

Л.В. Демидов¹, Е.В. Мартынова², Ф.К. Периханян¹

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ГРАНИЦ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ ТУЛОВИЩА И КОНЕЧНОСТЕЙ

1 — ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; НИИ клинической онкологии, Москва; 2 — Областной онкологический диспансер, Самара

SUMMARY

A retrospective analysis of surgical treatment outcomes was performed in 352 patients with local stages of melanoma of the trunk and extremities to compare narrow excision with a 1.5-2.5 margin and standard wide excision with a margin of 3 cm or more. Narrow excision was found safe and not to increase local recurrence or to decrease overall and disease-free survival rates. Recommendations are made as to safe selection of margins for excision of stage IB, IIA, IIB primary melanoma of the trunk and extremities.

Key words: *local stage melanoma, safe excision margin.*

Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 352 больных меланомой кожи туловища и конечностей локальных стадий, проведено сравнение эффективности экономного иссечения с отступом на 1,5–2,5 см и стандартного широкого иссечения с отступом на 3 см и более. Продemonстрировано, что экономное иссечение первичного очага опухоли является безопасным: оно не увеличивает частоты возникновения местных рецидивов и не ведет к снижению общей и безрецидивной выживаемости. Для клинического применения даны рекомендации подбора безопасных границ иссечения первичной меланомы кожи туловища и конечностей IB, IIA, IIB стадий.

Ключевые слова: *меланома локальных стадий, безопасные границы иссечения.*

Исторически меланома кожи (МК) зарекомендовала себя как болезнь с непредсказуемым и бурным течением. Исследования последних лет опровергли эту догму. Так, например оказалось, что больные с локальной МК имеют шансы стойкого излечения в широком диапазоне от 40 до 90%. Прогноз заболевания при этом зависит прежде всего от клинико-морфологических характеристик опухоли, микростадии процесса, а также от адекватного лечения [W. Clark, 1969; A. Breslow, 1970; C. Balch, 2000].

Долгие годы считалось, что радикальной может быть лишь операция широкого иссечения (ШИ) с захватом неизмененной на вид кожи на 3–5 см от видимого края опухоли. Основным аргументом сторонников ШИ было априорное убеждение в том, что широкие границы резекции снижают вероятность местных рецидивов. При этом

полагали, что основной причиной их образования являются микроотсевы, своевременно не удаленные вместе с первичной опухолью и ставшие в дальнейшем дополнительными источниками метастазирования [1].

За последние 20 лет в хирургической онкологии наметилась четкая тенденция на уменьшение объемов удаляемых тканей при некоторых опухолях. Появился термин «консервативная хирургия», который подразумевает выполнение щадящего хирургического вмешательства. Предполагается, что такое вмешательство не приводит больного к инвалидизации и вместе с тем соответствует всем принципам радикальности в онкологии.

Применяемое сегодня рутинно ШИ первичного очага МК стало постепенно вытесняться экономными операциями [6; 7]. Внедрению таких подходов способствовали два главных обстоятельства. Во-первых, были изучены биологические свойства МК и определены основные факторы прогноза этого заболевания. Стало очевидным, что местное рецидивирование нехарактерно для МК, и основную проблему в лечении составляют регионарные и отдаленные метастазы [3]. Во-вторых, на основе установленных данных были проведены широкомасштабные клинические исследования, позволившие убедиться в приемлемости внедрения методов консервативной хирургии при наличии адекватных показаний [2].

Бесспорно, что разумное внедрение щадящих методов лечения может способствовать не только снижению травматизма лечения, но и приводить к экономии бюджетных средств за счет сокращения койко-дня и других показателей интенсивности лечения.

Настоящая работа выполнялась в двух учреждениях Российской Федерации — РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и в областном онкологическом диспансере г. Самары. Онкологический Центр на протяжении трех десятилетий осуществляет сотрудничество с Меланомной Группой ВОЗ, которое было начато и успешно развивалось под непосредственным руководством академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова. В частности, РОНЦ принимал участие в крупном международном исследовании по сравнению эффективности экономного иссечения (ЭИ) с ШИ у больных с МК IA и IB стадиями локального процесса.

Это исследование проводилось в период с 1980 по 1985 г. Было показано, что ЭИ является безопасной операцией при поверхностной форме МК [U. Veronesi, 1988]. Впоследствии это послужило поводом к постепенному вытеснению в РОНЦ операции ШИ более экономным при IIA и даже IIB стадиях. Самарский ООД, напротив, в своей лечебной деятельности остается верным старым традициям. Операция широкого иссечения МК не имеет альтернативы и выполняется во всех случаях рутинно до настоящего времени.

