

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.5-006.81-089:616.428-089.87

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

ПРЕВЕНТИВНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ТУЛОВИЩА И КОНЕЧНОСТЕЙ

ГЛПУ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»
(главврач — чл.-кор. РАМН проф. А.В. Важенин); кафедра онкологии (зав. — проф. С.В. Яйцев)
ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава»

Ключевые слова: меланома кожи, превентивная лимфаденэктомия.

Введение. Одним из основных прогностических факторов при меланоме кожи является наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, что вдвое снижает выживаемость [6]. Вместе с тем, до настоящего времени не решены вопросы, касающиеся необходимости выполнения превентивных лимфаденэктомий при лечении меланомы кожи.

Многие авторы традиционно придерживаются тактики выполнения профилактической лимфаденэктомии одновременно с широким иссечением первичной опухоли или сразу после гистологического подтверждения диагноза [1, 2]. Между тем, при проведении рандомизированного исследования (международная группа ВОЗ по диагностике и лечению меланомы) не отмечено статистически значимых различий в выживаемости пациентов, которым одновременно с широким иссечением первичной меланомы была выполнена одномоментная профилактическая лимфаденэктомия по сравнению с пациентами, которым выполнено только широкое иссечение опухоли [9]. В связи с этим некоторые авторы в настоящее время не проводят профилактическую лимфаденэктомию и ограничиваются адъювантной терапией или динамическим наблюдением за больными и выполнением лечебной лимфаденэктомии при появлении признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Часть из этих авторов считают, что профилактическая лимфаденэктомия даже ухудшает результаты лечения, устраняя естественный защитный барьер

и провоцируя развитие отдаленных метастазов, прежде всего лимфогенных [4].

Многие зарубежные авторы придерживаются методики биопсии «сторожевого» лимфатического узла, предложенной в 1992 г. D.Morton [8]. Однако в настоящее время не изучены возможные негативные влияния биопсии лимфатического узла на результаты лечения, а также возможность ложноотрицательных результатов биопсии, описанные в литературе. В связи с этим методика в настоящее время не может быть предложена для широкого применения [7].

Таким образом, вопросы тактики в отношении регионарных лимфатических узлов у пациентов с первичной меланомой кожи остаются дискуссионными. В литературе мы не встретили сообщений о возможном влиянии сроков проведения профилактической лимфаденэктомии на результаты лечения. Все сказанное выше явилось основанием для проведения данного исследования, целью которого явилась оптимизация лечебной тактики при первичной меланоме кожи туловища и конечностей в отношении регионарных лимфатических узлов.

Материал и методы. В исследование включены 90 больных меланомой кожи туловища или конечностей со стадиями T2–T4N0M0, которым проводилось лечение на базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера в период с 01.01.1990 г. по 31.12.2004 г. В исследуемых группах были пациенты в возрасте от 14 до 70 лет, средний возраст составил 51,7 года. Исследуемые группы были представлены следующим образом:

- основная группа состояла из 24 пациентов, которым проводилась ПЛАЭ (превентивная лимфаденэктомия) в различные сроки после иссечения первичной меланомы кожи;
- группа контроля, в которую вошли 66 пациентов, которым не проводилась ПЛАЭ.

Критериями включения больных в группы являлись принципиальные отличия в тактике хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов (по факту и срокам проведения профилактической лимфаденэктомии). Вид профилактической лимфаденэктомии (подмышечная, бедренно-паховая) определялся локализацией первичной опухоли. Методика выполнения лимфаденэктомий в основной группе и группе сравнения принципиально не отличалась.

Группы были однородными по основным прогностическим признакам — уровню инвазии по Clark, толщине опухоли по Breslow, степени изъязвления, локализации первичной опухоли (основные прогностические факторы по данным Американского объединенного комитета по раку — AJCC, 2002 г.).

Профилактическую лимфаденэктомию больным в основной группе выполняли в различные сроки, из них 14 пациентам — в сроки менее 4 нед после иссечения первичной опухоли, 10 — в сроки более 4 нед. По этому фактору основная группа была разделена на две подгруппы.

