

УДК 616.5-006.81+616.718 : 617-089

© Коллектив авторов, 2009.

## СЛЕДУЕТ ЛИ ВЫПОЛНЯТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКУЮ ЛИМФОДИССЕКЦИЮ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И, ЕСЛИ СЛЕДУЕТ, ТО В КАКИХ СЛУЧАЯХ?

**В. М. Ефетов, Г. Н. Телькиева, А. В. Проценко, И.В. Похвалин, Т.С. Ефетова,  
В. В. Кобецкой**

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Крымское республиканское учреждение "онкологический клинический диспансер", Симферополь.*

### IS IT NECESSARY TO PERFORM PREVENTIVE LYMPHADENECTOMY TO PATIENTS WITH SKIN MELANOMA OF LOWER LIMBS AND, IF NECESSARY, IN WHAT CASES?

**V. M. Efetov, G. N. Telkiewa, A. V. Protsenko, I. V. Pohvalin, T. S. Efetova, V. V. Kobetskoj**

#### SUMMARY

By the randomization method we selected two groups of patients with III, IV and V Clark level of invasion with the aim to determine an indication for the lymphadenectomy at skin melanoma of the lower limbs. Preventive lymphadenectomy was performed to 144 patients in 3-4 weeks after electroscission of tumors. Micrometastases in lymph nodes were discovered in 29-20,1%. 96 patients after electroscission was left under further observation. Lymph node excision is executed at 18 of them under clinical manifestations of metastasis - at 18,8%. Besides this in 41 patients macrometastasis in lymph nodes were removed synchronous. It was found out that removing of micrometastases significantly improved survivability in contrast with removing synchronous macrometastases: five-year from 19,5% to 41,4% and ten-year - from 10,3% to 39,1% ( $p < 0,05$ ). Under metachronous removing of appearing micrometastasis is noted improvement two- and three-year survivability in contrast with preventive removing micrometastases from 65,5% to 94,4% and from 58,6% to 83,3% accordingly ( $p < 0,05$ ). It was discovered also that removing unaffected regional lymph nodes realistically worsen the six-ten year survivability upon 13-18% at the expense of more often appearing transit metastasis.

### ЧИ ВАРТО ВИКОНУВАТИ ПРОФІЛАКТИЧНУ ЛІМФОДИССЕКЦІЮ ПРИ МЕЛАНОМІ ШКІРИ НИЖНИХ КІНЦІВОК І, ЯКЩО ТРЕБА, ТО В ЯКИХ ВИПАДКАХ?

**В. М. Єфетов, Г. М. Телькієва, О. В. Проценко, І. В. Похвалін, Т. С. Єфетова, В. В. Кобецкой**

#### РЕЗЮМЕ

З метою визначення показань до лімфодисекції при меланомі шкіри нижніх кінцівок виділено методом рандомізації 2 групи хворих з III, IV і V рівнем інвазії по Clark. 144 пацієнтам зроблена профілактична лімфодисекція через 3-4 тижні після електроексцизії пухлини. Мікрометастази в лімфовузлах були виявлені в 29 - 20,1%. 96 хворих після електроексцизії залишені під спостереженням. Видалення ЛУ виконане в 18 з них при клінічних проявах метастазування - в 18,8%. Крім того ще 41 хворому були синхронно вилучені макрометастази в ЛУ. З'ясовано, що видалення мікрометастазів значно поліпшує виживаність у порівнянні з видаленням синхронних макрометастазів: п'ятирічну з 19,5% до 41,4% і десятилітню - з 10,3% до 39,1% ( $p < 0,05$ ). При метакронному видаленні макрометастазів, що з'являються, відзначено поліпшення двох- і трирічної виживаності в порівнянні із профілактичним видаленням мікрометастазів з 65,5% до 94,4% і з 58,6% до 83,3% відповідно ( $p < 0,05$ ). Виявлено також, що видалення неуражених регіонарних ЛУ вірогідно погіршує шести-десятилітню виживаність на 13-18% за рахунок більш часто виникаючих транзитних метастазів.

#### Ключевые слова: меланома кожи, лимфодиссекция.

Меланома кожи (МК) – злокачественная опухоль, характеризующаяся высокой потенцией к лимфогенному и гематогенному метастазированию. Единственным радикальным методом лечения МК является хирургический: широкая электроэксцизия и при определенных показаниях регионарная лимфодиссекция (ЛД).

