

УДК 616-089.844:612.7-006.04

ПРИНЦИП «ДОМИНАНТЫ» В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

© 2011 г. Ю.В. Пржедецкий, Е.М. Франциянц, В.В. Позднякова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnioi@list.ru

Rostov Research Oncological Institute,
14 th Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru

Основная идея работы состоит в постепенном наращивании степени ишемии в ткани опухоли с последующим исходом в некроз. Изучены гуморальные факторы, которые причастны к взаимоотношениям первичного очага и метастазов. Образование ангиостатина из плазминогена является патологическим метаболическим путем, который имеет компенсаторные свойства сдерживать рост потенциальных метастазов за счет ингибирования ангиогенеза. Нарастающая ишемия опухолевого очага и перифокальной зоны приводит к нормализации метаболического процесса в виде плавного и постепенного убывания уровня ангиостатина, что позволяет элиминировать опухоль из организма, не возбуждая рост потенциальных метастазов.

Ключевые слова: меланома, хирургическое лечение, ишемия, гуморальные факторы.

The main idea of the method lies in gradual increasing of ischemia degree in tumour tissue with subsequent transition to necrosis. Humoral factors concerned with interrelations of the primary focus and metastases have been studied. Formation of angiostatin from plasminogen by the tumour is a pathologic metabolic way having compensatory properties to restrain the growth of potential metastases due to inhibition of angiogenesis. Increasing ischemia of tumour focus and perifocal zone results in normalization of metabolic process in the form of smooth and gradual decrease of angiostatin level, thus allowing to eliminate the tumour from organism not provoking the growth of potential metastases.

Keywords: melanoma, surgical treatment, ischemia, humoral factors.

С 60 по 80-е гг. XX в. ежегодный темп роста заболеваемости меланомой кожи в европейских странах составил 3–7 % [1]. В последнее десятилетие в европейском регионе отмечено увеличение заболеваемости меланомой кожи в 2 раза [2].

В России «грубый» показатель заболеваемости в 2006 г. составил 5,17 на 100 000 населения, а в 1996 г. – 3,66. В настоящее время среднегодовой прирост оценивается в 3,65 %, а общий прирост за 10 лет – в 43,18. По среднегодовому приросту заболеваемости меланома в настоящее время занимает третье место, уступая лишь раку щитовидной железы и почки [3].

Средний возраст больных меланомой кожи в России составляет 58,1 лет [4]. Данный показатель обуславливает максимальную потерю не дожитых лет от меланомы кожи среди всех солидных опухолей [5].

Высокие темпы роста заболеваемости, не менее внушительные показатели смертности, трудоспособный возраст подавляющего большинства больных придает проблеме лечения меланомы кожи особое социальное значение.

Меланома обладает способностью к раннему метастазированию, а также выраженной резистентностью к лучевой и химиотерапии, что делает хирургический метод лечения практически безальтернативным.

Традиционные лечебные подходы не позволяют достичь приемлемых результатов лечения и не могут удовлетворить клиницистов. Поэтому поиск высокоэффективных оригинальных хирургических подходов в лечении меланомы кожи можно считать актуальным и злободневным.

Хирургическое удаление первичного очага меланомы кожи зачастую провоцирует раннюю прогрессию заболевания в виде быстрого последующего роста транзитных, региональных или отдаленных метастазов. Это связано с одномоментным исчезновением доминирующего влияния первичной опухоли. Механизмы «общения» первичной опухоли с метастазами до сих пор не раскрыты. При меланоме известно, что материнская опухоль продуцирует на периферии ангиостатин, который образуется из плазминогена и сдерживает рост метастазов. После удаления первичного очага, как правило, сигнал в виде тормозящих факторов исчезает, что является толчком к началу роста скрытых (латентных) метастазов. Авторы предположили, что если этот «ангиостатиновый» сигнал от материнской опухоли не исчезнет одномоментно, как это происходит при удалении первичного очага, а будет постепенно снижаться со временем, роста метастазов не будет вообще либо увеличится безметаста-

тический период. Основная идея работы состоит в постепенном наращивании степени ишемии в ткани опухоли с последующим исходом в некроз. Данный механизм позволит плавно устранить доминирующее (сдерживающее) влияние опухоли на потенциально существующие транзитные, региональные и отдаленные метастазы [6, 7].

Материал и методы

Оперировано 18 больных меланомой кожи I–III стадии, из них 11 мужчин, 7 женщин. По локализации опухоли распределились следующим образом: поясничная область – 6, лопаточная область – 4, плечо – 3, бедро – 2, брюшная стенка – 3. Вокруг меланомы кожи в общепринятых границах формировали лепестковый кожно-фасциальный лоскут с дермальной питающей ножкой. Так как основным способом метастазирования ранних меланом является лимфогенный, питающую кожную ножку формировали на стороне, противоположной основному направлению регионального метастазирования. Под лоскутом размещали стерильную полиэтиленовую пленку для предотвращения контактного метастазирования, затем лоскут ортотопически вшивали узловыми швами. Затем в течение 14 сут путем неоднократного дозированного рассечения питающей ножки индуцировали постепенно нарастающую ишемию лоскута с исходом в некроз. Через 2 недели осуществляли удаление некротизированного лоскута и закрытие дефекта одним из существующих способов пластики.