Материалы и методы

Основным источником информации этой ретроспективной работы стали протоколы патогистологического исследования удаленных препаратов, где всегда указыва-

лось расстояние от краев опухоли до краев кожного лоскута по четырем направлениям. Эти размеры отличались от реальных в меньшую сторону в силу особенностей кожи сокращаться после иссечения.

Для того чтобы установить, насколько сильно происходит сокращение кожи в норме, 50 больным было выполнено дополнительное проспективное исследование. До операции и после нее производилась серия замеров кожного лоскута. Было установлено, что, независимо от пола больного и локализации опухоли, удаленный кожный лоскут всегда имел краевую усадку в пределах 1 см, если выполнялось ШИ с отступом на 3 см [4; 5]. Таким образом, реальная экспозиция объема иссеченной кожи вокруг опухоли устанавливалась нами путем прибавления 1 см к измерениям, существовавшим в патогистологическом описании препарата.

Материалом для исследования послужили данные историй болезни 352 больных, 74% из которых (262 больных) были оперированы в хирургическом отделении общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и 26% (90 больных) — в хирургическом отделении № 2 Самарского ООД.

Из таблицы видно, что все основные прогностические показатели, такие, как пол и возраст больных, локализация опухоли и ее стадия, в обеих группах были сходными и существенно не отличались ($p > 0,5$).

Группы были также полностью сопоставимы по основному прогностическому признаку — толщине опухоли: в группе ЭИ она составляла 3,35 мм, а в группе ШИ — 3,04 мм ($p > 0,5$).

Для подтверждения состоятельности концепции безопасности ЭИ для первичной МК был проведен ретроспективный анализ историй болезни и были поставлены следующие задачи:

1. Изучить показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных первичной МК IB, IIA, IIB стадий после стандартного ШИ и щадящего ЭИ.

2. Изучить частоту местного рецидива у больных с IB, IIA, IIB стадиями в зависимости от объема иссечения первичного очага опухоли.

3. Определить влияние объема операции на биологические свойства первичной МК для данных стадий, изучив характер прогрессирования болезни за 5 лет наблюдения с момента оперативного лечения.

Таблица 1

Общая характеристика 352 больных меланомой кожи туловища и конечностей по основным факторам прогноза

Факторы прогноза	Число больных, (%)		
	Экономное Иссечение	Широкое Иссечение	Всего
	244 (69)	108 (31)	352(100)
Пол			
М	105 (43)	50 (46)	155
Ж	139 (56)	58 (54)	197
Локализация			
туловище	114 (47)	47 (44)	161
верхние конечности	40 (16)	23 (21)	63
нижние конечности	90 (37)	38 (35)	128
Возраст			
21–40	71 (29)	32 (30)	103
41–50	97 (37)	40 (37)	130
51–65	83 (34)	36 (33)	119
Толщина, мм, по Бреслоу:			
0,01–1,50	50 (20)	28 (26)	78
0,51–4,00	102 (42)	52 (48)	154
4,01 и более	92 (38)	28 (26)	120
Стадия по AJCC			
IB	50 (20)	28 (26)	78
IIA	102 (42)	52 (48)	154
IIB	92 (38)	28 (26)	120
Уровень инвазии по Кларку:			
I	0	0	0
II	18 (8)	8 (7)	26
III	129 (53)	49 (46)	178
IV	79 (32)	38 (35)	117
V	18 (7)	13 (12)	31

Под рецидивом болезни понималась вся совокупность ее возвратов, а именно: в виде местного рецидива, а также регионарных лимфогенных и отдаленных гематогенных метастазов.

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с помощью стандартного статистического пакета Excel 7.0 и пакета Ministat. Для определения достоверности полученных результатов основные цифровые данные были подвергнуты обработке по критериям Стьюдента и χ^2 . Достоверным считали различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$), при уровне достоверности результатов $\alpha = 0,05$, принятом в медицине.

Результаты и обсуждение

На первом этапе, при оценке пятилетней общей выживаемости 352 больных, не было выявлено абсолютно никаких различий между 244 больными после ЭИ и 108 больными после ШИ: данные показатели составили 73,8 и 74,1% ($p > 0,5$). Пятилетняя выживаемость была больше 70%, так как $2/3$ больных имели относительно благоприятные IB и IIA стадии. Это еще раз подтверждает возможность хорошего прогноза у больных с локальной МК после чисто хирургического лечения. Аналогичный результат был получен при оценке безрецидивной выживаемости, которая за 5 лет наблюдения после ШИ была 63,9%, а после ЭИ — 61,9% ($p > 0,5$) соответственно.

