

С.К. Ефетов  
Г.Н. Телькиева  
Т.С. Ефетова

ГУ «Крымский  
государственный  
медицинский университет  
им. С.И. Георгиевского»,  
Симферополь, АР Крым,  
Украина

**Ключевые слова:** меланома  
кожи, профилактическая  
лимфодиссекция,  
выживаемость.

## ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ НА ПРОГНОЗ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Резюме.** Изучив результаты лечения 135 пациентов с меланомой кожи (МК) верхних конечностей с учетом разных тактик хирургического лечения, авторы установили, что профилактическая лимфодиссекция (ЛД) не влияет на выживаемость больных. Удаление метастазов пораженных лимфоузлов (ЛУ) улучшает выживаемость больных по сравнению с тактикой профилактической ЛД при наличии синхронных микрометастазов. Тенденция к более низкой выживаемости во втором 5-летии при выжидательной тактике обусловлена более пожилым возрастом больных этой группы. Профилактическая ЛД способствует возникновению транзитных метастазов. Наличие метастатического поражения ЛУ увеличивает риск возникновения транзитных метастазов.

### ВСТУПЛЕНИЕ

Меланома кожи (МК) является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей, которая бурно метастазирует лимфогенным и гематогенным путем. Несмотря на относительно малые размеры первичной опухоли, выживаемость таких больных находится на низком уровне. Основным методом в общем плане лечения пациентов с МК является хирургическое вмешательство на первичном очаге опухоли и на зонах регионарного метастазирования. Причем, если необходимый объем операции на первичном очаге определен достаточно четко [3, 7, 8], то относительно тактики по отношению к регионарному лимфатическому аппарату до сих пор нет единого мнения. Установлено лишь, что абсолютным показанием к синхронной лимфодиссекции (ЛД) является наличие клинически определяемых метастазов в лимфоузлах (ЛУ). Такая ЛД считается лечебной [3]. По данным большого числа авторов, результаты лечения пациентов с синхронными метастазами в ЛУ неудовлетворительны. 5-летняя выживаемость находится в пределах 20–40%. В связи с этим необходимость проведения дополнительных лечебных или профилактических вмешательств у больных на этапе, когда ЛУ еще не увеличены, кажется очевидной [1]. Такая ЛД считается профилактической. На сегодняшний день проведено много исследований, показавших, что профилактическая ЛД не приводит к статистически достоверному увеличению выживаемости [1]. В то же время немало авторов придерживаются противоположной точки зрения. Из результатов их исследований следует, что проведение профилактической ЛД во многих случаях оправдано и положительно влияет на прогноз заболевания [2, 4, 6]. Столь различные взгляды на проблему выполнения профилактической ЛД свидетельствуют о недостаточной ее изученности и делают актуальными новые исследования в данной области.

Отличия в анатомическом строении и особенностях лимфотока разных областей человеческого организма диктуют необходимость отдельно исследовать течение МК разных локализаций.

Цель этой работы — определение тактики лечения в отношении регионарных ЛУ при МК верхних конечностей. Задачей является сравнение выживаемости пациентов, которым была выполнена профилактическая ЛД, и пациентов, которые оставались под наблюдением до появления клинических признаков метастазирования в ЛУ и лишь затем подвергались ЛД, а также анализ связи проведения ЛД с возникновением транзитных метастазов.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1982 по 2007 г. в Крымском республиканском учреждении «Онкологический клинический диспансер» было пролечено 148 пациентов с гистологически верифицированной МК верхних конечностей. Стандартным видом оперативного вмешательства при МК верхних конечностей было иссечение кожно-фасциального лоскута кожи с меланомой, отступая от границ опухоли  $\geq 2$  см. Удаление ЛУ производили в объеме подмышечно-подключично-подлопаточной ЛД. Клетчатку с ЛУ удаляли единым блоком. В том случае, если первичная опухоль располагалась на верхней трети плеча, в зонах, близко расположенных к подмышечной области, удаление первичного очага и ЛД производили одним блоком и при синхронных метастазах в ЛУ, и при профилактической ЛД.

