

А.В. Проценко
Г.Н. Телькиева
И.В. Похвалин
В.В. Кобецкой
Т.С. Ефетова

Крымский государственный
медицинский университет
им. С.И. Георгиевского,
Крымский республиканский
клинический онкологический
диспансер, Симферополь,
АР Крым, Украина

Ключевые слова: меланома
кожи, лимфодиссекция,
выживаемость, метастазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛИМФОДИСЕКЦИИ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ III–V УРОВНЯ ИНВАЗИИ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Резюме. Ретроспективно проанализированы результаты лечения за 1982–2004 гг. больных меланомой кожи (МК) нижних конечностей III–V уровня инвазии МК по Кларку. По тактике лечения при клинически неизмененных регионарных лимфоузлах (ЛУ) было выделено две группы больных: 1-я — лимфодиссекция (ЛД) была выполнена через 3–4 нед после удаления МК; 2-я — ЛД производили в отдаленный период только при пальпаторно определяемых метастазах в ЛУ. Общая выживаемость в обеих группах оказалась равной. Частота транзитных метастазов была в 2 раза выше в группе больных, где ЛД носила профилактический характер по сравнению с группой наблюдения и выполнения лечебной ЛД ($20,0 \pm 3,7$ и $9,4 \pm 2,9\%$ соответственно). Таким образом, выполнение профилактической ЛД при непальпируемых регионарных ЛУ не улучшает показателей общей выживаемости при МК нижних конечностей и приводит к повышению частоты образования транзитных метастазов.

ВВЕДЕНИЕ

Более 30 лет назад при проведении рандомизированного исследования группой ВОЗ по диагностике и лечению меланомы кожи (МК) было определено, что профилактическая лимфодиссекция (ПЛД) при первичных МК конечностей не имеет преимуществ перед лечебной лимфодиссекцией (ЛЛД) [1]. Однако в последующие годы в литературе продолжалась неослабевающая дискуссия о целесообразности профилактического иссечения клинически не пораженных метастазами (Мт) регионарных лимфатических узлов (ЛУ) при первичных МК конечностей [2, 3].

Ряд исследователей посредством ретроспективного многофакторного анализа клинико-морфологических данных больных первичной МК пытались выявить комплекс факторов риска регионарного метастазирования при различных анатомических локализациях опухоли. Разработанный комплекс, по их мнению, может быть использован в качестве ориентира при решении вопроса о ПЛД. Для МК нижних конечностей таковыми факторами, по мнению Р.И. Вагнера и В.В. Анисимова [4], являются мужской пол, возраст 40–59 лет, локализация на коже стопы, IV и V уровень инвазии по W.H. Clark, толщина опухоли > 3 мм по А. Breslow. Вероятность регионарного метастазирования при наличии у пациента ≥ 3 факторов риска — 52,7%, что делает целесообразным выполнение ПЛД. Но при таком выборе показаний почти у половины больных, даже при наличии самого большого сочетания неблагоприятных клинико-морфологических параметров, Мт не вы-

явлено. Кроме того, ретроспективное изучение частоты регионарного метастазирования в зависимости от неблагоприятных клинико-морфологических признаков все же не дает ответа на главный вопрос: как влияет выполнение ПЛД на прогноз заболевания. Здесь необходимо остановиться на правильном использовании термина «профилактическая» ЛД.

Основным аргументом защитников удаления пальпаторно не измененных регионарных лимфатических коллекторов при наличии неблагоприятных клинико-морфологических признаков МК является факт выявления Мт в определенном проценте случаев. Но тогда говорить о профилактическом удалении ЛУ терминологически не верно, поскольку при определении Мт ЛД будет уже не профилактической, а лечебной процедурой. Правильнее было бы говорить об избирательном выполнении ЛД (ИЛД) пальпаторно неизмененных ЛУ при наличии неблагоприятных клинико-морфологических признаков МК. А термин «профилактическая» ЛД оставить для тех случаев, где при гистологическом исследовании Мт опухоли не будет выявлено.

