

ФГБУ  
«РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
РАМН, Москва

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Л.В.Демидов, И.А.Утяшев

*... Разумным и достаточным отступом краев резекции для первичной меланомы кожи с поверхностным ростом (IA, IB стадии), а также с промежуточной толщиной инвазии (IIA стадия) является 1 см; в стадии инвазивного роста (IIB и IIC) необходим отступ в 2 см*

### Введение

Среди злокачественных опухолей кожи меланома занимает особое место. С одной стороны, это связано с агрессивным характером опухоли и серьезностью прогноза, с другой – с возможностью её стойкого излечения на стадии локального процесса [4, 17].

В последние годы в онкологии наметился подход к сберегательным операциям, который подразумевает выполнение щадящего хирургического вмешательства. Предполагается, что такое вмешательство не приведёт больного к инвалидизации и, вместе с тем, будет соответствовать всем принципам радикальности в онкологии. Можно с уверенностью говорить о том, что хирургический метод лечения меланомы кожи (МК) эволюционировал в сторону консервативной хирургии [14, 16, 23, 29, 36, 53, 67]. Повсеместно применяемое до недавнего времени стандартное широкое иссечение первичного очага вытесняется экономными операциями [11, 19, 37, 42, 46]. Внедрению таких подходов способствовали два главных обстоятельства. Во-первых, были хорошо изучены биологические свойства меланомы кожи и определены основные факторы прогноза этого заболевания [5, 6]. Стало очевидным, что местное рецидивирование нехарактерно для МК, а основную проблему в лечении рецидивов болезни составляют регионарные и отдаленные метастазы [9, 15, 33]. Во-вторых, на основе этих знаний были проведены широкомасштабные клинические исследования, позволившие убедиться в приемлемости внедрения методов консервативной хирургии при наличии адекватных показаний [40, 43, 66].

### Первичная меланома кожи – пример дифференцированного прогноза и дифференцированного хирургического лечения

Понятие первичная меланома кожи (ПМК) терминологически призвано отражать локальный характер процесса в отличие от вторичной или метастатической болезни, при которой прогноз зависит не от характеристик первичной опухоли, а от локализации метастазов.

Первичная меланома кожи, безусловно, является ярким примером клинического разнообразия. Будучи локальным процессом, она может иметь хороший, промежуточный и неблагоприятный прогноз. Но даже неблагоприятный прогноз в этой стадии предпочтительнее прогноза метастатической болезни. Больные с ПМК всегда имеют шансы стойкого излечения в достаточно широком диапазоне от 90% до 40%. Они зависят от клинико-морфологических характеристик опухоли и микростадии процесса [58, 59], а также от адекватного лечения [64, 77, 78]. Наиболее правильным методом лечения ПМК является ее хирургическое удаление. Однако адекватной операция может быть признана в том случае, если объем удаленных тканей достаточен для полного контроля над болезнью и, вместе с тем, не приводит к функционально-косметическим дефектам. Долгие годы считалось, что адекватной для ПМК может быть лишь такая операция, при которой здоровая кожа вокруг первичной опухоли иссекается не меньше, чем на 3 см. Исследования последних трех десятилетий опровергли эту догму [75, 76].

## Исторические аспекты хирургического лечения МК

Исторически сложилось так, что определяющими в развитии подходов к хирургическому лечению ПМК были не экспериментальные исследования ученых, а наблюдения хирургов за судьбой больных при различных видах операций. Рекомендации к границам иссечения (ширина и глубина иссекаемого лоскута) были установлены практическими врачами и описаны в литературе. Впервые широко иссекать МК предложил William Norris (1792-1877 гг.) в 1857 году в книге «Eight Cases of Melanosis With Pathological and Therapeutical Remarks of that Disease». Автор рекомендовал иссекать не только опухоль, но и часть здоровых тканей, обрабатывать «... рану каустиком для удаления всех атомов болезни...». Основанием для такой агрессивной тактики был положительный опыт лечения больного с МК, прожившего без рецидива болезни более 8 лет. В остальных 7 случаях отмечались ранние местные рецидивы и генерализация процесса. William Norris писал, что местные рецидивы могут быть следствием узкого иссечения, а в случае диссеминации ни медикаментозное, ни хирургическое лечение неэффективно [60, 61]. Взгляды W. Norris разделяли его современники [62]. Однако следует обратить внимание на тот факт, что большинство первичных больных в то время были с запущенными формами заболевания, и, как следствие, результаты лечения были неудовлетворительными.

