
ОБЗОРЫ

МЕЛАНОМА КОЖИ: ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Р. Ахметов, А.В. Важенин, А.В. Привалов, И.С. Анищенко

*ЮУНЦ РАМН, г. Челябинск,
Челябинский областной онкологический диспансер*

Одним из основных вопросов тактики хирургического лечения меланомы кожи является определение адекватного объема вмешательства на регионарном лимфатическом коллекторе. При этом следует иметь в виду, что нередко хирург, оперирующий больного с меланомой кожи, испытывает искушение ограничиться меньшим по объему вмешательством. Происходит борьба между радикальностью операции и стремлением максимально улучшить медицинскую и социальную реабилитацию больного [5].

По данным многих авторов, результаты лечения пациентов с наличием увеличенных, метастатически пораженных регионарных лимфоузлов неудовлетворительны. Пятилетняя выживаемость в этих случаях колеблется в зависимости от степени поражения (в том числе от количества пораженных лимфоузлов) в пределах 20–40 %. В связи с этим очевидна необходимость проведения лечения на этапе, когда регионарные лимфоузлы не увеличены. Однако в течение многих десятилетий тактика лечения пациентов с клинически не увеличенными регионарными лимфоузлами остается спорной [13, 29]. Так, исследователи из США (University of Michigan Medical Center) считают, что клинически не увеличенные регионарные лимфоузлы могут содержать микроскопические или даже макроскопические метастазы меланомы кожи у 30 % пациентов [29].

C. Balch et al. [24] установили, что при одном и том же количественном поражении лимфатических узлов неоспоримое преимущество в выживании имеют больные с субклиническими метастазами. Этот фактор имеет важное прогностическое значение, что

было доказано Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) на основе исследования 17600 пациентов, и был внесен в систему определения стадийности TNM. В новой предложенной классификации учитывается степень поражения регионарных лимфоузлов (наличие микрометастазов или макрометастазов, а также количество пораженных лимфоузлов) [29].

Во многих клиниках при наличии первичной меланомы кожи с признаками неблагоприятного прогноза считается необходимым одновременно с широким иссечением опухоли кожи выполнять профилактическую регионарную лимфаденэктомию. В случаях, когда до операции диагноз не был верифицирован цитологически, лимфаденэктомия проводится отсроченно после верификации диагноза, причем сроки проведения лимфаденэктомии не оговариваются [1, 2, 4–6, 9, 13, 15–18, 20, 22]. Под профилактической лимфаденэктомией авторами понимается регионарная лимфаденэктомия, выполненная при отсутствии клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Основным признаком метастатического поражения регионарных лимфатических узлов является увеличение их размеров. Лимфаденэктомия, выполненная при наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов, относится к лечебной [1, 2, 4, 5, 21, 22]. Вид профилактической лимфаденэктомии определяется в зависимости от локализации первичной опухоли. При локализации опухоли на туловище или конечностях проводится, как правило, подмышечная лимфаденэктомия или операция Дюкена. При выборе вида опе-

рации учитываются линии разделения лимфатических бассейнов, указанные в классификации TNM [2]. Операция проводится под общим наркозом в условиях специализированного стационара, сопровождается необходимостью длительной послеоперационной реабилитации пациентов, сопряжена с длительной потерей трудоспособности пациентов и, таким образом, с большими экономическими затратами [29].

Теоретическим обоснованием профилактической лимфаденэктомии является реальная вероятность того, что клинически не определяемые микрометастазы в лимфатических узлах могут стать источником диссеминации опухолевого процесса. Иными словами, выполнение профилактического удаления регионарного лимфатического коллектора может исключить потенциально существующую угрозу генерализации опухоли [27]. Некоторые исследователи уверены в том, что, даже если микрометастазы после профилактической лимфаденэктомии при обычном морфологическом исследовании не обнаружены, операция сделана не напрасно. Например, по данным R. Heller, при использовании в дополнение к рутинной окраске метода иммуногистохимического анализа частота выявляемых микрометастазов увеличилась на 22 % [27].

С другой стороны, за последние десятилетия появилось значительное число работ, авторы которых утверждают, что профилактическое удаление регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи вообще не влияет на исход заболевания. С наибольшей убедительностью этот аргумент подтверждает рандомизированное исследование Меланомной группы ВОЗ (протокол №1). В протокол были включены 553 пациента с меланомами дистальных двух третей конечностей I и II стадии, 286 (52 %) из них были подвергнуты широкому иссечению первичной опухоли и послеоперационному наблюдению за состоянием лимфатических узлов. Остальным 267 больным (48 %) было выполнено широкое иссечение опухоли с одномоментной профилактической лимфаденэктомией. Статистически значимых различий в выживаемости при наблюдении за больными в сроки до 14 лет не получено [35-37].