Удаление клинически неизмененных ЛУ при МК было предложено Сноу (Н. Snow) в 1892 г. и основывалось на концепции, что меланома прогрессирует последовательно от первичного очага к регионарным ЛУ, а затем от них в отдаленные органы. Вследствие этого раннее удаление ЛУ может прервать метастатический каскад. Однако в последующем было установлено, что Мт в ЛУ могут быть скорее маркерами распространения болезни, а не очагом метастазирования [3]. Выявление Мт МК после выполнения ИЛД при пальпаторно не изме-

Таблица 1

Распределение больных МК нижних конечностей по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет				Всего
	15–40	41–50	51–60	>60	
Мужчины	8	12	11	15	46
Женщины	41	45	72	77	235
Всего	49	57	83	92	281

ненных ЛУ позволяет более точно определить стадию (N-статус) и прогноз заболевания, но для этих целей альтернативой может служить биопсия «сторожевого» ЛУ с последующей ЛД при определении опухолевых клеток [5]. Однако биопсия «сторожевого» ЛУ может выполняться только в специализированных учреждениях, обладающих соответствующей аппаратурой и специалистами, хорошо владеющими подобной методикой. При этом ИЛД и биопсия «сторожевого» ЛУ не улучшают общей выживаемости [6].

У сторонников выполнения ИЛД, на наш взгляд, происходит подмена понятий: неблагоприятный прогноз при наличии Мт в регионарных ЛУ приравнивается к возможному ухудшению прогноза при их удалении, после появления клинических признаков метастатического поражения. Существует определенный процент больных, живущих дольше 5 лет после удаления МК толщиной 2–4 мм и более, IV–V уровня инвазии, у которых Мт если и появляются, то не в ранние сроки наблюдения. При изучении отдаленных результатов лечения между двумя сравнимыми группами больных МК с неблагоприятными параметрами, не выявлено достоверных различий в 5- и 10-летней выживаемости после ИЛД по сравнению с результатами лечения без ЛД [2, 3]. Однако пропаганда целесообразности выполнения ИЛД при МК по принципиальным соображениям при выявлении признаков высокой вероятности метастазирования отмечается в литературе до последнего времени [7]. При этом остается неясным, как будет влиять на результаты терапии удаление регионарного лимфатического коллектора при отсутствии его поражения Мт. Это делает актуальным изучение влияния ПЛД на результаты лечения МК.

Цель нашего исследования — сравнить отдаленные результаты лечения больных МК нижних конечностей III–V уровня инвазии при профилактическом удалении ЛУ по сравнению с аналогичными больными, у которых после удаления первичного очага проводилось наблюдение, а ЛД выполнялась только при появлении пальпаторных признаков метастатического поражения.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были ретроспективно изучены результаты лечения 281 больного МК нижних конечностей III–V уровня инвазии, прооперированного в Крымском онкологическом диспансере в течение 1982–2004 гг. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Для оценки влияния ПЛД при глубине инвазии опухоли III–V уровня на выживаемость было проведено сравнение результатов лечения в этой группе больных и в группе пациентов, у которых после удаления опухоли проводили наблюдение, а ЛД выполняли только при появлении клинических признаков метастатического поражения ЛУ.

Вычисление показателей выживаемости проводили методом построения таблиц дожития (актуарийный метод). Для расчета средней ошибки показателей выживаемости за определенный период использовали формулу Гринвуда [8]. Оценку достоверности различий результатов лечения между изучаемыми группами больных проводили по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обращении у 41 пациента при пальпации были выявлены Мт в паховые ЛУ, и им, одновременно с удалением опухоли, была выполнена лечебная подвздошно-паховая ЛД. При отсутствии пальпаторно увеличенных ЛУ, в первое десятилетие указанного периода в Крымском онкологическом диспансере была принята практика выполнять операцию Дюкена по принципиальным соображениям через 3–4 нед после удаления первичного очага при определении глубины инвазии III–V уровня. Таких пациентов было 144. При гистологическом исследовании удаленных препаратов клетчатки паховой области Мт во внешне неизмененных ЛУ выявлены в 29 (20,1%) случаях. У больных с гистологически выявленными Мт в ЛУ преобладали опухоли с IV–V уровнями инвазии (табл. 2). Частота выявления Мт в пальпаторно неизмененных ЛУ в наших наблюдениях примерно соответствует приведенной в литературе частоте выявления скрытых Мт при биопсии «сторожевого» ЛУ [9]. Таким образом, ЛД у каждого 5-го больного этой группы оказалась лечебной и всего больных с Мт в ЛУ, удаленных вместе с первичной опухолью или отстрочено через 3–4 нед, оказалось 70, а профилактическое удаление клетчатки Скарповского треугольника было выполнено в 115 случаях.