В 1907 году William Sampson Handly (1872-1962 гг.) в журнале Lancet опубликовал результаты патолого-ана-

томического исследования одного больного с меланомой [48]. Он определил тип распространения меланомы путем лимфатической пермеации как главный фактор, ответственный за эфферентное распространение опухоли («centrifugal spread»). Кроме того, автор считал, что первичную опухоль может окружать «поле следствия» (field effect), определяемое по соседству с ней [12, 13] и являющееся источником местных рецидивов. Handly предложил стандартную операцию для «меланотической саркомы кожи»:

- 1) кожа вокруг опухоли иссекается циркулярно;
- 2) края резекции должны включать 1 дюйм (приблизительно 2,5 см) нормальной кожи;
- 3) затем кожа вокруг отсепаровывается еще на 1 дюйм;
- 4) края лоскута поднимаются, иссечение продолжается вглубь включая клетчатку, мышцу и глубокую фасцию.

Это предложение фактически стало важным историческим документом, поскольку данные рекомендации служили руководством для лечения ПМК на протяжении последующих нескольких десятков лет.

В 1976 году Neville Davis, руководитель Queensland Melanoma Project в Австралии, один из первых поставил под сомнение необходимость широкого иссечения и высказал предположение, что объем удаленных тканей должен зависеть от прогностических факторов [39].

В 1977 году A. Breslow и S. Macht на основании собственных исследований показали, что опухоли до 0,76 мм толщиной не рецидивируют и не метастазируют. Ранее они же установили, что метастатический по-

Таблица 1.

Границы резекции в кооперированных исследованиях для ПМК туловища и конечностей

| Исследование                            | Количество больных | Толщина опухоли                                                         | Сравниваемые границы резекции | Включенные стадии по AJCC 2009 | Результат                                                                   |
|-----------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| WHO Melanoma Group Trial No. 10 [76]    | 612                | ≤2 мм<br>(0,99 мм в группе 1 см отступа, 1,02 мм в группе 3 см отступа) | 1 и 3 см                      | I - IIA                        | Нет различий                                                                |
| Swedish Melanoma Group [34]             | 989                | 0,8 – 2,0 мм                                                            | 2 и 5 см                      | I - IIA                        | Нет различий                                                                |
| French Cooperative Group [51]           | 336                | ≤2 мм                                                                   | 2 и 5 см                      | I - IIA                        | Нет различий                                                                |
| Intergroup Melanoma Surgical Trial [45] | 486                | 1-4 мм<br>(средняя толщина в обеих группах 1,8 мм)                      | 2 и 4 см                      | I - II B                       | Нет различий                                                                |
| UK Melanoma Study Group [72]            | 900                | ≥2мм<br>(Средняя толщина в группе 1 см – 3 мм, в группе 3 см – 3,1 мм)  | 1 и 3 см                      | I - II C                       | Общая выживаемость не отличается, но местных рецидивов меньше в группе 3 см |
| Swedish Melanoma Trial Group [65]       | 1000               | ≥2мм<br>(pT3, pT4)                                                      | 1 и 3 см                      | I - II C                       | По предварительным данным различий нет                                      |

тенциал опухоли пропорционален ее толщине и глубине инвазии [25, 22]. Это положение было подтверждено последующими исследованиями Hansen и McCarten [47], Wanebo с соавт. [78, 79] а также вытекало из предшествующих работ А. Breslow и W. Clark [23, 24, 30, 31, 32].

В этот период в литературе можно было встретить различного рода рекомендации для иссечения ПМК с границами резекции от 2 см [41] до 15 см [63, 70, 71, 73, 74]. У большинства хирургов по-прежнему не вызывало сомнений, что узкое иссечение неизбежно ведет к местному рецидиву и дальнейшей прогрессии заболевания.

Наряду с публикациями сторонников широкого иссечения в литературе все чаще стали появляться сообщения о клинических исследованиях в целях определения безопасности более экономных иссечений. В начале 80-х годов Cosimi и соавт. [35] опубликовали результаты наблюдения за 136 больными с поверхностной ПМК. Из них у 49 человек опухоль была толщиной 0,3-1,2 мм. На

объем иссечения влияла анатомическая локализация опухоли: иссечение проводилось с ориентировкой на возможность простого ушивания послеоперационной раны. Границы резекции были от 0,7 до 4,0 см. Случаев местных рецидивов не было, хотя гистологическое исследование выявило в 12 случаях участки меланоцитарной гиперплазии резидуального характера вокруг удаленной опухоли.

Таким образом, более чем 30 лет назад основной проблемой хирургического лечения ПМК как у нас в стране, так и за рубежом был вопрос о ширине иссекаемого участка кожи [1-3, 7, 8, 10, 21, 26, 27, 29, 38, 52].