В 13 случаях была выявлена МК I–II уровня инвазии по Clark, при этом профилактическую ЛД не производили в связи с низкой частотой метастазирования. У всех 13 пациентов за весь период наблюдения не появились метастазы в ЛУ. В исследуемую группу вошли 135 пациентов с III–V уровнем инвазии по Clark. Благодаря различным подходам к вы-

полнению регионарной ЛД в разные периоды времени в нашем диспансере появилась возможность выделить несколько групп пациентов для сравнения эффективности тактик лечения. 1-ю группу составили 23 пациента, у которых метастазы в регионарных ЛУ были выявлены клинически при первичном обращении, и, соответственно, им производили регионарную ЛД синхронно с удалением первичного очага. В период с 1982 по 1997 г. всем пациентам с III–V уровнем инвазии по Clark и не увеличенными ЛУ проводили профилактическую ЛД. Таких пациентов было 69, они составили 2-ю исследуемую группу. Из них после гистологического исследования метастатическое поражение ЛУ было зафиксировано у 13 (18,8 ± 4,7%) больных. Эти метастазы мы в дальнейшем будем называть микрометастазами (ММ). В 3-ю группу вошли 43 пациента, которые после удаления первичного очага МК оставались под наблюдением с проведением ЛД по мере появления клинических признаков метастазирования. Такая тактика была принята в нашем диспансере с 1997 г. под влиянием публикаций, ставящих под сомнение необходимость выполнения профилактической ЛД. Метастазы в ЛУ появились у 13 (30,2 ± 7,0%) пациентов этой группы. Определение достоверности различий показателей выживаемости проводили по критерию Стьюдента.

Распределение случаев МК по уровням инвазии представлено в табл. 1.

**Таблица 1**  
Прогностические критерии сравниваемых групп

Характеристика по Clark	Группы					
	1-я (n = 23)		2-я (n = 69)		3-я (n = 43)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Уровень инвазии</b>						
III	4	17,4 ± 7,9	13	18,8 ± 4,7	19	44,1 ± 7,6
IV	15	65,2 ± 9,9	50	71,0 ± 5,5	23	53,5 ± 7,6
V	4	17,4 ± 7,9	7	10,1 ± 3,6	1	2,3 ± 2,3
Метастазы в ЛУ	23	100	13	18,8 ± 4,7	13	30,2 ± 7,0
Пол	М – 8	34,8	М – 22	31,4	М – 14	32,6
	Ж – 15	65,2	Ж – 48	68,6	Ж – 29	67,4
Средний возраст, годы	54,7		50,4		56,8	
<b>Локализация первичного очага</b>						
Плечо	16	48,5	43	62,3	28	65,1
Предплечье	6	18,2	19	27,5	12	27,9
Кисть	1	3,0	7	10,1	3	7,0

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде чем приступить к сравнительному изучению выживаемости больных МК в зависимости от тактики лечения, необходимо сравнить их по клиническим факторам, влияющим на прогноз: глубина инвазии по Clark, наличие метастазов в ЛУ, локализация опухоли, — и демографическим факторам, влияющим на продолжительность жизни человека: пол (женщины живут на 10–11 лет дольше мужчин), возраст и связанные с ним перспективы на продолжительность жизни.

При сравнении прогностических критериев (см. табл. 1) следует отметить, что по демографическим характеристикам группы существенно не отличались. Однако по стадии заболевания различия существенны. Группы статистически достоверно отличаются по степени инвазии по Clark: во 2-й группе

(профилактическая ЛД) значительно меньше больных с III уровнем инвазии и больше с IV + V уровнем инвазии, чем в 3-й (выжидательная тактика): соответственно 18,8 ± 4,7 против 44,2 ± 7,6% и 81,2 ± 4,7 против 55,8 ± 7,6%, в обоих случаях  $p < 0,05$ . Противоположная картина отмечается при сравнении частоты метастазирования в ЛУ: 18,8% ММ при профилактической ЛД и 30,2% ММ среди пациентов, оставленных под наблюдением. И хотя это различие статистически недостоверно из-за небольшого числа наблюдений, их влияния на выживаемость отрицать мы не можем. Вопрос о том, что более влияет на прогноз — глубина инвазии или поражение ЛУ — требует специального изучения. Исследуемые группы были также сопоставимы по локализации первичного очага. Во всех 3 группах наибольшее количество составила МК плеча, наименьшее — предплечья, и самая редкая локализация — кисть (см. табл. 1).

