. населення). Показник 5-річної виживаності становить майже 50%, а летальність до 1 року з моменту встановлення діагнозу — 14,4% (2009 р.) [3, 5].

У Західній Європі захворюваність становить 10–14 випадків, у США — 15–25, в Австралії — 50–60 на 100 тис. населення. У 2010 р. в США було виявлено 115 тис. хворих на МШ, серед них 68 тис. з інвазивними (T1–T4) і 47 тис. з неінвазивними (*in situ*) меланомами; померло 8700 хворих. Загальна 5-річна виживаність хворих зросла з 49% у 1950–1954 рр. до 92% у

1996–2003 рр. завдяки тому, що тепер майже 84% МШ діагностують на стадії локальної пухлини [15, 23]. В Україні відношення показника смертності до показника захворюваності стабільно високе: 1999 р. — 0,45, 2009 р. — 0,40, у США цей індекс становив 0,12 у 2008 р. (без меланоми *in situ*). Аналогічне становище маємо з іншими пухлинами візуальної локалізації, наприклад: рак молочної залози — 0,51 (1999 р.), 0,50 (2008 р.) в Україні і 0,21 (2009 р.) у США [5, 23].

Україна розташована на тій самій географічній широті що й Франція, Великобританія, Німеччина, проте у нас МШ виявляють вдвічі менше. Це пояснюється тим, що меланоми на стадії *in situ* і T1 поки що випадають із поля зору лікарів. Покращання діагностики цієї категорії пацієнтів може відбутися з часом лише завдяки підвищенню санітарної освіти населення, онконастороженості медичних працівників загальної практики.

Просте зіставлення цифр вказує, що в Україні існує проблема своєчасної діагностики МШ. Частково її вирішенню буде сприяти перехід з 2012 р. на класифікацію TNM 6-го перегляду (2002 р.). До цього часу в Національний канцер-реєстр вносили одним блоком дані про I–II стадію МШ, а меланому *in situ* взагалі не враховували (табл. 1). Розмежування стадій I і II, реєстрація нульової стадії МШ дозволить оцінити відсоток постадійної діагностики, ефективність профоглядів, диспансерного спостереження, лікування тощо. Адже МШ на стадіях Tis, T1, T2 є практично курабельною із загальною 10-річною виживаністю 90–100%. З 2010 р. набула чинності класифікація TNM-7, яка за своїми основними категоріями стосовно МШ не відрізняється від TNM-6 [6].

Проблемні категорії. У TNM-5 (UICC, 1997 р.) меланома T4 відповідала стадії III, цим підкреслю-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

вали її небезпечність. А в класифікації Американського об'єднаного протиракового комітету (AJCC) категорія T4 завжди належала до стадії II. Починаючи з 2002 р. і в класифікаціях TNM категорія T4 відповідає стадії II, цим самим створилася ілюзія курабельності МШ, нівелювалася її агресивна сутність. Наприклад, пухлини розмірами 0,5×0,5×0,5 см і 3,0×2,0×1,5 см відносять до T4-категорії, а отже до стадії II, проте результат лікування для МШ великого розміру буде значно гіршим. Для порівняння: згідно з TNM-6 рак молочної залози T4 належить до стадії IIIВ, рак шкіри T4 — до стадії III, рак вульви T4 — до стадії IVA. Постає риторичне питання: «Чи меланому й надалі вважають найагресивнішою пухлиною?»