Нами проводилась оценка различий общей и безрецидивной выживаемости между основной группой и группой контроля, а также между группой сравнения и группой контроля. Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 5460 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ пакетов Office XP — Microsoft Access и Microsoft Excel, а также Statistica 6.0 компании StatSoft. Сравнение общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах проводили с использованием метода Каплана—Мейера [3, 5]. О достоверности различий выживаемости в группах судили по тестам Гехана—Вилкоксона, Пето—Вилкоксона, Кокса—Ментела, F-критерию Кокса, а также логарифмическому ранговому критерию. Сравнение проводили в сопоставимых группах, при этом для преодоления проблемы множественных сравнений была применена поправка Бонферрони, понижающая уровень значимости полученных различий в исследуемых группах. Таким образом, различия при сравнении групп считали значимыми при $p < 0,025$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного анализа выяснилось, что медиана общей выживаемости при лечении меланомы кожи без использования ПЛАЭ составила 2668 дней, при использовании ПЛАЭ в сроки менее 4 нед после иссечения первичной опухоли медиана общей выживаемости составила 1754 дня. Однако все используемые тесты свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий общей выживаемости между этими группами пациентов (рис. 1, а).

В группе пациентов, которым проводилась ПЛАЭ в сроки более 4 нед после иссечения первичной опухоли, медиана общей выживаемости, а также 25-й процентиль не достигнуты (при сроке наблюдения 5460 дней). Общая выживаемость этих больных достоверно выше, чем в группе пациентов, которым не проводилась ПЛАЭ (рис. 1, б).

Медиана безрецидивной выживаемости при лечении меланомы кожи без использования ПЛАЭ составила 903 дня, при использовании ПЛАЭ в сроки менее 4 нед после иссечения первичной опухоли медиана безрецидивной выживаемости составила 1494 дня. Однако все используемые тесты свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий безрецидивной выживаемости между этими группами пациентов (рис. 2, а).

В группе пациентов, которым проводилась ПЛАЭ в сроки более 4 нед после иссечения первичной опухоли, медиана безрецидивной выживаемости, а также 25-й процентиль не достигнуты (при сроке наблюдения 5460 дней). Безрецидивная выживаемость этих больных достоверно выше,