### Результаты законченных кооперированных исследований и рекомендации по объему иссечения ПМК

На сегодняшний день в мире было выполнено шесть проспективных хирургических клинических исследова-

Таблица 2.  
Классификация меланомы кожи по системе TNM (AJCC 2009) [20]

| Классификация | Толщина, мм                                                                                                                   | Изъязвление, митотический индекс                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T             |                                                                                                                               |                                                                                                                  |
| Tis           | Нет данных                                                                                                                    | Нет данных                                                                                                       |
| T1            | < 1                                                                                                                           | a: Без изъязвления, число митозов < 1/мм <sup>2</sup><br>b: С изъязвлением или число митозов > 1/мм <sup>2</sup> |
| T2            | 1,01–2                                                                                                                        | a: Без изъязвления<br>b: С изъязвлением                                                                          |
| T3            | 2,01–4                                                                                                                        | a: Без изъязвления<br>b: С изъязвлением                                                                          |
| T4            | > 4                                                                                                                           | a: Без изъязвления<br>b: С изъязвлением                                                                          |
| N             | Число метастазов в лимфоузлы                                                                                                  | Вид метастазов                                                                                                   |
| N0            | 0                                                                                                                             | Нет данных                                                                                                       |
| N1            | 1                                                                                                                             | a: Микрометастаз <sup>a</sup><br>b: Макрометастаз <sup>b</sup>                                                   |
| N2            | 2–3                                                                                                                           | a: Микрометастаз <sup>a</sup><br>b: Макрометастаз <sup>b</sup>                                                   |
| N3            | 4 и более лимфоузлов с метастазами, или конгломераты лимфоузлов, или транзитные/сателлитные метастазы с поражением лимфоузлов | c: Транзитные/сателлитные метастазы без метастазов в лимфоузлы                                                   |
| M             | Локализация                                                                                                                   | Активность ЛДГ в сыворотке                                                                                       |
| M0            | Отдаленных метастазов нет                                                                                                     | Нет данных                                                                                                       |
| M1a           | Отдаленные метастазы в кожу, подкожную клетчатку или лимфоузлы                                                                | Норма                                                                                                            |
| M1b           | Метастазы в легкие                                                                                                            | Норма                                                                                                            |
| M1c           | Любые другие висцеральные метастазы                                                                                           | Норма                                                                                                            |
|               | Любые отдаленные метастазы                                                                                                    | Повышение                                                                                                        |

<sup>a</sup>Микрометастазы, выявленные после биопсии сторожевого лимфатического узла.

<sup>b</sup>Макрометастазы — клинически определяемые метастазы в лимфоузлы, подтвержденные гистологическим исследованием.

ний, изучавших оптимальные границы резекции для ПМК с различной толщиной опухоли.

Как видно из табл.1, большинство исследований были проведены более 10-20 лет назад, когда применяли устаревшие системы стадирования ПМК. Поэтому для обобщения данных клинических исследований разных лет мы простадировали всех пациентов по последней на сегодняшний день системе AJCC 2009 (см. табл.2 и 3) [20].

Первое исследование было начато в конце 1970-х годов во Франции Меланомной кооперированной группой этой страны (French Melanoma Cooperative Group) и закончено в 1985 году [51]. В протокол были включены 336 больных с ПМК IA-IIA стадиями (ранняя и поверхност-

ные формы заболевания) и толщиной опухоли до 2 мм. Сравнивали безопасность экономного иссечения с отступом на 2 см со стандартным широким иссечением с краем резекции до 5 см. Результаты исследования показали, что сокращение границ резекции не привело к увеличению числа местных и отдаленных рецидивов болезни. Общая выживаемость в двух группах больных была идентичной. Также было установлено, что для ПМК толщиной до 2 мм края резекции могли быть безопасно сокращены до 2,0 см.

Такие же результаты были получены в исследовании Swedish Melanoma Group [34]. В шведском исследовании Swedish Melanoma Study Group сравнивали 2 и 5 см отступы от краев резекции МК толщиной 0,8-2,0 мм. Меди-

Таблица 3.  
Группировка МК по стадиям (AJCC 2009) [20]