В последующие годы и в настоящее время мы отказались от практики рутинного выполнения

Таблица 2

Уровень глубины инвазии меланомы по Кларку в группах больных с различной тактикой выполнения лимфодиссекции

Уровень инвазии по Кларку	ЛЛД одновременно с удалением опухоли при пальпаторных ЛУ (n = 41), n (%)	ИЛД при непальпаторных ЛУ (n = 144)		Наблюдение с ЛЛД только при появлении пальпаторных ЛУ (n = 96), n (%)
		ЛЛД (гистологически выявленные Мт, n = 29), n (%)	ПЛД (без Мт в ЛУ, n = 115), n (%)	
III	3 (7,3 ± 4,1)	5 (17,3 ± 7,0)	48 (41,7 ± 4,6)	53 (55,2 ± 5,1)
IV	26 (63,4 ± 7,5)	14 (48,3 ± 9,3)	55 (47,8 ± 4,7)	32 (33,3 ± 4,8)
V	12 (29,3 ± 7,1)	10 (34,5 ± 8,8)	12 (10,4 ± 2,8)	11 (11,5 ± 3,2)
Всего	41 (100,0)	29 (100,0)	115 (100,0)	96 (100,0)

операции Дюкена при глубине инвазии опухоли III–V уровня, а перешли к тактике наблюдения и стали выполнять ЛД только при появлении клинических признаков метастатического поражения ЛУ (96 пациентов). В этой группе оказался несколько выше удельный вес больных с III уровнем инвазии (см. табл. 2). К сожалению, толщину опухоли в нашем учреждении стали измерять только с 1997 г., поэтому не было возможности сравнить этот показатель в исследованных группах больных.

В группе больных с глубиной инвазии опухоли III–V уровня, где была выбрана тактика наблюдения, в различные сроки после операции Мт в паховые ЛУ были выявлены у 18 (18,8%) из 96 пациентов (до 1 года в сроки от 5 до 10 мес — у 5; от 1 до 2 лет — у 5; через 3 года — у 6; 7 лет — 1; 8 лет — 1). Отдаленные результаты лечения больных с глубиной инвазии опухоли III–V уровня при тактике наблюдения и выполнения ЛД только когда Мт в ЛУ становились пальпируемыми, не имели достоверных отличий по сравнению с результатами терапии в группе больных после выполнения ПЛД (табл. 3).

Таблица 3

Выживаемость (%) больных МК нижних конечностей III–V уровня инвазии по Кларку в группах после ПЛД и при наблюдении

Период, лет	ПЛД (без Мт в ЛУ) (n = 115)	Наблюдение с ЛЛД только при появлении пальпируемых ЛУ (n = 96)
1	98,0 ± 1,2	94,4 ± 2,3*
2	91,7 ± 2,6	83,5 ± 3,9*
3	86,1 ± 3,3	79,8 ± 4,3*
4	81,4 ± 3,8	77,3 ± 4,5*
5	74,7 ± 4,2	72,3 ± 4,5*
6	71,9 ± 4,5	72,3 ± 4,5*
7	69,0 ± 4,4	68,5 ± 5,1*
8	69,0 ± 4,4	64,7 ± 5,2*
9	68,0 ± 4,5	63,5 ± 5,3*
10	66,0 ± 4,5	63,5 ± 5,3*

* $p > 0,05$ по сравнению с больными после ПЛД.