Множеством клинических исследований установлено, что при меланоме кожи с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (ЛУ) прогноз значительно ухудшается, а также, что синхронное поражение ЛУ прогностически менее благоприятно, чем их появление после удаления первичного очага в процессе наблюдения. Причем, чем продолжительнее интервал с момента электроэксцизии опухоли до их появления, тем выше выживаемость [4].

Если в вопросе о необходимости удаления ЛУ при клинически определяемых в них метастазах среди онкологов нет разногласий, то целесообразность профилактической ЛД все еще является предметом дискуссии. Несмотря на значительное количество рандомизированных исследований, основанных на большом клиническом материале, свидетельствующих о том, что профилактическая ЛД не улучшает результатов лечения, все еще остается множество приверженцев профилактической ЛД [2,3,6,10,11 и др.], утверждающих, что удаление микрометастазов в ЛУ улучшает выживаемость. Основанием для приверженности к профилактической ЛД служит логически понятное предположение, что ранее удаление еще клинически не определяемых, но уже синхронно существующих метастазов-микрометастазов

(ММ) приведет к лучшим результатам лечения, чем ожидание их клинических проявлений, во время которых опухоль будет продолжать прогрессировать и давать метастазы.

Однако при профилактической ЛД микрометастазы обнаруживаются только в 15-20 % случаев. Это значит, что у 80-85% больных ЛД в объеме пахово-бедренной лимфаденэктомии, несущей за собой множество осложнений (длительную лимфорею, частые нагноения, краевые некрозы кожи, грубые рубцы, стойкие отеки и др.) будет производиться напрасно.

Чтобы снизить процент напрасных ЛД производились поиски признаков, которые в отдельности или в совокупности прогнозировали бы большую вероятность наличия микрометастазов и тем самым определяли бы показания к ЛД. Так Р.И. Вагнер и В.В. Анисимов [3]. Еще в 1986 году, изучая прогностическое значение множества признаков, выделили 5 из них, совокупность которых в количестве 3 и более довела вероятность наличия микрометастазов до 52%. Рекомендовано также выявлять метастатическое поражение непальпируемых ЛУ методом УЗИ [5].

Наконец было предложено исследовать, так называемый, сигнальный ЛУ и при обнаружении в нем ММ производить широкую ЛД [6,8,11]. Исследование сигнального ЛУ с последующей широкой ЛД рекомендуется также Европейским обществом медицинской онкологии [1]. Однако было выяснено, что при пораженном сигнальном ЛУ метастазы в других ЛУ были обнаружены лишь в 20-30% [10], а среди больных с пораженным сигнальным ЛУ, отказавшихся от широкой ЛД, рецидивы возникали только у 15% [11], то есть в таком же проценте случаев, что и при проводимой всем без отбора профилактической ЛД. Эти данные подтверждаются также работой сотрудников РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, которые при пораженном сигнальном ЛУ обнаружили метастазы после широкой ЛД только в одном из 10 случаев [7].

Все эти работы не дают ответа на главный вопрос: имеет ли преимущество удаление лимфоузлов при наличии в них ММ перед ЛД после появления в процессе наблюдения признаков клинического метастазирования? Иначе говоря, обосновано ли то логически понятное предположение, та принятая а

ргіогі установка, что ранее удаление клинически не определяемых метастазов должно улучшить выживаемость больных и, следовательно, надо ли вести поиски критериев, определяющих вероятность микрометастазирования в регионарных ЛУ и исследовать сигнальный ЛУ?

Собственно решение этого вопроса является целью настоящей работы, для достижения которой нами были поставлены следующие задачи:

1. Изучить выживаемость больных меланомой кожи нижних конечностей в зависимости от того проводилась ли им профилактическая ЛД или нет.

2. Сравнить выживаемость больных а) после удаления синхронно пораженных ЛУ с клинически определяемыми метастазами, б) после удаления синхронно пораженных ЛУ микрометастазами и в) после удаления метастазов появившихся метастазов в ЛУ.

3. Определить, как влияет на судьбу больных профилактическая ЛД при непораженных метастазами ЛУ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Крымском республиканском учреждении «онкологический клинический диспансер» с 1982 по 2004 г. Находилось на лечении 324 больных меланомой кожи нижних конечностей. Во всех случаях наличие меланомы подтверждено гистологически. Из них I и II уровень инвазии по Clark был у 43 пациентов. Им профилактическая ЛД не производилась. Материалом для исследования послужил 281 больной с III, IV и V уровнем инвазии. Мужчин было 46 (16,4%), женщин 235 (83,6%), возраст колебался от 15 до 85 лет.