Были изучены гуморальные факторы, которые причастны к взаимоотношениям первичного очага и метастазов, а также в каждом конкретном случае учитывали метаболические особенности линии резекции с целью дальнейшей профилактики расположения разреза в пределах опухолевого поля – состояние фибринолитической системы в крови и ткани в динамике от момента формирования ишемизированного лоскута до его удаления. Оказалось, что уровень плазминогена, из которого образуется ангиостатин, постепенно повышался, т.е. происходило переключение образования ангиостатина из плазминогена на путь образования плазмина из плазминогена, т.е. на физиологичный путь функционирования фибринолитической системы. Таким образом, удастся имитировать спонтанную регрессию первичной опухоли и предотвратить возбуждение роста потенциальных метастатических очагов.

Результаты

Из 18 последовательных больных 17 чел. живут более 24 мес. В двух наблюдениях зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде регионарного метастазирования. Эти больные подверглись лечебной регионарной лимфодиссекции. Растянутая во времени, постепенная элиминация «материнской» опухоли создает предпосылки для сохранения метастатических очагов в латентном состоянии и, вероятно, стимулирования их спонтанной регрессии.

Вышеуказанный способ лег в основу заявки на изобретение, получен патент РФ [8].

До недавнего времени феномен сдерживания роста метастазов меланомы первичной опухолью оставался неразрешимой загадкой. Экспериментально и клинически было доказано, что воздействия, приводящие к регрессу первичного очага, стимулировали рост метастатических опухолей. Изучая эти факты, Фолкман пришел к выводу, согласно которому первичные опухоли индуцируют секрецию антиангиогенных факторов, которые подавляют васкуляризацию вторичных опухолей и таким образом сдерживают их развитие и рост. Позже белковый фактор – ангиостатин был выделен, а затем и получен О. Рейли путем ограниченного протеолиза плазминогена. Позднее было показано, что индукция образования ангиостатина в карциномах мочевого пузыря и простаты зависела от уровня активатора плазминогена урокиназного типа, тогда как при меланоме кожи – от уровня тканевого активатора плазминогена [9]. И, главное, что при этом ингибировался процесс образования плазмина из плазминогена – мощного индуктора ангиогенеза.

Нами был изучен уровень плазмина и плазминогена в ткани меланомы кожи при первичном ее удалении и после ишемизации лоскута. Также была исследована ткань перифокальной зоны меланомы (2 см от видимого края опухоли). В качестве контроля использовали кожу, полученную при пластических операциях пациентов без онкопатологии, и кровь здоровых доноров.

Установлено, что активность плазмина в ткани меланомы, удаленной без каких-либо воздействий, была в 2,4 раза ниже, чем активность плазминогена. Величина коэффициента ПГ/П была в 2,5 раза выше показателя в здоровой коже. В перифокальной зоне, напротив, активность плазмина превосходила активность плазминогена: коэффициент ПГ/П был в 1,6 раза ниже нормативных значений.

Очевидно, что в период роста ткань опухоли активно индуцирует образование ангиостатина из плазминогена, но не плазмина, о чем свидетельствует резкое возрастание коэффициента соотношения ПГ/П. Выброс в кровяное русло ангиостатина в этот период сдерживает рост метастазов меланомы кожи. Собственная же кровеносная сеть строится за счет перифокальной зоны неоплазмы, в которой, напротив, коэффициент соотношения ПГ/П снижен, а количество плазмина превышает его уровень в ткани опухоли.

Ишемизация лоскута приводит к выраженным перестройкам в тканевой фибринолитической системе плазминоген–плазмин. Так, уровень плазминогена в ткани меланомы снижается относительно показателя в ткани без воздействия практически в 2 раза, а уровень плазмина – в 1,7. В перифокальной зоне опухоли после ишемизации лоскута в 1,9 раза снижается активность плазмина. При этом величина коэффициентов соотношения плазминоген/плазмин и в ткани опухоли, и в ее перифокальной зоне практически не отличается от нормативного показателя (табл. 1).

Однако следует обратить внимание, что несмотря на положительную динамику коэффициента ПГ/П, абсолютные значения активности плазминогена и плазмина остаются достаточно высокими, что, на наш взгляд, требует дополнительного воздействия в виде удлинения времени ишемизации.