К сожалению, дизайн данного протокола был составлен нерационально, поскольку профилактическая лимфаденэктомия выполнялась случайно ото-

бранным больным без учета прогностических факторов, способствующих регионарному метастазированию (толщина опухоли, уровень инвазии, форма, локализация первичной опухоли, пол, возраст больного и др.) [5]. К тому же всем больным основной группы была проведена одномоментная (с широким иссечением первичной опухоли) профилактическая лимфаденэктомия, а возможности отсроченной лимфаденэктомии никак не исследовались.

В 1996 г. в США завершено еще одно проспективное исследование по изучению роли профилактической лимфаденэктомии у 742 больных (Inter-group Melanoma Surgical trial) [23]. Было показано, что профилактическая лимфаденэктомия достоверно улучшает выживаемость у отдельных подгрупп больных, однако авторы пока не рекомендуют данную операцию в качестве рутинного вмешательства до уточнения четких показаний к операции. Некоторые авторы, напротив, считают, что профилактическая лимфаденэктомия ухудшает результаты лечения, устраняя барьерную функцию регионарного лимфатического аппарата и, тем самым, провоцируя развитие отдаленных метастазов, прежде всего внутрикожных и подкожных (т.е. лимфогенных) [14]. Таким образом, вопрос о преимуществе профилактической лимфаденэктомии перед лечебной, а также определение того контингента больных, которые нуждались бы в удалении клинически не пораженных регионарных лимфатических узлов, продолжает оставаться открытым.

Для категории пациентов с первичной меланомой без клинических признаков метастазов в регионарные лимфоузлы, по данным AJCC, самым важным прогностическим фактором признан статус сторожевого лимфоузла [25, 26]. Фактически, на основании проведенного крупномасштабного исследования, признается необходимость гистологического определения состояния регионарных лимфоузлов у больных меланомой кожи без признаков поражения регионарных лимфоузлов. За рубежом в настоящее время для решения этой задачи, судя по выступлениям на 5-м Международном конгрессе по меланоме, прошедшем в 2001 г. в Венеции [30], наибольшей привлекательностью среди клиницистов пользуется методика биопсии "сторожевого" лимфатического узла (Sentinel Lymph Node - SLN), разработанная D. Morton et al. [28, 31]. Основанием для SLN [31] послужили

данные о том, что отток лимфы от первичной меланомы по направлению к регионарным лимфатическим узлам всегда идет через первый на этом пути лимфатический узел (или несколько узлов). Для визуализации "сторожевого" узла применяется ультразвуковое исследование, предоперационная лимфосцинтиграфия (внутрикожное введение коллоидной взвеси сульфата ^{99}Tc с последующей визуализацией лимфоузлов при помощи портативного гамма-детектора) и, непосредственно в момент биопсии, используются специальные красители. Лучшими из них оказались patent blue-V (Laboratoire Guerbert, France) и usosulfan blue (1% in aqueous solution, Zenith Pharmaceuticals, Rosemont, Ill). Примерно через 5 мин после подкожного введения вокруг раны после иссечения первичной опухоли препарат с током лимфы достигает зоны регионарных лимфатических узлов, при этом сначала накапливаясь в "сторожевом" лимфоузле, который удаляется из небольшого разреза. Рутинное гистологическое исследование удаленного препарата дополняется проведением иммуногистохимического исследования. Если в данном лимфатическом узле обнаруживаются микрометастазы меланомы, то больному производится выборочная регионарная лимфодиссекция щадящего объема в зоне регионарного метастазирования или стандартная лимфаденэктомия, причем показания к тому или иному виду операции не уточняются. По данным D. Morton [31], при отрицательных данных гистологического исследования "сторожевого" узла можно с большой степенью надежности говорить об отсутствии метастазов в других лимфатических узлах, а, следовательно, необходимость в профилактической лимфаденэктомии отпадает. Лечебная лимфаденэктомия в этом случае проводится только при гистологическом (и иммуногистохимическом) обнаружении метастазов опухоли в исследовании удаленных лимфоузлов. Техника, предложенная Мортонем, используется во многих клиниках мира, в настоящее время появилось большое количество публикаций, посвященных этой методике.