| Клиническая стадия <sup>а</sup> |         |         |    | Патоморфологическая стадия <sup>б</sup> |         |         |    |
|---------------------------------|---------|---------|----|-----------------------------------------|---------|---------|----|
|                                 | T       | N       | M  |                                         | T       | N       | M  |
| 0                               | Tis     | N0      | M0 | 0                                       | Tis     | N0      | M0 |
| IA                              | T1a     | N0      | M0 | IA                                      | T1a     | N0      | M0 |
| IB                              | T1b     | N0      | M0 | IB                                      | T1b     | N0      | M0 |
|                                 | T2a     |         |    |                                         | T2a     |         |    |
| IIA                             | T2b     | N0      | M0 | IIA                                     | T2b     | N0      | M0 |
|                                 | T3a     |         |    |                                         | T3a     |         |    |
| IIB                             | T3b     | N0      | M0 | IIB                                     | T3b     | N0      | M0 |
|                                 | T4a     |         |    |                                         | T4a     |         |    |
| IIC                             | T4b     | N0      | M0 | IIC                                     | T4b     | N0      | M0 |
|                                 | Любая T |         |    |                                         | N > N0  |         |    |
|                                 |         |         |    |                                         | T1-4a   | N2a     | M0 |
|                                 |         |         |    | IIIB                                    | T1-4b   | N1a     | M0 |
|                                 |         |         |    |                                         | T1-4b   | N2a     | M0 |
|                                 |         |         |    |                                         | T1-4a   | N1b     | M0 |
|                                 |         |         |    |                                         | T1-4a   | N2b     | M0 |
|                                 |         |         |    |                                         | T1-4a   | N2c     | M0 |
|                                 |         |         |    | IIIC                                    | T1-4b   | N1b     | M0 |
|                                 |         |         |    |                                         | T1-4b   | N2b     | M0 |
|                                 |         |         |    |                                         | T1-4b   | N2c     | M0 |
|                                 |         |         |    |                                         | Любая T | N3      | M0 |
| IV                              | Любая T | Любая N | M1 | IV                                      | Любая T | Любая N | M1 |

<sup>а</sup> Клиническое стадирование включает микростадирование первичной меланомы и клиническую/рентгенологическую оценку метастазов. По традиции его проводят после полного иссечения первичной меланомы и клинической оценки наличия регионарных и отдаленных метастазов.

<sup>б</sup> Патологическое стадирование включает микростадирование и патоморфологическое исследование регионарных лимфатических узлов после частичной (т.е. биопсия сторожевого лимфатического узла) или радикальной лимфаденэктомии. Исключение составляют пациенты со стадией 0 или IA, которым не требуется патоморфологическая оценка лимфатических узлов.

ана наблюдения составила 11 лет для оценки выживаемости и 8 лет для оценки рецидивирования. В исследовании приняло участие 989 больных МК. Общая частота рецидивов составила менее 1% (8 случаев у 989 больных). Различий в безрецидивной и общей выживаемости в обеих группах не установлено.

Изучив безопасность отступа от краев опухоли в 2 см для хирургического лечения ПМК до 2 мм (IA-IIA стадии), Меланомная Кооперированная Группа ВОЗ провела исследование (см. табл.1), в которое были включены 612 больных с ПМК толщиной до 2 мм, но которым иссечение выполнялось еще экономнее [27, 29, 76]. В частности, сравнивали безопасность экономного иссечения с отступом на 1 см от края опухоли и широкого иссечения с границами резекции 3 см. Основываясь на том, что выживаемость в обеих группах была одинаковой и не было статистически достоверных различий в частоте местных рецидивов в группе с экономным иссечением, исследователи рекомендовали иссечение с отступом в 1 см от края опухоли как стандартную операцию для тонкой и поверхностной ПМК IA-IIA стадий.

Учитывая опыт предыдущих исследований, в 1983 году было начато проспективное клиническое исследование Intergroup Melanoma Surgical Trial (USA) [18] у больных с ещё более толстой ПМК. Целью данного исследования было определение оптимальных краев резекции первичной МК с промежуточной толщиной от 1 до 4 мм (IA-IIВ стадии). В исследовании приняли участие 740 больных. Медиана наблюдения составила 10 лет. Изучали две группы больных МК. В первой группе (468 чел.) были больные с МК туловища и проксимальных отделов конечностей, рандомизированные по отступам иссечения первичной опухоли на подгруппы 2 или 4 см. Во второй группе (272 чел.) были больные с МК на голове, шее или дистальных отделах конечностей, иссечение ПМК которым проводилось всегда с отступом 2 см. Анализ данных показал, что локальные рецидивы увеличивали смертность, но отступ от краев резекции ПМК в 2 см является безопасным; наиболее значимым фактором риска рецидива являлось изъязвление первичной опухоли. При анализе результатов лечения в обеих группах не было выявлено статистически достоверной разницы в общей 10-летней выживаемости, а также в количестве местных, транзитных и отдаленных метастазов. Однако после широкого иссечения (ШИ, 4 см) пластика выполнялась в 4 раза чаще (в группе с ШИ-46%, в группе с экономным иссечением (2 см) — 10%,  $p < 0,001$ ) [23, 24, 16], что существенно увеличивало длительность послеоперационного периода и сроки нахождения больных в стационаре.