При отсутствии отличий в выживаемости между исследуемыми группами больных, при тактике наблюдения и выполнении ЛЛД только при появлении признаков метастатического поражения ЛУ почти в 2 раза реже наблюдалось транзитные Мт, чем в группе больных после ПЛД: $9,4 \pm 2,9\%$ (9 из 96) и $20,0 \pm 3,7\%$ (23 из 115) соответственно. Для удаления транзитных Мт у ряда больных приходилось прибегать к многократным повторным оперативным вмешательствам, что наряду с другими побочными последствиями операции Дюкена (лимф-эдема) снижало качество жизни.

Частота выявления транзитных Мт у исследуемых больных оказалась примерно равной по наблюдениям других авторов, также изучавших этот показатель у больных с выполненной ИЛД и наблюдаемых пациентов, а ЛЛД выполняли, когда ЛУ становились пальпируемыми [10]. Необходимо отметить, что при наличии Мт в ЛУ, частота транзитных Мт не зависит от того, когда была выполнена ЛЛД: одновременно с операцией на первичном очаге, после биопсии «сторожевого» ЛУ или отсрочено после наблюдения [11, 12]. Однако некоторыми исследователями все же отмечено повышение частоты транзитных Мт после биопсии «сторожево-

го» ЛУ с завершающей ЛД после определения опухолевых клеток при пальпаторно неопределяемых Мт [13, 14]. Но если риск повышения частоты транзитных Мт после биопсии пальпаторно неизменного «сторожевого» ЛУ с последующей ЛД при выявлении опухолевых клеток продолжает обсуждаться, то наше исследование однозначно подтверждает увеличение частоты транзитных Мт после ПЛД. Объяснить это, на наш взгляд, можно тем, что на конечности, как правило, нет возможности произвести удаление первичной опухоли с регионарным лимфатическим коллектором в виде моноблочного анатомического комплекса, подобно тому, как это выполнимо, например при раке желудка.

Механическое прерывание тока лимфы в регионарные ЛУ, возникающее вследствие их удаления или вследствие блокады Мт, может располагать к транзитным Мт из-за нарушения лимфатического дренажа от первичной опухоли [15]. Кроме того, опухолевые клетки, проникшие в лимфатическое пространство и оставшиеся там после удаления лимфатического коллектора, получают после операции дополнительные стимулы активации метастатического процесса. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что оперативное вмешательство стимулирует рост клеток опухоли, остающихся в организме лабораторных животных после операции, что подтверждает повышение индекса пролиферации, значительное уменьшение времени репликации клетки и быстрое увеличение количества и размеров отдаленных метастатических очагов после оперативного вмешательства [16]. У пациентов длительно незаживающие с образованием сером раны после ЛД сами по себе могут создавать серьезную вероятность активации метастатического процесса за счет факторов роста, необходимых для процессов ангиогенеза и репарации в ране, но которые одновременно являются и промоторами роста Мт и отдельных опухолевых клеток, остающихся в организме после операции [17, 18].

Высокий риск появления транзитных Мт после профилактического удаления ЛУ при МК нижних конечностей, отсутствие положительного влияния на продолжительность жизни делают выполнение этой операции нецелесообразной. При отсутствии возможности проводить определение «сторожевого» ЛУ следует выбрать тактику наблюдения больных и выполнять ЛЛД только при наличии клинически определяемых лимфогенных Мт. В настоящее время для оценки состояния ЛУ мы начали использовать ультразвуковое исследование. Положительные оценки этой процедуры приводятся в литературе [19]. Анализ собственного опыта будет приведен в дальнейшем при накоплении результатов достаточного количества наблюдений.

ВЫВОДЫ

1. При МК нижних конечностей выполнение ПЛД при непальпируемых регионарных ЛУ не улуч-

шает показателей общей выживаемости и приводит к повышению частоты образования транзитных МТ.

2. Тактика наблюдения больных после удаления первичной опухоли и выполнения лимфодиссекции только при появлении клинических признаков метастатического поражения ЛУ не ухудшает показателей общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, *et al.* Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; **227**: 627–30.

2. Хасанов ШР, Демидов ЛВ. Профилактическая лимфаденэктомия при меланоме кожи I стадии (обзор литературы). *Хирургия* 1986; **9**: 133–7.