Таблиця 1

Стадії МШ, внесені в канцер-реєстр України

Стадії меланоми згідно з класифікацією TNM-6, внесені до канцер-реєстру з 2012 р.		Стадії меланоми в канцер-реєстрі до 2012 р.
0	Tis	відсутня
IA	T1a	I–II стадія разом
IB	T1b, T2a	
IIA	T2b, T3a	
IIВ	T3b, T4a	
IIС	T4b	
III	Тбудь-якеN1–3	III
IV	Тбудь-якеNбудь-якеM1	IV

Діагностика і хірургічне лікування. Клінічна класифікація первинної МШ відсутня, хоча діагноз «лежить на поверхні» шкіри. За рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network (NCCN, США) клінічне стадіювання проводять лише після патогістологічного дослідження біоптату пухлини [23]. Щодо біопсії первинної МШ, то Американські та Європейські настанови схожі і зводяться до того, що ексцизійну біопсію слід виконувати в межах 1–3 мм навколо меланоми під місцевою анестезією, уникати широкого висічення для того, щоб у подальшому, у випадку гістологічного підтвердження МШ, з цього місця провести точне маркування лімфатичних шляхів. Для окремих анатомічних ділянок — долоні, ступні, пальців, обличчя, вуха, нігтя або для дуже великих уражень рекомендовано інцизійну або трепанобіопсію на всю глибину шкіри в місці, де клінічно визначають найтовстішу ділянку пігментного новоутворення. Горизонтальна біопсія (shave biopsy) також допустима в окремих випадках, хоча вона може скомпрометувати патогістологічний діагноз [15, 23]. Після визначення товщини МШ за Бреслоу (мікростадіювання в міліметрах) пацієнтові під загальним знеболенням проводять операцію «широке місцеве висічення меланоми». Насправді — це висічення рубця шкіри (після попередньої ексцизійної біопсії) на відстані 1,0 см, якщо товщина пухлини ≤ 1,0 мм; в межах 1,0–2,0 см при товщині пухлини 1,01–2,0 мм; на відстані 2,0 см при пухлинах товщиною > 2,0 мм. Таку операцію виконують через 4–8 тиж після біопсії первинної МШ і, як правило, одночасно здійснюють радіоізотопне маркування з контрастуванням лімфотропним барвником лімфатичних протоків і біопсією сторожового лімфатич-

ного вузла. У випадку інцизійної або трепанобіопсії резидуальну меланому оперують через 2–4 тиж.

Можна передбачити, що ці настанови вітчизняні онкологи сприймуть неоднозначно. Стандарти хірургічних підходів суттєво відрізняються тому, що пацієнтів зі злюкисними пухлинами шкіри у нас лікують онкологи-хірурги, а в США і країнах ЄС — дерматологи, дерматоонкологи. Європейський консенсус щодо діагностики і лікування МШ базується на рекомендаціях дерматологічних клінік Німеччини, Франції, Італії [15], у США — Американської академії дерматологів. Логічно, що дерматологи і онкохірурги мають неоднакове розуміння таких термінів як радикальність операції, абластика, антибластика. Для дерматологів перш за все це косметичний ефект, мінімально інвазивні процедури, органощадні операції, а товщина меланоми — це єдиний визначальний критерій для прийняття рішення про межі її хірургічного висічення. З даними настановами можна погодитися у випадку МШ *in situ* або ж коли меланому діагностовано гістологічно після видалення пігментного невуса. Тоді проведена операція буде вважатися діагностичною біопсією, а на основі визначеної товщини меланоми хірург зобов'язаний виконати повторну операцію — широке висічення тканин навколо післяопераційного рубця.

Недавно в іноземній літературі замість «широкого місцевого висічення» введено термін «радикальне широке висічення», що включає широке висічення в мінімально визначених межах нормальної шкіри навколо біопсійного рубця або залишкової пігментної пухлини і радикальну ексцизію — висічення тканин на глибину до рівня м'язової фасції [30]. Знову ж таки пропонується ця «радикальна» операція для післябіопсійного рубця.