Спустя 10 лет British Association of Plastic Surgeons [72] начали исследование, в котором уже не ограничивали толщину ПМК. В этом исследовании, начатом в 1993 г., сравнивали отступы резекции меланомы в 1 и 3 см. В исследовании приняли участие 900 больных МК с I-II C стадиями болезни. В группу с отступом в 1 см рандомизировали 453 больных, а в группу с отступом 3 см — 447

больных. Медиана наблюдения составила 5 лет. В группе с отступом 1 см частота локорегионарных рецидивов была достоверно выше: 168 против 142 в группе с отступом 3 см (ОР — 1,26, 95% ДИ 1,0 — 1,59,  $p=0,05$ ). При этом общая выживаемость в обеих группах была одинаковой (ОР смерти 1,07, 95% ДИ 0,85 — 1,36,  $p=0,6$ ). Такие результаты могут свидетельствовать о том, что для ПМК толще 2 мм (IIВ и особенно IIС стадий) отступ от краев резекции в 1 см недостаточен.

Таким образом, на основании двух последних исследований стало понятно, что отступ в 2 см можно считать вполне безопасным. При этом следует отметить, что во всех исследованиях главной задачей была оценка влияния величины отступа резекции ПМК на общую выживаемость, которая, как мы видим, не отличалась. Второстепенной задачей была оценка частоты локальных и региональных рецидивов, которая могла отличаться в зависимости от ширины отступа, что, однако, не влияло на общую выживаемость исследуемой группы больных ПМК.

Из представленных данных видно, что вопрос о безопасных границах отступа у больных с любыми стадиями местного процесса, пожалуй, лишь за исключением IIС, был изучен в проспективных исследованиях, и всегда результат был в пользу экономного иссечения ПМК. Вопрос о величине оптимального отступа при резекции ПМК IIС стадии, которая, по нашим данным, наиболее распространена в российской популяции в связи с поздней диагностикой, наименее изучен в проспективных рандомизированных исследованиях. Поэтому точные рекомендации по безопасным границам иссечения для этой категории больных могут быть скорректированы.

В литературе имеется всего несколько сообщений о ретроспективных исследованиях, которые говорят о высоком риске развития местных рецидивов (12%) и еще более высоком риске развития отдаленных метастазов (60%) у этой категории больных [49, 50, 44].

В настоящее время еще обрабатываются данные второго шведского исследования, в котором участвовали 1000 больных ПМК, с опухолью толще 2 мм (pT3, pT4). В этом исследовании сравнивали уровни отступа от краев резекции в 2 и 4 см. Предварительные результаты 5-летнего наблюдения не выявили разницы между двумя группами [65].

### **Биопсия сторожевого лимфоузла и лимфаденэктомия**

Одной из главных проблем хирургического лечения первичной МК остается высокая частота последующего метастазирования в региональные лимфоузлы. Одним из возможных способов решения этой проблемы является профилактическая лимфаденэктомия (ПЛЭ). Однако данная процедура сопряжена не только с техническими сложностями, но и с послеоперационными осложнениями, что в совокупности ухудшает качество жизни больных и существенно увеличивает стоимость лечения. При этом за последние десятилетия было проведено несколько клинических исследований, так и не доказавших пре-

имущества такого подхода [28, 68, 75, 45]. Сегодня общепринятым методом ранней диагностики метастатического поражения лимфоузлов и, соответственно, определения показаний к выполнению селективной профилактической лимфаденэктомии (СПЛЭ) является биопсия сторожевого лимфоузла. Но влияет ли выполнение биопсии сторожевого лимфоузла на выживаемость больных МК?

Для оценки влияния биопсии сторожевого лимфоузла на выживаемость с 1994 по 2002 г. Morton и соавт. провели многоцентровое клиническое исследование MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial) [56]. 1973 больных с ПМК рандомизировали в соотношении 6:4 в две группы. В первой группе больным выполняли только широкое иссечение меланомы кожи, затем проводили наблюдение. Во второй группе больным выполняли биопсию сторожевого лимфоузла и, при обнаружении микрометастазов, сразу выполняли СПЛЭ. После того как медиана наблюдения составила 59,5 месяца, провели промежуточный анализ. Выявили, что хотя в двух группах 5-летняя общая выживаемость достоверно и не отличалась, 5-летняя выживаемость без прогрессирования была достоверно выше у больных, которым была выполнена биопсия сторожевого лимфоузла (78,5% против 73%,  $p < 0,0065$ ). Среди подгруппы больных с метастазами в л/у и средней толщиной меланомы (1,2-3,5 мм по Бреслоу) непосредственное выполнение СПЛЭ при клинически неопределяемых метастазах в л/у достоверно увеличивает 5-летнюю общую выживаемость в сравнении с отсроченной терапевтической лимфаденэктомией, выполняемой после появления клинически определяемых метастазов в л/у, выявленных при наблюдении (71,1% против 53,4%,  $p < 0,0034$ ). Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что выполнение биопсии сторожевого лимфоузла с последующей СПЛЭ в случае обнаружения микрометастазов достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования. Кроме того, результаты этого исследования показали, что невыявленные микрометастазы в последующем приводят к более обширному вовлечению лимфоузлов в процесс. Так, в группе биопсии среднее число пораженных л/у составило 1,4, тогда как в группе наблюдения 3,3 ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о прогрессировании заболевания в группе наблюдения [57].