Таблица 1

Показатели активности тканевой фибринолитической системы меланомы и ее перифокальной зоны в условиях ишемизации

Показатель	Ткань				
	меланомы без воздействия	перифокальной зоны меланомы без воздействия	меланомы после ишемизации лоскута	перифокальной зоны меланомы после ишемизации лоскута	здоровой кожи
Плазминоген, мкМ/г ткани	14,5±1,6 ¹	7,4±0,6 ¹	7,4±0,7 ¹	7,2±0,5 ¹	2,75±0,5
Плазмин, мкМ/г ткани	6,0±0,8 ¹	12,6±1,4 ¹	8,1±0,9 ^{1,2}	6,8±0,4 ^{1,2}	2,9±0,6
Коэффициент ПГ/П	2,4±0,3 ¹	0,6±0,04 ¹	0,9±0,15 ²	1,1±0,1 ²	0,95±0,06

Примечание. Достоверно по отношению к показателю: ¹ – в здоровой коже; ² – без воздействия.

Было изучено состояние системы плазминоген–плазмин в крови больных в динамике процесса ишемизации лоскута (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей активности фибринолитической системы крови больных меланомой кожи в условиях ишемизации лоскута

Показатель	До ишемизации	Середина срока ишемизации	Перед удалением лоскута	Здоровые доноры
Плазминоген, мкМ/г ткани	1,9±0,1 ¹	2,1±0,07 ^{1,2}	3,3±0,4 ^{1,2}	4,6±0,5
Плазмин, мкМ/г ткани	1,3±0,06 ¹	1,0±0,08 ¹	0,7±0,05 ^{1,2}	0,48±0,2
Коэффициент ПГ/П	1,5±0,2 ¹	2,0±0,1 ^{1,2}	4,7±0,4 ^{1,2}	9,6±0,8

Примечание Достоверно по отношению к показателю: ¹ – в здоровой коже; ² – предыдущего срока исследования.

Установлено, что до начала предлагаемого лечения в крови больных меланомой кожи имел место диссонанс компонентов фибринолитической системы, что выражалось в снижении уровня плазминогена в 2,4 раза относительно показателя у здоровых лиц и повышении активности плазмينا в 2,7 раза. В этой связи коэффициент соотношения ПГ/П был снижен в 6,4 раза (табл. 2). В динамике ишемизации лоскута отмечена положительная динамика исследуемых показателей, направленная на нормализацию соотношения в системе плазминоген–плазмин. Однако к моменту удаления ишемизированного лоскута величина коэффициента ПГ/П оставалась в 2 раза ниже нормативных показателей.

Полученные результаты указывают на выраженное влияние предлагаемого способа ишемизации лоскута при лечении меланомы кожи на компоненты фибринолитической системы, что может быть косвенным свидетельством патогномичности такого воздействия. Управляемая ишемия позволяет плавно устранять доминирующее влияние опухоли на потенциально существующие транзитные, региональные и отдаленные метастазы. Вместе с тем способ требует дальнейшего развития, путь которого мы видим в удлинении сроков ишемизации опухоли.

Выводы

1. Хирургический способ лечения меланомы кожи с использованием пролонгированной ишемизации тканей является эффективным, легко воспроизводимым и малозатратным.

2. Образование опухоли ангиостатина из плазминогена является патологическим метаболическим путем, который тем не менее имеет положительные (компенсаторные) свойства сдерживать рост потенциальных метастазов за счет ингибирования ангиогенеза. Нарастающая ишемия опухолевого очага и перифокальной зоны приводит к нормализации метаболического процесса в виде плавного и постепенного убывания уровня ангиостатина, что позволяет элиминировать опухоль из организма, не возбуждая рост потенциальных метастазов.

Литература

1. Armstrong B.K., Krickler A. Cutaneous melanoma // Cancer Surv. 1994. Vol. 19–20. P. 21940.
2. Aviles J.A., Lazaro P., Lecona M. Epidemiology and survival of cutaneous melanoma in Spain: report of 552 cases (1994–2003) // Rev. Clin. Esp. 2006. Vol. 206, № 7. P. 319–325.
3. Чиссов В.И., Старинский, В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году. М., 2008. 248 с.
4. Чиссов В.И., Старинский, В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2009. 241 с.
5. Whitaker D.K., Sinclair W. Melanoma Advisory Board. Guideline on the management of melanoma // S. Air. Med. J. 2004. Vol. 94, № 8, Pt 3. P. 699–707.
6. Пржедецкий Ю.В., Франциянц Е.М., Позднякова В.В. Управляемая ишемия кожно-фасциального лоскута в хирургическом лечении меланомы кожи // Материалы VII съезда онкологов России. М., 2009. Т. 2. С. 188.
7. Франциянц Е.М., Пржедецкий Ю.В., Позднякова В.В. Управляемая ишемия как способ хирургического лечения меланомы кожи // VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Душанбе, 2010. С. 223.
8. Патент № 2393782 РФ. Способ хирургического лечения меланомы кожи // Б.И. 2010. № 19.
9. Достижения и перспективы онкологии / С.М. Киселев [и др.]. Гомель, 2003. 272 с.