Затем был проанализирован характер первого рецидива болезни у всех больных в зависимости от объема иссечения. Таких больных было 128 (36%). Оказалось, что для МК локальных стадий чаще всего первым рецидивом болезни являлись метастазы в регионарные лимфоузлы. Они наблюдались у 14,8% больных. Отдаленные метастазы как первый признак прогрессирования встречались почти в 2 раза реже — у 8,8% больных, а местный рецидив в 5 раз реже — у 3,1% больных.

При анализе всех рецидивов болезни в течение 5 лет после операции было отмечено, что МК туловища и конечностей не является опухолью, склонной к местному рецидиву. Среди больных с прогрессированием заболевания он встречался с частотой в 6%, тогда как метастазы в регионарные лимфоузлы и внутренние органы были отмечены у 21 и 23% больных соответственно. Принципиально важно то, что все виды рецидивов болезни распределялись в обеих группах совершенно одинаково, независимо от объема удаленной первичной опухоли.

Последующее изучение результатов лечения отдельно для больных МК IB, IIA и IIB стадий позволило определить отличия в биологических свойствах опухолей различной толщины.

Так, для «зрелой» поверхностной МК IB стадии характерен благоприятный прогноз и низкий потенциал рецидивирования и метастазирования. Всего больных с этой стадией в исследовании было 78. Из них у 50 было выполнено ЭИ опухоли со средним отступом от краев опухоли на $15,0 \pm 5,0$ мм. У другой, меньшей, группы из 28 больных было выполнено стандартное ШИ со средним

отступом на $35,0 \pm 5,0$ мм. Пятилетняя общая выживаемость достигала 86,5% после ЭИ и 85,7% после ШИ. Безрецидивная выживаемость составила 84% после ЭИ и 85,7% после ШИ. Независимо от вида выполнявшейся операции на первичной опухоли, в течение 5 лет после операции, местных рецидивов вообще не было. Метастазы в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы встречались относительно редко — в пределах 7–11%, и при этом их частота практически не зависела от объема операции (см. рис. 1). Это позволяет расценивать естественный прогноз болезни при IB стадии как хороший и констатировать, что характер операции не оказывает на него самостоятельного влияния.

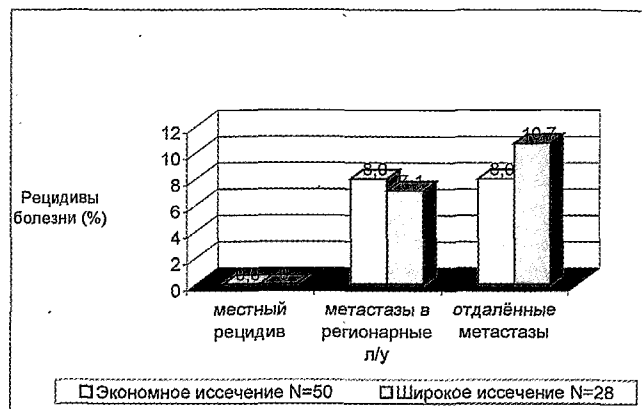


Рис. 1. Частота рецидивов болезни по их характеру и количеству в зависимости от объема операции у больных меланомой кожи IB стадии за 5 лет наблюдения (толщина опухоли $< 1,5$ мм)

При так называемой зрелой «промежуточной» МК IIA стадии показатели пятилетней выживаемости становятся несколько хуже, чем при IB стадии. Всего с этой стадией МК в исследовании было 154 больных. Из них у 102 выполнено ЭИ со средним отступом от краев опухоли на $20,0 \pm 5,0$ мм. У меньшей группы из 50 больных выполнено стандартное ШИ со средним отступом на $35,0 \pm 5,0$ мм. Общая выживаемость больных после ШИ составила 71,2%, а после ЭИ — 73,5% ($p > 0,5$). Показатели безрецидивной выживаемости в исследуемых группах были также практически одинаковыми: 61,5 и 62,8% соответственно ($p > 0,5$). Для данной стадии болезни наиболее характерным в качестве первого рецидива болезни было появление метастазов в регионарных лимфоузлах. Они были отмечены у 20,1% больных. Вероятность появления отдаленных метастазов была несколько меньше — в пределах 15,6%, а частота местного рецидива еще ниже — всего в 5,2%.