Для дальнейшего понимания клинического значения выявления микрометастазов при биопсии сторожевого лимфоузла авторы исследования MSLT-I в сентябре 2004 г. запустили исследование MSLT-II [55], [ClinicalTrials.gov number: NCT00297895]. В исследовании MSLT-II участвуют больные меланомой кожи после биопсии сторожевого лимфоузла и обнаружения микрометастазов, после чего пациентов случайным образом распределяют в две группы: в первой группе больным сразу выполняют СПЛЭ и затем наблюдают в течение 10 лет. Во второй группе даже после обнаружения микрометастазов в сторожевом л/у СПЛЭ не выполняют, а оставляют под наблюдением с регулярным УЗ-исследованием лимфоузлов в течение 10

лет. Если по данным УЗИ мтс в л/у будут выявлены, больному будет выполнена терапевтическая лимфаденэктомия и продолжено наблюдение. В настоящее время набор больных в исследование продолжается. Ожидается набрать 1925 больных. Ожидаемый срок предварительных результатов — сентябрь 2022 г. В этом исследовании будут оценивать общую 10-летнюю выживаемость, 10-летнюю выживаемость без прогрессирования и частоту рецидивов за 10 лет наблюдения.

В качестве другого примера оценки клинического значения биопсии сторожевого лимфоузла можно привести многоцентровое проспективное рандомизированное исследование Sunbelt [54]. Это исследование было проведено с 1997 по 2003 г. для оценки преимуществ высокодозной иммунотерапии ИФН-альфа в сравнении с СПЛЭ или только динамическим наблюдением у больных после выполнения биопсии сторожевого л/у. В этом исследовании проведение высокодозной иммунотерапии ИФН-альфа у больных с одиночными микрометастазами в сторожевые л/у не имело преимуществ по сравнению с тактикой наблюдения. Проведение только СПЛЭ, а также проведение СПЛЭ в сочетании с иммунотерапией высокими дозами ИФН-альфа также не имели преимуществ в сравнении с тактикой динамического наблюдения у больных с микрометастазами в сторожевые л/у, определяемыми только с помощью ПЦР.

### Хирургическое лечение диссеминированной меланомы кожи

Говоря о хирургическом лечении МК, нельзя не остановиться на хирургическом лечении диссеминированных больных. Недавно опубликованные результаты проспективного клинического исследования SWOG S9430 свидетельствуют о том, что у отдельной группы пациентов с метастатической МК IV стадии после проведения радикальной операции медиана общей выживаемости достигает 21 месяца, при этом ожидаемая 4-летняя общая выживаемость составила 31% [69]. Медиана продолжительности жизни больных с IV стадией заболевания обычно составляет от 6 до 10 месяцев. С ноября 1996 г. по ноябрь 2005 в исследовании Southwest Oncology Group (SWOG) принимали участие 77 больных из 18 онкологических центров США с общим состоянием по ECOG 0 – 2. Медиана времени наблюдения составила 5 лет. В первичный анализ вошли данные о 64 больных с общим состоянием 0 – 1; 45% из них ранее получали адьювантную иммунотерапию ИФН-альфа, у 44% перед выполнением операции проводили системную химиотерапию по поводу метастатической болезни. У большинства больных метастатический процесс носил солитарный характер; у 52% были поражены кожа и мягкие ткани, у 31% больных были висцеральные метастазы. У 58 из 64 больных возникли рецидивы, при этом средняя продолжительность жизни без прогрессирования составила около 5 месяцев, ожидаемая 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 31%. Медиана общей продолжительности жизни составила 21 месяц с ожидаемой 1-летней выживае-

мостью в 75%. Среди 72 больных, включая больных с не-радикальной резекцией метастазов, медиана общей продолжительности жизни составила 21 месяц, при этом ожидаемая 1-летняя общая выживаемость составила 69%. 18 больных прожили более 4 лет, у 14 из них были только кожные, мягкотканые или лимфогенные метастазы. При сравнительном анализе больных с висцеральными и невисцеральными метастазами статистически достоверных отличий в общей или безрецидивной выживаемости не установлено, однако отмечалась тенденция ( $P=0.17$ ) к увеличению общей выживаемости больных с невисцеральными метастазами МК.

Несмотря на то, что медиана безрецидивной выживаемости составила всего 5 месяцев, такие пациенты в последующем могут стать кандидатами для повторного удаления возникших метастазов. Кроме того, эти больные после хирургического лечения могут стать кандидатами для клинических исследований адьювантных методов

лечения. Безусловно, результатов одного отдельно взятого исследования (даже кооперированного) недостаточно, чтобы с уверенностью говорить о целесообразности «хирургической погони» за метастазами МК.