После того как в нескольких рандомизированных исследованиях было доказано, что результаты лечения меланомы кожи в определенных пределах не зависят от сверхрадикальности иссечения первичной опухоли, были предложены новые, более экономные границы иссечения в зависимости от толщины пер-

вичной опухоли, а объем оперативного вмешательства при меланоме кожи уменьшился [37]. При этом рекомендованные границы иссечения первичной опухоли толщиной до 4 мм до 2 см практически во всех случаях исключают необходимость проведения кожной пластики [29]. Таким образом, во многих клиниках иссечение первичной опухоли и биопсию сторожевого лимфоузла стали проводить амбулаторно под местной анестезией, руководствуясь, прежде всего, экономическими интересами. В подтверждение вышесказанному приводим цитату из K.A. Margolin et al. [29]: "Меланомы с толщиной опухоли 1–4 мм сопровождаются риском возникновения микрометастазов в 20–25 %. Опухоли этой толщины иссекаются, отступая от края на 2 см, и операция в большинстве случаев может быть проведена амбулаторно под местной анестезией. Лимфаденэктомия привела бы к необходимости ведения этих больных стационарно, под общей анестезией, увеличивая затраты и время болезни всех пациентов для идентификации и лечения метастатических поражений лимфоузлов пациентов, составляющих меньшинство. Кроме того, рандомизированные исследования до настоящего времени не показали никакого различия в выживаемости между пациентами, которым выполнена одномоментная лимфаденэктомия, и пациентами, которым выполнена лимфаденэктомия, после клинического проявления метастазов в лимфоузлы".

Между тем в отношении вида обезболивания при оперативном лечении первичных меланом кожи подавляющее большинство ученых рекомендуют общее обезболивание. Так, T.T. Pitt [32] подчеркивает опасность местной инфильтрационной анестезии, так как клетки опухоли весьма рыхло связаны между собой, что может способствовать их диссеминации. С другой стороны, C. Seebacher et al. [33] пришли к выводу об отсутствии неблагоприятного воздействия местной инфильтрационной анестезии на прогноз заболевания при хирургическом лечении первичных меланом кожи. Большинство отечественных онкологов считают, что проведение иссечения меланомы кожи под местной анестезией способствует в дальнейшем генерализации опухолевого процесса и поэтому недопустимо [2, 12, 17, 19, 21]. Кроме того, приемы радикального иссечения лимфатических узлов должны быть направлены на удаление их в целостном футля-

ре, что обеспечивает большую абластичность вмешательства. Все операции, выполняемые при выходе опухолевого процесса за пределы указанной зоны, вряд ли могут быть расценены как радикальные [5]. В настоящее время не изучено влияние на результаты лечения проведения предварительной биопсии регионарного лимфоузла в плане возможного ухудшения прогноза из-за снижения абластичности операции по сравнению со стандартной моноблочной лимфаденэктомией [29].

Сторонники селективной лимфаденэктомии предупреждают также об опасностях, которые могут сопутствовать методике [29]:

1. Широкое иссечение первичной меланомы достаточно сильно изменяет местную анатомическую структуру, что может изменить направление оттока лимфы, что, в свою очередь, может привести к биопсии интактного лимфоузла и ложноотрицательному результату исследования. Поэтому, пациенты, которым иссечение первичной опухоли было выполнено шире 1 см, не считаются хорошими кандидатами для проведения данной методики.

2. Для более надежной оценки состояния регионарных лимфоузлов требуется более тщательное изучение сторожевых узлов. При использовании обычных методов гистологического исследования неоднократно сообщалось об ошибках, вызванных недостаточной точностью метода определения метастазов. При дополнении исследования более точными методиками, такими как иммуногистохимическое исследование, возможно обнаружение метастазов, не выявленных обычными методиками.

3. Поражение регионарных лимфоузлов часто бывает множественным, поэтому все пациенты, у которых в сторожевых лимфоузлах была выявлена опухоль, должны быть подвергнуты лечебной лимфаденэктомии, выполненной в полном объеме.

Таким образом, методика проведения биопсии сторожевого лимфоузла для определения статуса регионарных лимфоузлов имеет свои недостатки. К сожалению, до настоящего времени не представлены убедительные данные об ее преимуществе перед методиками без использования биопсии. Также не изучена вероятность повышения риска прогрессирования опухолевого процесса после биопсии лимфоузла, пораженного опухолью. Методика не гаранти-

рует отсутствия ложноотрицательных результатов, что может привести к неправильной тактике лечения. Безусловно, дальнейшее изучение результатов лечения пациентов позволит сделать определенные выводы, однако, по всей видимости, до получения положительных результатов методику нельзя рекомендовать для широкого применения.