При сравнении выживаемости пациентов, которым выполняли профилактическую ЛД, с выживаемостью больных, оставленных под наблюдением, не выявлено статистически достоверных различий ( $p > 0,05$ ) по всем срокам наблюдения (табл. 2). Однако следует обратить внимание на распределение больных в этих группах по уровням инвазии.

**Таблица 2**  
Выживаемость больных МК верхних конечностей в зависимости от тактики лечения

Срок наблюдения в годах	Тактика лечения					
	Профилактическая ЛД (n = 69)			ЛД при появлении клинических признаков метастазирования (n = 43)		
	Число наблюдений	Выживаемость		Число наблюдений	Выживаемость	
n		%	n		%	
1	69	68	98,6 ± 1,4	43	41	95,3 ± 3,2
2	68	58	85,3 ± 4,3	43	36	83,7 ± 5,6
3	67	53	79,1 ± 5,0	42	31	73,8 ± 6,8
4	67	49	73,1 ± 5,4	41	29	70,7 ± 7,1
5	67	46	68,7 ± 5,7	41	28	68,3 ± 7,3
6	66	41	62,1 ± 6,0	36	21	58,3 ± 8,2
7	66	40	60,6 ± 6,0	35	19	54,3 ± 8,4
8	64	35	54,7 ± 6,2	33	17	51,5 ± 8,7
9	59	33	55,9 ± 6,5	33	15	45,5 ± 8,7
10	58	31	53,4 ± 6,5	31	14	45,2 ± 8,9

Как уже отмечено, в группе профилактической ЛД (2-я группа) значительно больше пациентов с IV и V уровнями инвазии ( $p < 0,05$ ), которые, как известно, имеют более агрессивное течение [3, 5]. При этом выживаемость в первые 5 лет практически такая же, как и в 3-й группе, а с 6-го года отмечается тенденция к увеличению выживаемости после профилактической ЛД, особенно в последние 2 года 10-летия. В то же время, если в первые 5 лет на выживаемость оказывает влияние главным образом степень распространения опухоли, то во втором 5-летию преобладающее влияние имеет возраст пациентов. При анализе возрастного состава пациентов, которые умерли с 6-го по 10-й год наблюдения, было выявлено, что в группе с выжидательной тактикой больше половины больных (57,1%) на момент операции были старше 71 года, в то время как

**Таблица 3**  
Выживаемость больных МК верхних конечностей III–V уровня инвазии в зависимости от метастатического поражения ЛУ и тактики лечения

Срок наблюдения в годах	Группа								
	1-я (ЛД при синхронных ММ, n = 23)			2-я (ЛД при синхронных ММ, n = 13)			3-я (ЛД при появлении метастатических метастазов, n = 13)		
	Число наблюдений	Выживаемость		Число наблюдений	Выживаемость		Число наблюдений	Выживаемость	
n		%	n		%	n		%	
1	23	19	82,6 ± 8,1	13	12	92,3 ± 7,7	13	12	92,3 ± 7,7
2	23	14	60,9 ± 10,4	12	7	58,3 ± 14,9	13	9	69,2 ± 13,3
3	23	11	47,8 ± 10,6	12	7	58,3 ± 14,9	13	6	46,2 ± 14,4
4	23	9	39,1 ± 10,4	12	6	50,0 ± 15,1	12	6	50,0 ± 15,1
5	23	9	39,1 ± 10,4	12	5	41,7 ± 14,9	12	6	50,0 ± 15,1
6	23	9	39,1 ± 10,4	12	4	33,3 ± 14,2	10	5	50,0 ± 16,7
7	23	9	39,1 ± 10,4	12	4	33,3 ± 14,2	9	5	55,6 ± 17,6
8	22	9	40,9 ± 10,7	12	4	33,3 ± 14,2	9	5	55,6 ± 17,6
9	20	8	40,0 ± 11,2	12	4	33,3 ± 14,2	9	5	55,6 ± 17,6
10	16	5	31,3 ± 12,0	12	3	25,0 ± 13,1	9	5	55,6 ± 17,6