Хотя при IIA стадии с условно промежуточным прогнозом частота всех видов рецидивов болезни увеличивалась, она при этом существенно не отличалась в группах

больных с различным объемом операций (рис. 2). Результаты наблюдения за естественным развитием болезни для ПА стадии на протяжении 5 лет после операции показали, что ЭИ в сравнении с ШИ не ведет к росту последующего лимфогенного и гематогенного метастазирования. Так, лимфогенные метастазы после ЭИ были отмечены у 20,6% больных, а после ШИ — у 19,2%. Гематогенные метастазы встречались у 16,7 и 13,5% больных соответственно. Частота местных рецидивов в этих группах была также примерно одинакова и составила 5,9 и 3,9% соответственно ($p > 0,5$).

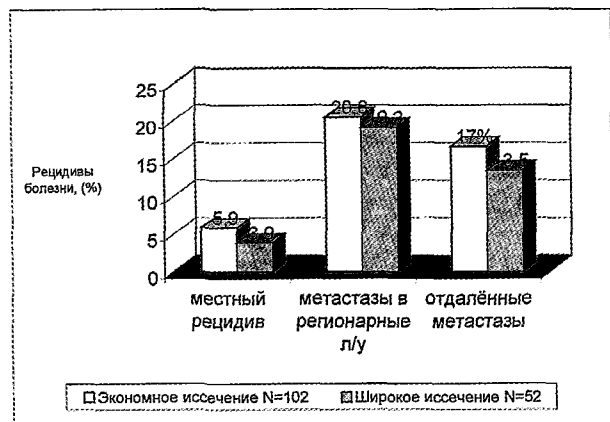


Рис. 2. Частота рецидивов болезни по их характеру и количеству в зависимости от объема операции у больных меланомой кожи ПА стадии за 5 лет наблюдения (толщина опухоли 1,51-4,00 мм)

Таким образом, особенностью клинического течения зрелой "промежуточной" МК ПА стадии, в случае ее прогрессирования, является склонность к метастазированию в регионарные лимфоузлы, которая преобладает над вероятностью появления отдаленных метастазов и тем более местного рецидива.

При так называемой зрелой "толстой" МК ПВ стадии пятилетняя выживаемость снижается еще больше, однако вновь остается идентичной независимо от объема операции на первичной опухоли. Всего с этой стадией болезни было 130 больных. Стандартное ШИ опухоли было выполнено у 28 больных. Средний отступ от краев опухоли составил у них $35,0 \pm 5,0$ мм. В другой группе из 92 больных объем операции был более щадящим, и средний отступ от краев опухоли составил здесь $25,0 \pm 5,0$ мм.

Показатель общей выживаемости больных после ЭИ составил 65,8%, а после ШИ — 67,7%. Безрецидивная выживаемость после ЭИ была 48,9%, а после широкого — 50,0% соответственно. При МК ПВ стадии с толщиной опухоли более 4 мм естественный прогноз болезни становится неблагоприятным, главным образом за счет того, что первым рецидивом болезни являются отдаленные метастазы. Они отмечены в 17%. Регионарные мета-

стазы и местный рецидив опухоли в качестве первого рецидива болезни появлялись реже, с частотой 20 и 7% соответственно.

Сам объем хирургического вмешательства не повлиял на частоту возникновения у больных со ПВ стадией местного рецидива за 5 лет наблюдения (см. рис. 3). После ЭИ он наблюдался у 12,0% больных, а после стандартного ШИ у 10,7% соответственно ($p > 0,5$).

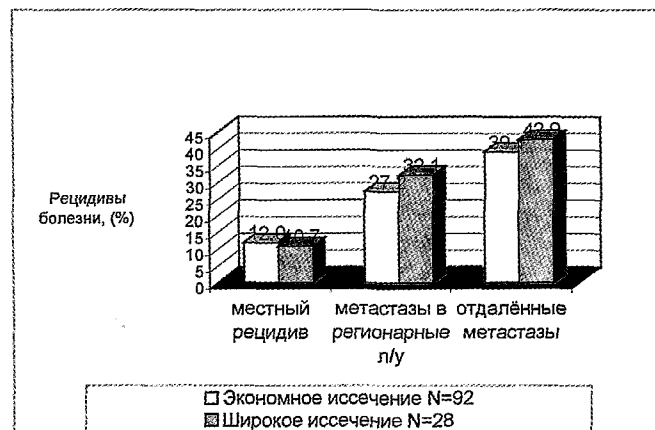


Рис. 3. Частота рецидивов болезни по их характеру и количеству в зависимости от объема операции у больных меланомой кожи, ПВ стадии за 5 лет наблюдения (толщина опухоли $> 4,0$ мм)

Суммарная частота появления у больных регионарных и отдаленных метастазов в тех же сроках наблюдения также не зависела от объема оперативного вмешательства на первичном очаге: после ЭИ эти показатели составили 27,2 и 28,3%, а после ШИ — 32,1 и 28,6% соответственно ($p > 0,5$). Достоверных различий в изучаемых показателях между группами ЭИ и ШИ, как и раньше, не было выявлено.