Между тем столь разноречивые данные о результатах лечения меланомы кожи с использованием профилактической лимфаденэктомии, полученные из различных, достаточно авторитетных институтов и клиник, заставляют задуматься о причине этих противоречий. Возможно, профилактическая лимфаденэктомия показана только при сочетании определенных прогностических признаков, имеющихся у пациента. В литературе имеются работы, направленные на уточнение показаний к профилактической лимфаденэктомии с учетом факторов риска регионарного метастазирования [9].

Проводимые в США исследования (К.А. Margolin, 2002) показали, что, несомненно, имеется взаимосвязь между толщиной первичной меланомы и вероятностью появления микрометастазов в увеличенных лимфоузлах [29]. Ряд авторов [7–9] на материале НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова посредством ретроспективного многофакторного анализа клинико-морфологических данных больных первичной меланомой кожи выявили комплекс факторов риска регионарного метастазирования первичных опухолей для различных анатомических локализаций:

1. *Кожа головы и шеи*: мужской пол, возраст 50–69 лет, локализация на коже шеи и височной области, IV и V уровни инвазии первичной опухоли в подлежащие ткани по Clark, толщина первичной опухоли более 3,0 мм по Breslow. Вероятность ожидаемого регионарного метастазирования при наличии у пациента двух и более факторов риска составляет 59,3 %.

– *Кожа верхних конечностей*: изъязвление эпидермиса над опухолью, V уровень инвазии по Clark, толщина опухоли более 4,0 мм по Breslow. Вероятность метастазирования при наличии у пациента всех трех факторов риска составляет 66,7 %.

– *Кожа туловища*: мужской пол, возникновение первичной опухоли de novo, изъязвление эпидермиса над опухолью, III, IV и V уровни инвазии по Clark, толщина первичной опухоли более 2,0 мм по Breslow.

Вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы при наличии 3 и более факторов риска – 58,2 %.

– *Кожа нижних конечностей*: мужской пол, возраст 40–59 лет, локализация на коже стопы, IV и V уровни инвазии опухоли по Clark толщина опухоли более 3,0 мм по Breslow. Вероятность регионарного метастазирования при наличии у пациента трех и более факторов риска – 52,7 %.

В результате авторы пришли к выводу о целесообразности проведения больным профилактической регионарной лимфаденэктомии при наличии у пациентов сочетания факторов риска, обуславливающих высокую вероятность регионарного метастазирования [9]. Однако в этой, бесспорно, интересной работе учитывалась только вероятность регионарного метастазирования. Высокая вероятность приравнивалась к показаниям к профилактической лимфаденэктомии, при этом не учитывались некоторые, на наш взгляд, важные положения. Прежде всего, не оценивалась судьба тех пациентов, у которых после излечения первичного очага наступила генерализация опухолевого процесса без явного увеличения регионарных лимфоузлов. Источником такой генерализации могут быть микрометастазы в регионарных лимфоузлах. Если учитывать эту категорию больных, то показания к профилактической лимфаденэктомии будут шире предложенных авторами. К тому же непонятно, почему именно при такой вероятности регионарного метастазирования (а, следовательно, при только таком, предложенном авторами, сочетании факторов риска) необходимо выполнять профилактическую лимфаденэктомию, а не при большей или меньшей. И самое главное, в работе нет ответа на вопрос о целесообразности проведения профилактической лимфаденэктомии вообще, что было бы возможным только при сравнении отдаленных результатов в группах пациентов с различными видами лечения (с использованием или без использования профилактической лимфаденэктомии).

Многими авторами указывается на то, что профилактическая лимфаденэктомия может проводиться одновременно с широким иссечением первичной меланомы или отсроченно [2, 4–6, 9–11, 13, 16–18, 20, 22]. При этом причиной отсроченной лимфаденэктомии во всех случаях называется отсутствие вери-

фикации диагноза, а сроком проведения такой операции считается интервал в 2 нед, т.е. срок, необходимый для получения гистологического заключения и заживления послеоперационной раны. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили упоминаний о возможном влиянии сроков проведения профилактической лимфаденэктомии на результаты лечения. По всей видимости, такие исследования ранее не проводились. В связи с этим на базе Челябинского областного онкологического диспансера была проведена работа по изучению влияния сроков проведения профилактической лимфаденэктомии на результаты лечения меланомы кожи. Лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости наблюдались при проведении отсроченных профилактических лимфаденэктомий. В настоящее время проводится дальнейшее изучение в этом направлении [3].