в группе с профилактической ЛД их была только треть (33,3%). Эта особенность может объяснить причину полученной тенденции к уменьшению выживаемости в группе с выжидательной тактикой.

Учитывая, что в обеих группах у большей части пациентов были случаи МК без метастазов в ЛУ, что нивелирует различия в выживаемости, нами были дополнительно исследованы результаты лечения групп пациентов с метастатическим поражением ЛУ при разных тактиках по отношению к регионарному коллектору метастазирования, а также отдельно выживаемость пациентов, у которых не было метастазов в ЛУ в обеих группах. Из табл. 3 видно, что среди пациентов с метастазами в ЛУ выживаемость при выжидательной тактике после 5 лет, несмотря на разницу в возрасте, выше и, хотя из-за небольшого числа наблюдений делать окончательный вывод некорректно, все же не отметить такую тенденцию мы не можем.

Кроме того, мы сравнили выживаемость пациентов после профилактической ЛД без метастазов в ЛУ с теми больными, которые после удаления первичного очага оставались под наблюдением (табл. 4). Отмечается обратная тенденция: в первом 5-летию различия в выживаемости отсутствуют, а на протяжении последующих годов (7–10) выживаемость в группе без профилактического удаления ЛУ становится ниже. Это подтверждает влияние возраста как основного фактора прогноза.

Появление транзитных метастазов (ТМ) после хирургического лечения первичного очага МК является важной проблемой, так как приводит к дополнительным оперативным вмешательствам, часто многократным, ухудшает качество жизни больных и негативно влияет на прогноз. Поэтому большой интерес представляет поиск факторов, влияющих на появление ТМ при МК верхних конечностей. ТМ возникали у пациентов всех 3 групп в сроки от 3 мес до 7 лет с момента удаления первичного очага. Причем в 1-й и 2-й группах все ТМ были выявлены после проведения ЛД, а в 3-й группе у 3 пациентов ТМ выявлены после проведения ЛД по поводу появления метастазов в ЛУ, и еще у 1 больного ТМ были выявлены одновременно с появлением метастазов в регионарных ЛУ. В последнем случае после проведения ЛД через 4 мес снова был выявлен

ТМ. Интересно отметить, что ни у одного из пациентов, оставленных под наблюдением без метастатических метастазов в ЛУ, не было выявлено появления ТМ, а среди больных после профилактической ЛД без метастазов в ЛУ у 5 пациентов появились ТМ. Из этого следует, что при отсутствии метастазов в ЛУ появлению ТМ способствует проведение регионарной ЛД, прерывающей путь опухолевых клеток к ЛУ.

**Таблица 4**  
Выживаемость больных МК верхних конечностей без поражения ЛУ в зависимости от тактики лечения

Срок наблюдения в годах	Тактика лечения					
	Профилактическая ЛД без метастазов в ЛУ (n = 56)			Пациенты, оставленные под наблюдением, без появления метастазов в ЛУ (n = 30)		
	Число наблюдений	Выживаемость		Число наблюдений	Выживаемость	
n		%	n		%	
1	56	56	100,0 ± 0,0	30	29	96,7 ± 3,3
2	56	51	91,1 ± 3,8	30	27	90,0 ± 5,5
3	55	46	83,6 ± 5,0	29	25	86,2 ± 6,4
4	55	43	78,2 ± 5,6	29	24	82,8 ± 7,0
5	55	41	74,5 ± 5,9	29	23	79,3 ± 7,5
6	54	37	68,5 ± 6,3	26	17	65,4 ± 9,3
7	54	36	66,7 ± 6,4	26	15	57,7 ± 9,7
8	52	32	61,5 ± 6,7	24	13	54,2 ± 10,2
9	47	31	66,0 ± 6,9	24	11	45,8 ± 10,2
10	46	29	63,0 ± 7,1	22	10	45,5 ± 10,6