Приняв за основной критерий показаний к ЛД глубину инвазии по Clark, мы стали производить профилактическую ЛД при III-IV и V глубине инвазии. Обоснованность такого подхода подтверждает таблица 1, показывающая статистически достоверную ( $p < 0,01$ ) зависимость частоты поражения ЛУ от глубины инвазии.

У 41 больного метастазы в ЛУ были выявлены клинически при первичном обращении, у 29 – гистологически после профилактической ЛД и у 18 они обнаружены в различные сроки после электроэксцизии опухоли (без профилактической ЛД) в процессе наблюдения.

Таблица 1

**Частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов меланомой кожи нижних конечностей при различных уровнях инвазии по Clark**

Уровень инвазии	Число наблюдений	Число больных с поражением лимфоузлов, %	Сравнимые показатели
I	3	0	5 11,6±4,9%
II	40	5 – 12,5%	
III	109	20 – 18,3%	88 31,3±2,9%
IV	127	45 – 35,4%	
V	45	23 – 51,1%	
Итого наблюдений	324	93 – 28,7%	-

Таким образом, с 1982 по 1997 год профилактическая ЛД была произведена 144 больным меланомой кожи нижних конечностей. Гистологическим исследованием метастазы в ЛУ были обнаружены у 29 пациентов – 20,1%. Назовем их, как принято, микрометастазами. Профилактическая ЛД выполнялась одновременно с удалением первичного очага только при возможности провести это одномоментно, когда опухоль располагалась на передневерхней поверхности бедра (у 14 пациентов). В остальных случаях ЛУ удалялись спустя 3-4 недели после широкой электроэксцизии опухоли кожи с подкожной клетчаткой и собственной фасцией и с замещением образовавшегося дефекта кожной пластикой по Лимбергу или свободным расщепленным лоскутом.

Статистическая обработка и достоверность сравниваемых показателей проводилась по Фишеру-Стьюденту.

С 1998 г. Под влиянием множества публикаций о том, что профилактическая ЛД не улучшает резуль-

татов лечения, мы стали ограничиваться лишь электроэксцизией кожной опухоли. ЛУ удалялись только при появлении клинических признаков поражения их метастазами. Таких ЛД с 1998 по 2004 г. выполнено у 18 больных из 96 оставленных под наблюдением – 18,8%. Таким образом, путем временной рандомизации образовалось 2 группы больных: исследуемая, состоящая из 144 пациентов и контрольная – из 96. По полу, возрасту и глубине инвазии группы были сопоставимы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнив выживаемость больных в этих двух группах (табл. 2), мы статистически достоверных различий не получили ( $p > 0,05$ ) и должны подтвердить вывод о том, что профилактическая ЛД не приводит к улучшению отдаленных результатов. Однако вывод, вытекающий из такого сопоставления, нам представляется не убедительным в связи с тем, что и в одной и другой группах в 80% случаев превалируют больные без метастазов в ЛУ, что нивелирует показатели выживаемости.

Таблица 2

**Выживаемость больных меланомой кожи нижних конечностей в зависимости от тактики лечения**

Период наблюдения в годах	Тактика лечения					
	Профилактическая ЛД n 144			ЛД при появлении клинических признаков метастазирования n 96		
	Число наблюдений	Число проживших срок	%	Число наблюдений	Число проживших срок	%
1	144	141	97,9±1,2	96	93	95,8±2,0
2	144	117	81,3±3,2	96	82	85,4±3,6
3	144	106	73,6±3,7	96	72	75,0±4,4
4	144	93	64,6±4,0	96	66	68,6±4,7
5	144	82	56,9±4,1	95	56	58,9±5,0
6	143	76	53,1±4,2	82	47	57,3±5,5
7	139	69	49,6±4,2	75	46	61,3±5,6
8	138	65	47,1±4,2	72	41	56,9±5,8
9	133	63	47,4±4,3	66	33	50,0±6,2
10	133	61	45,9±4,3	59	30	55,9±6,5