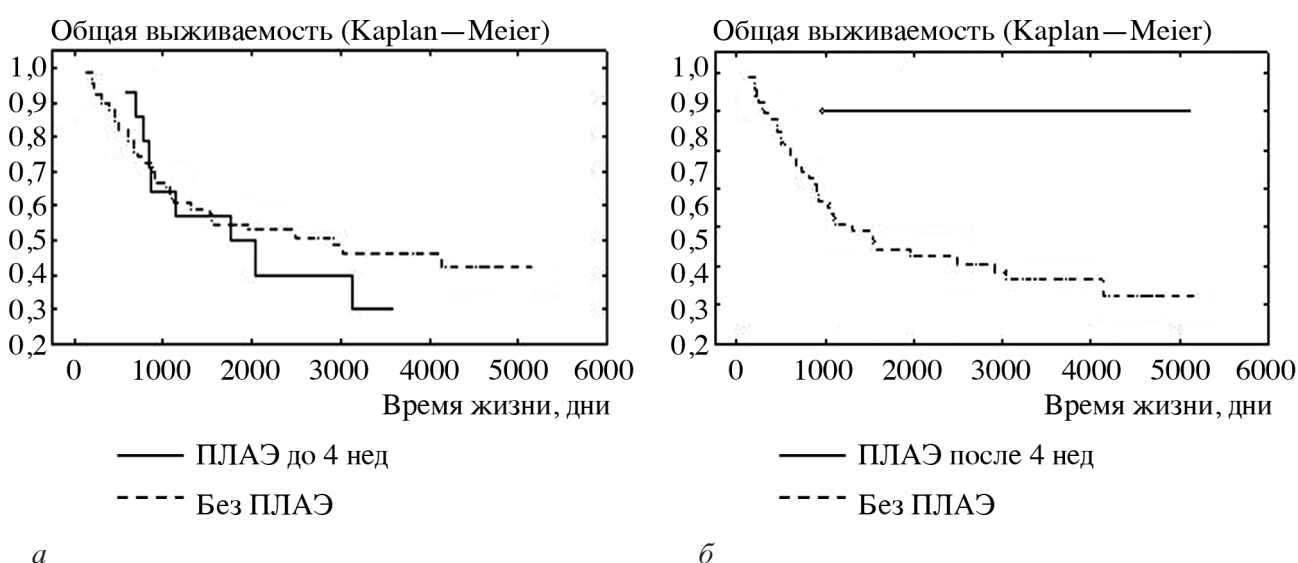


Рис. 1. Общая выживаемость больных при проведении ПЛАЭ до 4 нед и без проведения ПЛАЭ (а) и в срок более 4 нед после иссечения первичной меланомы кожи и без проведения ПЛАЭ (б).

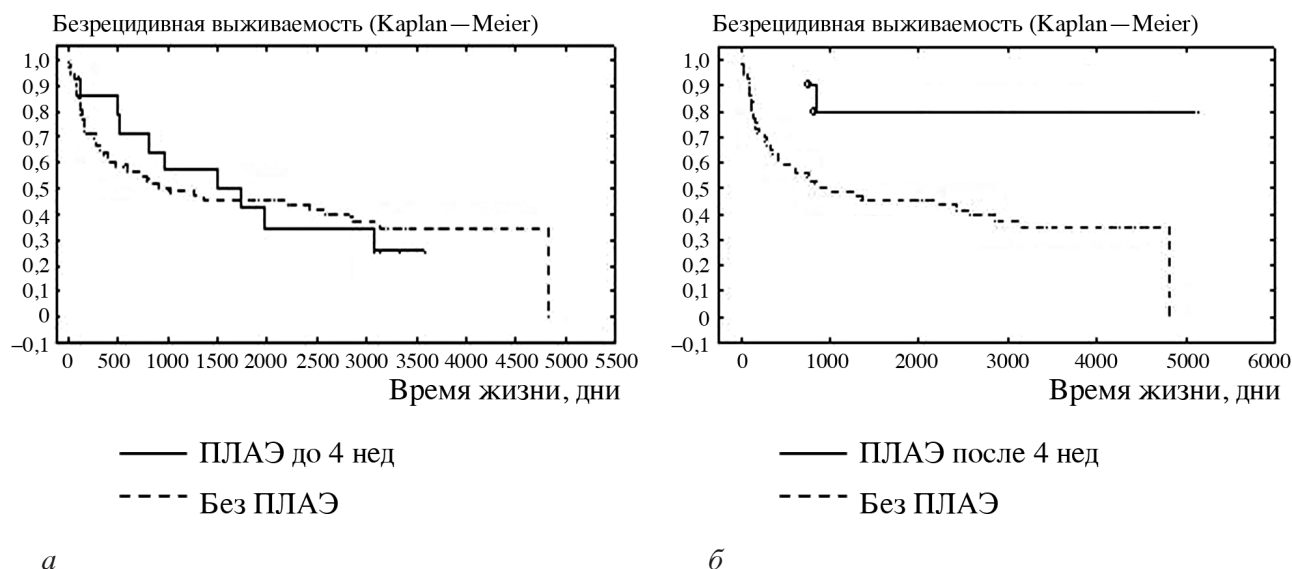


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных при проведении ПЛАЭ после иссечения первичной меланомы кожи и без проведения ПЛАЭ.

а — в срок менее 4 нед; б — в срок более 4 нед.

чем в группе пациентов, которым не проводилась ПЛАЭ (рис. 2, б).

Для определения показаний к проведению профилактической лимфаденэктомии нами была построена математическая модель, прогнозирующая вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Из этой модели мы сделали вывод о целесообразности проведения отсроченной профилактической регионарной лимфаденэктомии при наличии гистологических признаков изъязвления первичной опухоли.