Питання обсягу хірургічного втручання при первинній МШ залишається суперечливим, незважаючи на результати декількох міжнародних клінічних досліджень з порівняння ефективності висічення меланоми в межах 1,0 проти 3,0 см, 2,0 проти 4,0 см, 2,0 проти 5,0 см тощо [8, 19, 20, 27, 30]. У 2011 р. було оприлюднено дані Шведського багатоцентрового дослідження, які показали, що завдяки «вузькій» (2,0 см) резекції меланоми первинне закриття рани було можливе у 69% хворих порівняно із 37% у групі з резекцією 4,0 см; кількість аутодермопластик становила відповідно 12 і 47% [16]. Привертає до себе увагу факт, що при середній товщині МШ 3,1 мм і стадіях IА–IС 5-річна виживаність становила лише 65% в обох групах. При цьому локорегіонарні рецидиви виникли у 8,4% з резекцією 2,0 см і у 5,1% хворих з резекцією пухлин 4,0 см. Проте було відзначено істотне метастатичне ураження регіонарного лімфатичного колектора — у 21,5 і 24,2% хворих відповідних груп. Чому ж не отримано ефекту від широкого (4,0 см) видалення МШ? Відповідь на це питання криється у стандартизованій методиці діагностичної біопсії меланоми, яку практикують на Заході. У 936 хворих, які брали участь у цьому дослідженні, первинну ексцизійну біопсію МШ прово-

дили під місцевою анестезією з відступом 1–3 мм від краю пухлини, а повторну, вже так звану «радикальну» операцію, виконували через 4–8 тиж [16]. Зрозуміло, що за цей час вже ініціювалися механізми метастазування, а висічення післяопераційного рубця з відступом на 2,0 або 4,0 см практично не мало лікувального значення. Заради справедливості треба згадати про міжнародне клінічне дослідження під керівництвом D. Khayat [19], у якому були отримані майже однакові результати 10-річної виживаності хворих з «тонкою» меланомою (< 2,1 мм товщини) при висіченні пухлини в межах 2,0 і 5,0 см.

Поки що в Україні МШ переважно виявляють на стадії T3–T4, і ми не можемо дозволити собі «вільне» поводження з такою агресивною пухлиною (ексцизійна біопсія, трепанобіопсія, повторна операція). Це зрозуміють усі, хто хоч раз «обпікся» на меланомі у своїй клінічній практиці.

Як відомо, пухлинний стромі — мікросередовищу, в якому саме й формується клон зляканих клітин, належить провідна роль у розвитку і метастазуванні пухлини [2, 21, 22]. До компонентів стромі відносять мікросудини; клітини запалення, вродженого і адаптивного імунітету (нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити, макрофаги, мастоцити, дендритні клітини); клітини фібробластичного ряду (фіброласти, міофіброласти, фіброцити, гладком'язові клітини) і екстрацелюлярний матрикс (фібрин, фібронектин, колаген, ламінін, протеоглікани та ін.). Такий багаточисельний набір компонентів стромі та їх різнобічна функціональна взаємодія з паренхімою пухлини наводять деяких дослідників на думку, що строма відіграє командну роль у розвитку меланоми [10, 12, 25, 29].

Вагоме значення для подальшого перебігу захворювання мають вибір методу хірургічного втручання і пластики операційної рани. Згідно із сучасним поглядом на патофізіологію ранового процесу у онкохворих процес загоєння будь-якої рани супроводжується продукцією поліпептидних факторів росту: VEGF, bFGF, PDGF, TGF β , IGF1 та ін. [17, 18]. Серед них головну роль у розвитку грануляційної тканини відіграють фактори росту фіброblastів (bFGF) і фактори росту ендотелію судин (VEGF-A,C,D), які є ключовими також і в зляканих неоангіогенезі [9, 11, 13, 22, 26, 28]. Отже, нерадикальні і повторні хірургічні втручання в зоні росту первинної пухлини прямо або опосередковано ініціюють метастазування. Потрібно враховувати також те, що меланома з виразковою поверхнею — це фактично «хронічна рана», при якій швидко реалізуються молекулярні механізми метастазування.