3. Kang JC, Wanek LA, Essner R, *et al.* Sentinel lymphadenectomy does not increase the incidence of in-transit metastases in primary melanoma. *J Clin Oncol* 2005; **23** (21): 4764–70.

4. Вагнер РИ, Анисимов ВВ. Показания к профилактической лимфаденэктомии при меланоме кожи нижних конечностей. *Вопр онкол* 1986; **32** (12): 13–8.

5. Doubrovsky A, De Wilt JH, Scolier RA, *et al.* Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 829–36.

6. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Eng J Med* 2006; **355** (13): 1307–17.

7. Фрадкин СЗ, Залуцкий ИВ. Меланома кожи: Практикум для врачей. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.

8. Двойрин ВВ, Клименков АА. Методика контролируемых клинических испытаний. Москва: Медицина, 1985. 144 с.

9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; **127**: 392–9.

10. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg* 1989; **124**: 1051–5.

11. Pawlik TM, Ross M, Thompson JF, *et al.* The risk of in-transit metastasis depends on tumor biology and not the surgical approach to regional lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; **23** (21): 4588–90.

12. van Poll D, Thompson JF, Colman MH, *et al.* A Sentinel Node Biopsy Does Not Increase the Incidence of In-Transit Metastasis in Patients With Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; **12** (8): 597–608.

13. Estourgie SH, Nieweg OE, Kroon BB. High incidence of in-transit metastases after sentinel node biopsy in patients with melanoma. *Br J Surg* 2004; **91**: 1370–1.

14. Thomas JM, Clark MA. Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2004; **30** (6): 686–91.

15. Karakousis CP, Choe KJ, Holyoke ED. Biologic behavior and treatment of intransit metastasis of melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1980; **150**: 29–32.

16. Fisher B, Gunduz N, Coyle J. Presence of a growth stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989; **49**: 1996–2001.

17. Hofer SO, Molema G, Hermens RA, *et al.* The effect of surgical wounding on tumor development. *Eu J Sur Oncol* 1999; **25**: 231–43.

18. Roman CD, Choy H, Nanney I, *et al.* Vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis inhibition and postoperative wound healing in rats. *J Sur Res* 2002; **105** (1): 43–7.

19. Eggermont AAM. Reducing the need for sentinel node procedure by ultrasound examination of regional lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2005; **12** (1): 3–5.

RESULTS OF LYMPH NODE DISSECTION IN CUTANEOUS LOWER EXTREMITY MELANOMA WITH III-V LEVEL OF INVASION WITHOUT CLINICALLY POSITIVE REGIONAL LYMPH NODE METASTASES

A.V. Protsenko, G.N. Telkiewa, I.V. Pokhvalin,
V.V. Cobetsky, T.S. Efetova

Summary. Results of treatment of patients with cutaneous lower extremity melanoma with III–V Clark level of invasion were studied retrospectively for 22 years (1984–2004). Patients with clinically negative lymph nodes (LN) were divided into two groups accordingly to tactic after removal of primary tumor: 1 — elective lymph node dissection after 3–4 weeks; 2 — observation and delayed therapeutic lymph node dissection performed after LN became palpable. Overall survival was identical in both groups. Incidence of in-transit metastases was 2 times higher in group after prophylactic lymph node dissection than in group with observation and delayed therapeutic lymph node dissection, accordingly, $20,0 \pm 3,7\%$ (23 from 115) and $9,4 \pm 2,9\%$ (9 from 96). Prophylactic lymph node dissection does not improve survival and may increase the incidence of in-transit metastases in patients with cutaneous lower extremity melanoma.

Key Words: cutaneous melanoma, lymph node dissection, overall survival, metastases.

Адрес для переписки:

Проценко А.В.

95034, Симферополь, ул. Февральская, 12, кв. 6

E-mail: a_protsenko@mail.ru

ОНКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

Додаток до журналу «Experimental oncology»

Видається 4 рази на рік

Заснований у березні 1999 р.

Т. 11, № 4 (42) 2009