При проведении профилактической лимфаденэктомии у больных меланомой кожи в срок более 4 нед после иссечения первичной опухоли имеется потенциальная опасность прогрессирования процесса (регионарного или отдаленного метастазирования) до того, как операция будет выполнена. Наименьшая опасность такого прогрессирования отмечается в сроки от 1 до 2 мес после широкого иссечения первичной меланомы. В этот период времени регионарное метастазирование отмечалось у 19,2% пациентов (этим больным показана лечебная лимфаденэктомия), появление отдаленных метастазов не отмечалось. Поэтому оптимальными сроками для проведения профилактических лимфаденэктомий следует считать период от 1 до 2 мес после иссечения первичной меланомы кожи.

Таким образом, при лечении больных меланомой кожи туловища или конечностей T2–T4N0M0 нецелесообразно применение ПЛАЭ, проводимой одновременно с иссечением первичной опухоли или в сроки менее 4 нед после иссечения, так как эти методики не улучшают результаты лечения. Для улучшения результатов лечения больных мелано-

мой кожи туловища или конечностей со стадиями T2–T4N0M0 необходимо проводить отсроченную регионарную ПЛАЭ в сроки от 1 до 2 мес после широкого иссечения первичной опухоли. До проведения ПЛАЭ пациенты нуждаются в наблюдении, при появлении в этот срок увеличенных регионарных лимфатических узлов им показано проведение лечебной лимфаденэктомии. При определении показаний к проведению отсроченной ПЛАЭ необходимо учитывать степень изъязвления первичной опухоли (чем больше изъязвление опухоли, тем больше вероятность появления регионарных метастазов).

Выводы. 1. Проведение профилактической лимфаденэктомии в сроки до 4 нед после иссечения первичной меланомы кожи туловища или конечностей у пациентов со стадиями T2–T4N0M0 не оказывает статистически значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами, которым проводилось только широкое иссечение опухоли.

2. Проведение отсроченной профилактической лимфаденэктомии в сроки более 4 нед после иссечения первичной опухоли у больных меланомой кожи туловища или конечностей T2–T4N0M0 достоверно увеличивает общую выживаемость и безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами, которым проводилось только широкое иссечение опухоли.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланом // *Практ. онкология: Меланома*.—2001.—№ 4 (8).—С. 30–36.
2. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Журавлев К.В. О показаниях к профилактической регионарной лимфаденэктомии при мела-

- номах кожи I стадии // Клиника и лечение меланом кожи: тез. Всес. симпозиум. — Л., 1990. — С. 13–14.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
4. Дробнер Г.И., Коваленко А.В., Разуваев В.А. и др. Опыт лечения меланом кожи // Клиника и лечение меланом кожи: тез. Всес. симпозиум. — Л., 1990. — С. 24–25.
5. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». — М.: Медиа-Сфера, 2002. — 312 с.
6. Balch C., Buzaid A., Soong S. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19, № 16. — P. 3635–3648.
7. Margolin K.A., Sondak V.K. Melanoma and other skin cancers // Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. — California: PRR, Melville, NY, 2002. — P. 471–509.
8. Morton D. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch. Surg. — 1992. — Vol. 127. — P. 392–399.
9. 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.

Поступила в редакцию 15.09.2010 г.

I.R.Akhmetov, A.V.Vazhenin, S.V.Yajtsev, A.V.Privalov

PREVENTIVE LYMPHADENECTOMY IN COMPLEX TREATMENT OF MELANOMA OF THE SKIN, TRUNK AND EXTREMITIES

Results of treatment of 90 patients with primary melanoma of the skin, trunk and extremities with stages T2–T4N0M0 were analyzed. Different strategies were used in relation to regional lymph nodes. It was found that prophylactic lymphadenectomy in terms of more than 4 weeks after excision of primary cutaneous melanoma reliably prolongs total and recurrence-free survival as compared with the method without fulfilling prophylactic lymphadenectomy. Prophylactic lymphadenectomy fulfilled in terms less than 4 weeks fails to have statistically significant influence on the results of treatment.