Особенностью клинического течения зрелой "толстой" МК ПВ стадии в случае ее прогрессирования является большая вероятность появления отдаленных метастазов, а не регионарных метастазов или местного рецидива болезни.

Полученные данные наглядно показывают, что объем операции при первичных МК IB, ПА и ПВ стадий существенно не влиял на естественные свойства болезни (которые сами по себе ухудшаются по мере нарастания стадии).

В то же время для каждой в отдельности стадии процентное соотношение всех видов рецидивов болезни как после ШИ, так и после ЭИ было практически одинаковым ($p > 0,5$).

На основании проведенного ретроспективного анализа установлено, что ЭИ является эффективной и безопасной операцией при МК туловища и конечностей.

Объем хирургического вмешательства не является самостоятельным фактором, от которого зависит появление

не только местного рецидива, но и различных метастазов. Поэтому применение во всех случаях МК туловища и конечностей ШИ требует пересмотра.

Выводы

На основании проведенного ретроспективного исследования установлено, что операция ЭИ при первичной МК по радикальности не уступает традиционному ШИ.

Показатели общей выживаемости больных и выживаемости без признаков болезни ухудшаются по мере нарастания стадии первичной меланомы, однако в отдельности для IB, IIA и IIB стадий остаются одинаковыми независимо от объема иссечения первичной МК.

МК туловища и конечностей не является опухолью, склонной к местному рецидиву. Среди больных с прогрессированием заболевания, исходно имевших I B, II A и II B стадии, местный рецидив был отмечен у 0%, 6% и 12% больных соответственно; при этом объем хирургического вмешательства не оказывал самостоятельного влияния на эти показатели.

Объем оперативного вмешательства не определяет характера первого рецидива болезни, а так же последующей интенсивности опухолевой прогрессии.

Анализ естественных свойств болезни показывает, что при IB стадии (толщина опухоли до 1,5 мм) в первые 5 лет после операции наиболее характерным является появление метастазов в регионарные лимфоузлы: после ШИ и ЭИ они отмечены с одинаковой частотой у 7% и 8% больных; отдаленные метастазы появлялись позже, но также с одинаковой частотой в обеих группах у 11% и 8% больных соответственно; местные рецидивы отсутствовали.

При IIA стадии (толщина опухоли 1,5–4,0 мм) наиболее частым проявлением прогрессирования болезни было появление регионарных лимфогенных метастазов (19,2% после ШИ и 20,6% после ЭИ), затем отдаленных гематогенных метастазов (13% после ШИ и 17% после

ЭИ); местный рецидив опухоли встречался реже, но также с одинаковой частотой в обеих группах (после ШИ 4% и 6% после ЭИ).

IIB стадия (толщина опухоли > 4,0 мм) является наиболее неблагоприятной, главным образом за счет появления гематогенных отдаленных метастазов (43% после ШИ и 39% после ЭИ) и метастазов в регионарные лимфоузлы (32% после ШИ и 27% после ЭИ); частота местного рецидива была ниже и также не зависела от объема операции (11% после ШИ и 12% после ЭИ), хотя и достигала более высоких цифр, чем при IB, IIA стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.В. Местные рецидивы при меланоме кожи: Дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1984. 234 с.
2. Демидов Л.В., Барчук А.С. К вопросу о хирургическом лечении поверхностных форм меланом кожи // *Вопр. онкол.* 1998. Т. 44. № 2. С. 149–53.
3. Демидов Л.В. Меланома кожи. Микростадирувание и клиничко-гистологическая классификация // *Рос. онкол. журнал.* 1998. № 4. С. 12–7.
4. Демидов Л.В., Мартынова Е.В. Ретроспективная оценка безопасного уменьшения границ резекции для меланомы кожи туловища и конечностей IIA стадии // *Вопр. онкол.* 2002. Т. 48. № 1. С. 68–73.
5. Демидов Л.В., Мартынова Е.В. Сравнительная оценка экономного и широкого иссечения при первичной меланоме кожи туловища и конечностей IIB стадии // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2001. № 1. С. 47–53.
6. Balch C., Houghton A., et al. Cutaneous Melanoma. 3-nd edition — Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1998. P. 142–7.
7. Lejonne F.J., Chaudhuri P.K., Das Gupta T.K. Malignant Melanoma. Medical and Sugical Management — Philadelphia: McGraw-hill, Inc., 1994.