МШ не належить до компактних пухлин, її мультифокальність добре проглядається під час дерматоскопії меланоми *in situ* і меланоми з площинним характером росту, що певним чином узгоджується з концепцією «пухлинного поля» Willis, згідно з якою початок зляканих росту відбувається мультицентрично з наступним формуванням єдиного пухлинного вузла. У нормі меланоцити фіксовані поодинокі до базальної мембрани епідермісу з 5–6 кератиноци-

тами поміж кожною клітиною. Генетично аномальні меланоцити розглядають як прекурсори локорегіонарного рецидиву. В одному з досліджень методом флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) було виявлено генетично змінені меланоцити (у 84% випадків) на віддалі 6,1 мм від краю меланоми *in situ*, а при інвазивній меланомі — на відстані 4–5 мм [24].

Таким чином, розглядаючи характер хірургічного втручання при МШ через призму вищенаведених патогенетичних механізмів і процесів, стає очевидним, що такі маніпуляції як діагностичні трепанобіопсія або крайова ексцизія, нерадикальне (вузьке) висічення, Mohs операція, кріодеструкція тощо, котрі супроводжуються руйнуванням мікросередовища меланоми і «пухлинного поля», є прогностично небезпечними і не повинні виконуватися (табл. 2). Нині, в епоху персоніфікованої медицини стає очевидним, що й інші фактори, а не лише товщина МШ мають бути взяті до уваги при виборі хірургічної тактики. Очевидно, що позитивний досвід західних клінік необхідно переймати, не втрачаючи при цьому надбань своєї онкологічної школи, які базуються на принципах радикалізму, абластики, антиабластики, зональності і футлярності [1, 4].

Таблиця 2

Характер діагностичних процедур і хірургічного втручання при первинній МШ

«ЗА» і «ПРОТИ»	
Доопераційна цитологічна верифікація	Ексцизійна біопсія в межах 1–3 мм
Ультразвукове вимірювання товщини і об'єму пухлини	Трепанобіопсія
Одноразова радикальна операція Абластика	«Вузьке» висічення
Антиабластика	Повторна операція «широке висічення» через 4–8 тиж
Неоад'ювантна терапія при несприятливих прогностичних факторах	Mohs операція
	Кріодеструкція
	Обколювання меланоми інтерферонами

У нашій клініці впроваджено таку послідовність діагностичних процедур у випадку схожого на меланому пігментного новоутворення шкіри: клінічний огляд із застосуванням ABCD-правила (+ цифрова фотографія); дерматоскопія (у випадку новоутворень із площинним характером росту) з фотодокументацією та комп'ютерною обробкою зображень; ультразвукова діагностика — вимірювання *in vivo* товщини та об'єму пігментного новоутворення; цитологічна діагностика (матеріал для мікроскопічного дослідження акуратно беруть кінчиком скальпеля з ерозивної поверхні або з-під епідермісу, що покриває пухлину, або під час пункційної аспіраційної біопсії екзофітної частини пухлини). На основі цих досліджень формулюють передопераційний діагноз. У випадку пігментного диспластичного невуса хірургічне втручання проводять під місцевою анестезією з мінімальним (1–2 мм) відступом від краю новоутворення. Якщо ж діагностували МШ, то операцію виконують під загальним знеболенням, пухлину видаляють в межах 2,0–3,0 см здорових тканин, враховуючи сонографічну товщину меланоми та її об'єм. Патогістологічні дослідження пухлини вклю-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

чають визначення критеріїв Кларка і Бреслоу, мітичного індексу. В сумнівних випадках застосовуємо імуногістохімічну діагностику: Melan-A, S-100, HMB-45. Запропонований алгоритм до мінімуму зводить ймовірність діагностичної і хірургічної помилки при поверхневих пігментних новоутвореннях шкіри. Дерматоскопія, ультразвукове і цитологічне дослідження — це необхідний діагностичний комплекс передопераційного встановлення діагнозу у хворих на меланому з поверхневою формою росту.