Чтобы выяснить, влияет ли на появление ТМ метастатическое поражение регионарных ЛУ, нами были сравнены группа пациентов, у которых были метастазы в ЛУ и возникли ТМ, с пациентами, у которых не было метастазов в ЛУ. Так, из 49 пациентов с пораженными ЛУ (синхронные микро- и макromетастазы и метастазы в ЛУ) у 10 возникли ТМ — 20,4 ± 5,8%. А среди 86 пациентов без метастазов ТМ были выявлены у 5 — 5,8 ± 2,5%, что почти в 4 раза меньше ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наличие метастазов в ЛУ значительно увеличивает риск возникновения ТМ.

## ВЫВОДЫ

1. В целом профилактическая ЛД не влияет на выживаемость больных МК верхних конечностей.
2. Тенденция к более низкой выживаемости во втором 5-летию при выжидательной тактике обусловлена более пожилым возрастом больных этой группы.

3. Удаление метакронно пораженных ЛУ улучшает выживаемость больных по сравнению с тактикой профилактической ЛД при наличии синхронных ММ.

4. Профилактическая ЛД способствует возникновению ТМ.

5. Наличие метастатического поражения ЛУ увеличивает риск возникновения ТМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметов ИР, Ванежин АВ, Привалов АВ и др. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов (обзор литературы). Сибирск онкол ж 2006; (3(19)): 68–73.

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

3. Фрадкин СЗ, Залуцкий ИВ. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.

4. Яремчук АЯ, Лобода ИП, Кравченко АВ и др. Целесообразность выполнения профилактической лимфаденэктомии у больных с меланомой кожи. Клиническая хирургия 1993; (3 (603)): 39–40.

5. Balch CM, Soong S-J, Shaw S-J, *et al.* An analysis of prognostic factors in 8500 patients of cutaneous melanoma. Cutaneous melanoma. Ed 2-nd. Philadelphia: J B Lippincott C, 1992: 165–87.

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

7. Karakousis C. Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multi institutional randomised surgical trial. Ann Surg Oncol 1996; 3: 440.

8. Morton DL, Essner R, Kirkwood JM, *et al.* Malignant Melanoma. Cancer Medicine. London: BC Decker inc Hamilton, 2000: 1850–68.

## INFLUENCE OF PROPHYLACTIC LYMPHODISSECTION ON PROGNOSIS AT SKIN MELANOMA OF LOWER EXTREMITY

S.C. Efetov, G.N. Telkueva, T.S. Efetova

**Summary.** Studying the results of treatment of 135 patients with the skin melanoma (SM) of lower extremities and taking into account different approaches of surgical treatment, authors, set that prophylactic lymphodissection (LD) did not influence on survival rate of patients. The surgical removal of metachrono of the affected lymph nodes (LN) is improved by survivability of patients as compared to tactic of prophylactic LD under the presence of synchronous micrometastases. A tendency to more low survival rate in the second 5-year at temporizing tactic is conditioned by more elderly age of patients of this group. Prophylactic LD favour the appearance of transit metastases. The presence of metastatic affected LN increases the risk of appearance of transit metastases.

**Key Words:** skin melanoma, prophylactic lymphodissection, survival rate.

### Адрес для переписки:

Ефетов С.К.

95051, Симферополь, ул. Калинина, 6, кв. 11

ГУ «Крымский государственный медицинский университет», кафедра онкологии

E-mail: efetov@mail.ru