Таким образом, в лечении меланомы кожи остается много моментов, по которым до настоящего времени нет единой точки зрения, и каждая клиника самостоятельно выбирает тот или иной алгоритм лечения первичной меланомы кожи. Особенно большие разногласия, до диаметрально противоположных, остаются в тактике по отношению к регионарному лимфатическому аппарату. Не решены вопросы о целесообразности проведения профилактической лимфаденэктомии, нет четких показаний к профилактической лимфаденэктомии и совершенно не изучены результаты отсроченных профилактических лимфаденэктомий. Эти вопросы остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.В. Местные рецидивы и транзиторные метастазы после хирургического лечения первичных меланом кожи // Клиника и лечение меланом кожи: Тез. Всесоюз. симп. Л., 1990. С. 4–5.
2. Анищенко И.С. Меланома кожи и опыт ее хирургического лечения: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1977. 236 с.
3. Ахметов И.Р. Место профилактической лимфаденэктомии в комплексном лечении меланомы кожи туловища и конечностей: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2005. 146 с.
4. Баженова А.П. Хирургическое лечение меланомы кожи // Хирургия. 1975. № 11. С. 26–30.
5. Куликов Е.П., Лебедев А.М., Григорьев В.М., Веркин Н.И. Хирургическое лечение первичного очага и регио-

нарных метастазов меланомы кожи // Клиника и лечение меланомой кожи: Тез. Всесоюз. симп. Л., 1990. С. 39–40.

16. Милославский И.М., Куцый А.С., Дышлевая Л.Н. Опыт хирургического лечения меланобластомы кожи // Клиника и лечение меланомой кожи: Тез. Всесоюз. симп. Л., 1990. С. 47–48.

17. Мустафин М.А., Ганцев Ш.Х., Мунасилов Ф.Р. и др. Опыт первичной свободной кожной пластики при лечении больных меланомой кожи // Клиника и лечение меланомой кожи: Тез. Всесоюз. симп. Л., 1990. С. 54–55.

18. Нивинская М.М. Клиника и лечение меланомой. М.: Медицина, 1970. 183 с.

19. Раков А.И., Баженова А.П. Тактика хирургического лечения меланомой кожи туловища и конечностей // Вопр. онкологии. 1973. № 4. С. 105–106.

20. Суздалев Н.М. О хирургическом лечении меланомой кожи // Клиника и лечение меланомой кожи: Тез. Всесоюз. симп. Л., 1990. С. 68–69.

21. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. Минск, 2000. 221 с.

22. Шелестюк П.И., Данилочкин А.С., Шамолин Г.И. и др. Лечение меланомой кожи // Клиника и лечение меланомой кожи: Тез. Всесоюз. симп. Л., 1990. С. 80.

23. Balch C. Cutaneous melanoma. St. Louis Missouri, 1998. 596 p.

24. Balch C. Prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy // Cancer. (Philad.). 1982. Vol. 49. P. 1079–1084.

25. Buzaid A., Ross M., Balch C. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system // J. Clin. Oncol. 1997. № 15. P. 1039–1051.

26. Buzaid A.C., Balch C.M. Prognostic Factors and the New American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma // Thirty-Eighth Annual Meeting May 18–21. Orlando, 2002. P. 421–427.

27. Heller R. Detection of submicroscopic lymph node metastases in patients with melanoma // Arch. Surg. 1991. Vol. 126. P. 1455–1460.

28. Leong S.P., Steinmetz I., Habib A. et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma // Arch. Surg. 1997. Vol. 132. P. 666–673.

29. Margolin K.A., Sondak V.K. Melanoma and other skin cancers // Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. California, 2002. P. 471–509.

30. Melanoma research // Abstracts of the 5-th International Conference on Melanoma. Venice, 2001. Vol. 11, № 1. P. 2255.

31. Morton D. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch. Surg. 1992. Vol. 127. P. 392–399.

32. Pitt T. T.E. Aspects of surgical treatment for malignant melanoma: the place of biopsy and wide excision // Aust. B.Z.J. Surg. 1977. Vol. 47, № 6. P. 757–766.

33. Seebacher C., Kostler E. Hat die Operation in Infiltrationsanästhesie einen Einfluss auf die Prognose der malignen Melanome // Wiss. Beitr. M. Luther. Univ. Halle. Wittenberg. 1986. № 92. S. 46–49.

34. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.S. et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities // Cancer. (Philad.). 1982. Vol. 49. P. 2420–2430.

35. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.S. et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs // N. Engl. J. Med. 1977. Vol. 297. P. 627–634.

36. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.S. et al. Stage I melanoma of the limbs: Immediate versus delayed node dissection // Tumori. 1980. Vol. 66. P. 373–379.

37. Veronesi U., Cascinelli N. Narrow excision (1sm): A safe procedure for thin cutaneous melanoma // Arch. Surg. 1991. Vol. 126. P. 438.

Поступила 6.02.06