Нами було проведено порівняльне вимірювання товщини пухлини *in vivo* до операції з товщиною в гістологічному препараті *in vitro* (за критерієм Бреслоу) при меланомах з поверхневою формою росту. Товщина меланом *in vivo* під час ультразвукового вимірювання (апарат Siemens G60S) становила $3,2 \pm 0,5$ мм ($2,2-4,2$ мм), а товщина цих самих пухлин в гістологічних препаратах була $1,4 \pm 0,4$ мм ($0,8-2,0$ мм). Отже, товщина меланоми *in vitro* у $2,3$ ($2,1-2,8$) разів менша, ніж при ультразвуковому вимірюванні *in vivo* [14]. Це пояснюється тим, що під час приготування гістологічного препарату ущільнюється стромальний компонент і внаслідок цього зменшується товщина пухлини. Наукові дослідження патофізіології пухлинного росту [17, 22, 25] переконливо вказують на важливу роль стромы у розвитку МШ. То чи можна нехтувати нею і не враховувати товщину меланоми *in vivo* перед плануванням операції? З цієї позиції видається доцільним здійснювати прижиттєве вимірювання об'єму пухлини (в режимі 3D) додатково до гістологічних критеріїв Бреслоу і Кларка.

Таким чином, враховуючи результати міжнародних досліджень, маючи сучасні методи візуалізації (дерматоскопія, УЗД) і цитологічної діагностики, стає зрозумілою недоцільність впровадження в Україні двостадійної хірургічної операції, яка не відповідає принципам радикалізму й абластики у хворих на МШ шкіри. Первинну локалізовану меланому можна успішно лікувати за радикальною програмою без проміжного етапу діагностичної ексцизійної біопсії.

ВИСНОВКИ

1. Дерматоскопія, ультразвукове вимірювання товщини та об'єму пухлини, цитоморфологічна верифікація — це необхідний доопераційний діагностичний комплекс для планування радикального висічення МШ.

2. Хірургічне видалення МШ має бути одноразовим, в радикальному обсязі, з дотриманням принципів абластики й антиабластики, при загальному знеболенні пацієнта. Ексцизійну біопсію інвазивної МШ T2–T4, трепанобіопсію, «вузьке» висічення, Mohs операцію, кріодеструкцію не повинні проводити у зв'язку з нерадикальністю таких маніпуляцій та небезпечністю ініціації метастазування.

3. Для своєчасного виявлення МШ на стадії Tis, T1, T2 необхідно створити державну скринінгову програму, яка ґрунтувалася б на постійних інформаційно-на-

вчальних програмах для населення про пігментні новоутворення шкіри та професійній співпраці дерматологів, косметологів й онкологів за єдиним діагностичним алгоритмом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барчук АС. Хирургическое лечение меланом. В: Практическая онкология: избранные лекции / Под ред: СА Тюляндина, ВМ Моисеенко/ Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004: 555–64.
2. Бережная НМ. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Клетки и цитокины — участники воспаления. Онкология 2009; **11** (1): 6–17.
3. Коровин СИ, Гулак ЛЮ, Федоренко ЗП и др. Проблема меланомы кожи в Украине. Онкология 2010; **12** (1, спец вып): 46–52.
4. Коровин СИ. Хирургическое лечение при первичном очаге меланомы кожи. Онкология 2010; **12** (1): 90–2.
5. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру України 2011; (12): 51–2.
6. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001; **19**: 3622–34.
8. 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.
9. Berking C, Takemoto R, Schaidler H, et al. Transforming growth factor-beta-1 increases survival of human melanoma through stroma remodeling. Cancer Res 2001; **61** (22): 8306–16.
10. Cattaruzza S, Perris R. Proteoglycan control of cell movement during wound healing and cancer spreading. Matrix Biology 2005; **24** (6): 400–17.
11. Chang HY, Sneddon JB, Alizadeh AA, Sood R, et al. Gene Expression Signature of Fibroblast Serum Response Predicts Human Cancer Progression: Similarities between Tumors and Wounds. PLoS Biol 2004; **2** (2): 206–14.
12. Dadrass SS, Paul T, Bertoinci J, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. Am J Pathol 2003; **162**: 1951–60.
13. Dvorak HF. Rous-Whipple Award Lecture. How tumors make bad blood vessels and stroma. Am J Pathol 2003; **162**: 1747–57.
14. Galaychuk IY. *In vitro* or *in vivo* thickness of skin melanoma: what should be chosen? 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT), Paris, France, 1–5 February 2010. Abstr: 112.
15. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010; **46**: 270–83.
16. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2 cm versus 4 cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. Lancet 2011; **378**: 1635–42.
17. Hofer SOP, Shrayder D, Reichner JS, et al. Wound-induced tumor progression: a probable role in tumor recurrence after tumor resection. Arch Surg 1998; **133** (4): 383–9.
18. Hofer SOP, Molema G, Hermens RA, et al. The effect of surgical wounding on tumour development. European J Surg Oncol 1999; **25** (3): 231–43.
19. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1 mm thick). Cancer 2003; **97**: 1941–6.
20. Lens M.B, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. Arch Surg 2007; **142**: 885–91.
21. Lorusso G, Ruegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. Histochem Cell Biol 2008; **130** (6): 1091–103.