Гораздо более убедительным будет сравнение выживаемости больных, перенесших раннюю ЛД при еще клинически не определяемых метастазах, с выживаемостью пациентов, у которых метастазы удалялись по мере их клинического проявления после электроэксцизии опухоли. В таблице 3 показано сравнение отдаленных результатов лечения в зависимости от показаний к удалению метастатически пораженных ЛУ. Наихудшая выживаемость была после одновременного удаления меланомы и синхронных макрометастазов, что соответствует данным других авторов, и что удаление синхронных микрометастазов значительно улучшает прогноз по сравнению с синхронным удалением макрометастазов ( $p < 0,05$ ). Но при сравнении выживаемости после синхронного

удаления ММ (графа 3) и удаления метастазов после их клинического проявления (графа 4) выяснилось, что в первые 4 года выживаемость превалировала среди больных оставленных под наблюдением.

К 5 годам различия уже отсутствовали, а к 10 появилась тенденция к ухудшению результатов при выжидательной тактике. Достоверность различий в пользу тактики наблюдения при  $p < 0,05$  получена только для двух и трехлетней выживаемости. Для остальных сроков из-за малого числа наблюдений мы можем говорить только о тенденции.

Таким образом, следует сделать вывод о том, что ЛД при клинически не определяемых метастазах не улучшает выживаемости. Стало быть, как определенные критерии высокой вероятности микрометаста-

Таблица 3

**Выживаемость больных меланомой кожи нижних конечностей III-V уровней инвазии в зависимости от показаний к удалению метастатически пораженных лимфоузлов**

Срок наблюдения в годах	Показания к ЛД								
	При синхронных макрочелюстях n 41			При синхронных микрометастазах n 29			При появлении метастатических метастазов n 18		
	Число наблюдений	Выживаемость		Число наблюдений	Выживаемость		Число наблюдений	Выживаемость	
		n	%		n	%		n	%
1	41	35	85,4±5,5	29	26	89,7±5,7	18	18	100
2	41	15	36,6±7,5	29	19	65,5±8,6	18	17	94,4±5,6
3	41	11	26,8±6,9	29	17	58,6±9,3	18	15	83,3±9,0
4	41	10	24,3±6,7	29	14	48,3±9,4	18	12	66,7±11,4
5	41	8	19,5±6,2	29	12	41,4±9,3	18	8	44,4±12,7
6	39	8	20,5±6,5	28	12	42,9±9,4	17	7	41,2±12,3
7	35	5	14,3±5,9	28	11	39,3±9,4	12	6	50,0±15,0
8	31	5	16,1±6,6	26	11	42,3±9,4	12	6	50,0±15,0
9	29	5	17,2±7,1	23	10	43,5±9,3	12	5	41,7±14,9
10	29	3	10,3±5,7	23	9	39,1±9,4	10	3	30,0±15,3

зирования, так исследование сигнального ЛУ не имеет смысла.

Наконец, интересно ответить на еще один вопрос: как влияет на судьбу больных ЛД при отсутствии метастазов в ЛУ? Для этого мы сравнили выживаемость

115 больных исследуемой группы, у которых после профилактической ЛД метастазы обнаружены не были, с 78 пациентами контрольной группы без появления клинических признаков поражения ЛУ в процессе наблюдения (таблица 4).

Таблица 4

**Влияние на выживаемость больных меланомой нижних конечностей удаление не пораженных метастазами регионарных лимфоузлов**

Срок наблюдения в годах	При удалении лимфоузлов n 115				Без удаления лимфоузлов n 78			
	Число наблюдений	Выживаемость		Транзитные mts n, %	Число наблюдений	Выживаемость		Транзитные mts n, %
		n	%			n	%	
1	115	115	100	6	78	75	96,2±2,2	3
2	115	98	85,2±3,3	6	78	65	83,3±4,2	-
3	115	89	77,4±3,9	2	78	57	73,1±5,0	1
4	115	79	68,7±4,3	1	78	54	69,2±5,2	-
5	115	70	60,9±4,5	1	77	48	62,3±5,5	-
6	115	55	47,8±4,7	-	65	40	61,5±6,0	-
7	113	51	45,1±4,7	-	63	40	63,5±6,1	2
8	112	48	42,9±4,7	-	60	35	58,3±6,4	-
9	110	48	43,6±4,7	-	54	28	51,9±6,8	-
10	110	47	42,7±4,7	-	49	27	55,1±7,1	-
Всего транзитных метастазов				16, 13,9±3,2	-			6, 7,7±3,0

Статистически достоверных различий не получено для первых 5 лет наблюдения, но начиная с 6 лет отмечается тенденция улучшения выживаемости на протяжении всего последующего пятилетия среди больных, которым не проводилась профилактическая ЛД. 6,7 и 8-летняя выживаемость в этой группе была статистически достоверно выше ( $p < 0,05$ ). При-

чем после удаления непораженных ЛУ почти вдвое чаще возникали транзитные метастазы ( $p > 0,05$ ). Они появлялись на протяжении 5 лет и в большинстве своем возникали спустя более года после лимфодиссекции, так что отсрочка профилактической ЛД на месяц после электроэксцизии опухоли [2] – вряд ли имеет смысл.