22. **Mueller MM, Fusenig NE.** Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nature Rev Cancer* 2004; **4**: 839–49.

23. NCCN Guidelines. Version 3.2012 Updates. Melanoma //www.nccn.org

24. **North JP, Kageshita T, Pinkel D, et al.** Distribution and significance of occult intraepidermal tumor cells surrounding primary melanoma. *J Invest Dermatol* 2008; **128**: 2024–30.

25. **Ruiter D, Bogenrieder T, Elder D, Herlyn M.** Melanoma-stroma interactions: structural and functional aspects. *Lancet Oncol* 2002; **3** (1): 35–43.

26. **Straume O, Akslen LA.** Importance of vascular phenotype by basic fibroblast growth factor, and influence of the angiogenic factors basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor-1 and ephrin-A1/EphA2 on melanoma progression. *Am J Pathol* 2002; **160** (3): 1009–19.

27. **Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al.** Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; **350**: 757–66.

28. **Ugurel S, Rappl G, Tilgen W, Reinhold U.** Increased Serum Concentration of Angiogenic Factors in Malignant Melanoma Patients Correlates With Tumor Progression and Survival. *JCO* 2001; **19** (2): 577–83.

29. **Wolf K, Friedl P.** Molecular mechanisms of cancer cell invasion and plasticity. *Brit J Dermatol* 2006; **154**: 11–5.

30. **Wong JY, Sondak VK.** Unanswered questions about margin recommendations for primary cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Network* 2012; **10** (3): 357–65.

CONTROVERSIAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL REMOVAL OF SKIN MELANOMA

I. Y. Galaychuk

Summary. *The article revealed the problems of diagnosis and surgical removal of skin melanoma arising in the*

comparison of methodological approaches the Ukrainian school of surgical oncologists with NCCN guidelines and recommendations of dermatological clinics in Europe. In the West, the thickness of melanoma is main determining criterion for deciding the extent of its surgical removal, which occurs in two stages: first diagnostic excision biopsy, and after 4–8 weeks reoperation wide excision of postbiopsy scar. In consideration of the pathophysiology of wound healing in cancer patients and the role of tumor stroma in metastases' development, with a critical position comprehended such non radical operation and manipulation as excision biopsy, punch biopsy, "narrow" excision, Mohs surgery, cryodestruction of melanoma etc. In conclusions: dermatoscopy, ultrasonic measurement of tumor's thickness and volume, cytomorphological verification — are required preoperative diagnostic procedures for planning radical surgery of melanoma. Surgical removal of skin melanoma must be one-stage radical operation with follow to oncological principles of ablative and antiproliferative, and under general anesthesia.

Key words: skin melanoma, diagnosis, surgical treatment.

Адреса для листування:

Галайчук І.Й.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

46001, Тернопіль, Майдан Волі, 1

E-mail: halaychuk@gmail.com