При анализе материала также выяснилось, что частота появления транзитных метастазов зависела еще и от того, были ли поражены метастазами ЛУ. Так из 41 пациента с синхронными макрометастазами транзитные метастазы появились у 10 – в 24,3%, 29 с микрометастазами – у 6 – 20,7% и у 18 после удаления метастазов в ЛУ по мере их появления – у 5 – 27,8%. Всего при пораженных ЛУ транзитные метастазы возникли у 21 больного из 88 – 23,9%±4,5, в то время как при непораженных ЛУ они появились у 22 из 192 пациентов – в 11,4%±2,3 – вдвое реже ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, профилактическая ЛД не улучшает выживаемости больных, но таит в себе ряд вышперечисленных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов, а также более частые многократные операции по удалению транзитных метастазов.

Следует, очевидно, считать, что именно появления транзитных опухолевых очагов является причиной худших отдаленных результатов после неоправданной ЛД.

#### ВЫВОДЫ

1. Удаление синхронных микрометастазов в ЛУ значительно улучшает прогноз по сравнению с синхронным удалением макрометастазов.

2. Удаление синхронных микрометастазов не имеет прогностических преимуществ перед выжидательной тактикой с удалением появляющихся макрометастазов, и достоверно ухудшает двух- и трехлетнюю выживаемость.

3. Профилактическая лимфодиссекция непораженных лимфоузлов ухудшает 6-10-летнюю выживаемость за счет вдвое более частого появления транзитных метастазов и ухудшает качество жизни больных.

4. Поиски критериев микрометастазирования в ЛУ, а также исследование сигнального лимфоузла не имеет смысла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO): Пер. с англ. - М.: 2007. – С. 38-42.

2. Ахметов И. Р., Важенин А. В., Привалов А. В. и др. Профилактическая лимфодиссекция в лечении

меланомы кожи туловища и конечностей // V съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда, Ташкент, 2008. – С. 7.

3. Вагнер Р. И., Анисимов В. В. Показания к профилактической лимфаденэктомии при меланоме кожи нижних конечностей // Вопросы онкологии. — 1986. – т. XXXII, №12. – с. 13-18.

4. Вагнер Р. И., Анисимов В. В. Зависимость прогноза меланомы кожи от времени появления регионарных метастазов // Вопросы онкологии. — 1986. – т. XXXII, №10. – с. 21-24.

5. Галайчук И. И., Болух О. А., Лесков И. М. Использование ультразвукографии регионарного лимфатического коллектора для выбора тактики лечения у больных меланомой кожи // XI Российский онкологический конгресс, материалы конгресса, М.: 2007. – с. 170.

6. Пашенко С. Н. Определение сигнальных лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2008. – №4. – с. 82-87.

7. Хартишвили Т. Т., Хатырев С. А., Рыжков А. Д. и др. // V съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда, Ташкент, 2008. – С. 352.

8. G. C. Karakousis, P. A. Gimotty, B. J. Czerniecki et al. // Regional Nodal Metastatic Disease Is the Strongest Predictor of Survival in Patients with Thin Vertical Growth Phase Melanomas: A Case for SLN Staging Biopsy in These Patients // Ann. Surg. Oncol. – May 1, 2007. – №14(5). – P. 1596 - 1603.

9. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C. et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs // N. Engl. J. Med. – 1977. – Vol.297. – P.627–630.

10. Vuylsteke R.J., Borgstein P.J., van Leeuwen P.A., et al. // Sentinel lymph node tumor load: an independent predictor of additional lymph node involvement and survival in melanoma. Ann Surg Oncol. – 2005. – №12. – P. 440-448.

11. Wong S.L., Morton D.L., Thompson J.F // Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study // Ann Surg Oncol. – 2006. – Jun:13. – P. 809-816.