## Заключение

Кооперированные клинические исследования, проведенные у больных с ПМК разных стадий, позволили установить разумные отступы краев резекции. Так, для ПМК с поверхностным ростом (IA, IB стадии), а также промежуточной толщиной инвазии (IIA стадия) отступ в 1 см является достаточным. Для ПМК в стадии инвазивного роста (стадии IIB и IIC) необходим отступ в 2 см.

Биопсия сторожевого лимфоузла позволяет осуществить подход к выполнению СПЛЭ, результаты которой демонстрируют улучшение безрецидивной выживаемости при отсутствии влияния на общую выживаемость.

## Литература

1. Анисимов В.В. Местные рецидивы меланомы кожи. Дис...канд. мед. наук. – Л., 1984а. – 234 с.
2. Анисимов В.В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи // Вопр. онкологии. – 1985, №1. – С.32-38.
3. Анисимов В.В. Местные рецидивы и транзитные метастазы после хирургического лечения, первичных меланом кожи // Клиника и лечение меланомы кожи: Тез. Всесоюз симпозиум. – Л., 1990. – С.4-5.
4. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи (диагностика, клиника, прогноз заболевания). – ч.1 и 2. СПб. – Наука, 1996. – 280 с.
5. Березкин Д.П., Вагнер Р.И., Барсегян В.С. Модель индивидуального прогноза у больных меланомой кожи / Акт. вопросы диагностики и лечения меланомы кожи: Сб. научн. тр. НИИ онкологии. – Л., 1987. – С.146-160.
6. Будяк В.А., Соловей П.Ф., Круговой Б.А. Прогностическая значимость метода лечения и некоторых моделирующих факторов при локализованной форме первичной меланомы кожи // Клиническая хирургия. – 1989, №5. – С.48-49.
7. Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Зависимость прогноза меланомы кожи от времени появления региональных метастазов // Вопр. онкологии. – 1986а, №10. – С.21-25.
8. Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Факторы, способствующие местному рецидивированию и региональному метастазированию меланомы кожи // Всесоюз. съезд онкологов, 4-й: Тез. Докл. – Л., 1986. – С.230.
9. Демидов Л.В., Паршикова С.М. К вопросу о прогнозе при меланоме кожи // Сб. Опухоли опорно-двигательного аппарата. – М., 1981, №8. – С.140-143.
10. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В. Пигментные невусы и новообразования кожи // М., 1976. – 176 с.
11. Ackerman A.B., Scheiner A.M. How wide and deep is wide and deep enough? // Hum Pathol. – 1983. – Vol.14. – P.743-744.
12. Aitken D.R., James G., Carey L.C. Local cutaneous recurrence after conservative excision of malignant melanoma // Arch Surg. – 1984. – Vol.19. – P.643-646.
13. Ames F.S., Balch C.M., Reintgen D. Local recurrences and their management. In Balch C.M., Houghton A.N., Milton G.W. et al., eds. Cutaneous Melanoma, ed 2 Philadelphia: JB Lippencott. – 1992. – 287 p.
14. Balch C.M., Murad T.M., Soong S.J., Ingalls A.L., Richards P.C., Maddox W.A. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients // Cancer. – 1979. – Vol.43. – P.883-888.
15. Balch C.M., Houghton A.N., Sober A.J. et al. Cutaneous Melanoma. – 1998.
16. Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P. et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1-4 mm) // Ann Surg. – 1993. – Vol.218. – P.262.
17. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M., Ingalls A.L. and Maddox W.A. A multi-factorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma // Surgery. – 1979. – Vol.86. – P.343-351.
18. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M., Ingalls A.L. and Maddox W.A. A multi-factorial analysis of melanoma. III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II) // Ann. Surg. – 1981. – Vol.193. – P.377-388.
19. Balch C.M., Soong S.J., Milton G.W., Shaw H.M., McGoVem V.J., Murad T.M., McCarthy W.H., and Maddox W.A. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia // Ann. Surg. – 1982. – Vol.196. – P.677-684.

20. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.6199-6206.
21. Bodurtha A.J. Spontaneous regression of malignant melanoma. In: Clark WH, Goldmarm LJ, and Mastrangelo MJ (eds), Human Malignant Melanoma // Clinical Oncology Monographs. New York, San Francisco, London: Game & Stratton. – 1979. – P.227-241.
22. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma // Ann. Surg. – 1975. – Vol.182. – P.572-575.
23. Breslow A., Macht S.D. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma // Surg. Gyneacol. Obstet. – 1977. – Vol.145. – P.691-692.
24. Breslow A. // Ann Surg. – 1977. – Vol.17. – P.902.
25. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma // Ann. Surg. – 1970. – Vol.72. – P.902-908.
26. Beardmore G.L., and Davis N.C. Multiple primary cutaneous melanomas // Arch. Dermatol. – 1975. – Vol.11. – P.603-609.
27. Cascinelli N., Bajetta E., Vaglini M., Buzzoni R., and Nava M. Present status and future perspectives of adjuvant treatment of cutaneous malignant melanoma // Pigment. Cell. Res. – 1983. – Vol.6. – P.187-198.
28. Cascinelli N., Morabito A., Santinami M. et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. WHO Melanoma Programme // Lancet. – 1998. – Vol.351. – P.793-796.
29. Cascinelli N., Van der Esch E.P., Breslow A., Morabito A., Bufalino R. WHO Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma. Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins // Europ. J. Cancer Clin. Oncol. – 1980. – Vol.16. – P.1079-1085.
30. Clark W.H., Jr. Advances in Biology of The Skin. Vol. 8: The Pigmentary System / Eds W.Montagna, F.Hu. London. – 1967. – P.621.
31. Clark Jr., Ainsworth A.M., Bemandino E.A. et al. // Semin. Oncol. – 1975. – Vol.2. – P.83.
32. Clark W.H.Jr, From L, Bemandino E.A. et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin // Cancer. – 1975. – Vol.29. – P.705.
33. Coben M.N., Ketchan A.S., Felix E.Z., Li S.H., Tomaszewski M.M., Costa J., Rabson A.S., Simon R.M., Rosenberg S.A. Prognostic factors in patients undergoing lymphadenectomy for malignant melanoma // Ann. Surg. – 1977. – Vol.86. – P.635-642.
34. Cobn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R., Breivald M., Ingvar C., Johansson H., Jonsson P.E., Krysanter L., Lindholm C., Ringborg U. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm // Cancer. – 2000. – Vol.89. – P.1495-1501.
35. Cosimi A.B., Sober A.L., Mihm M.C., Fitzpatrick T.B. Conservative surgical management of superficially invasive cutaneous melanoma // Cancer. – 1934. – Vol.53. – P.1256-1265.
36. Day C.L.Jr, Mihm M.C.Jr, Lew R.A., Harris M.N., Kopf A.W., Fitzpatrick T.B., Harrist T.J., Golomb F.M., Postel A., Hennessey M.D., Gumport S.L., Raker J.W., Malt R.A., Cosimi A.B., Wood W.C., Roses D.F., Gorstein F., Rigel D., Fnedman R.J., Mmtzis M.M., Sober A.J. Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1.51- 3.99 mm). A conceptual model for tumor growth and metastasis // Ann Surg. – 1982. – Vol.195. – P.1135-1143.
37. Day C.L., Mihm M.C., Sober A.J., Fitzpatrick T.B., Malt R.A. Narrower margins for clinical stage I malignant melanoma / N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol.306. – P.479-482.
38. Day C.L., Harrist T.J., Gorstein F. et al. Prognostic significance of “microscopic satellites” in the reticular dermis and subcutaneous fat // Ann. Surg. – 1981. – Vol.94. – P.108.
39. Davis N.C. Cutaneous melanoma: The Queensland experience // CurrProbl Surg. – 1976. – Vol.13. – P.28-31.
40. Das Gupta T.K. Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma. A ve-year prospective study / Ann. Surg. – 1977. – Vol.186. – P.201-209.
41. Elder D.E., Guerry D.V., Heiberger R.M. et al. Optimal resection margin for cutaneous malignant melanoma // Plast Reconstr Surg. – 1983. – Vol.71. – P.66-72.
42. Esch E.P. vd, Cascinelli N., Preda F., Morabito A., Bufalino R. Stage I melanoma of the skin: Evaluation of prognosis according to histologic characteristics // Cancer. – 1981. – Vol.48. – P.1668-1673.
43. Everall J.D., Dowd P.M. Diagnosis, prognosis and treatment of melanoma // Lancet. – 1977. – Vol.2. – P.286-289.
44. Gallery C., Cochran A.J., Roe D.J., Rees W., Nothanson S.D., Benedetti L.K., Elashoff R.M., Morton D.L. Factors prognostic in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes // Ann. Surg. – 1981. – Vol.196. – P.69-75.
45. Gershenwald J.E., Mansfield P.F., Lee J.E., Ross M.I. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4mm) primary melanoma // Ann Surg Oncol. – 2000. – Vol.7. – P.160-165.
46. Golomb F.M. Editorial discussion for «Optimal resection margin for cutaneous melanoma» // Plast Reconstr Surg. – 1983. – Vol.71. – P.76-78.
47. Hansen M.G., McCarten A.B. Tumor thickness and lymphocytic infiltration in malignant melanoma of the head and neck. t1n // J. Surg. – 1974. – Vol.38. – P.557-561.

48. *Handley W.S.* The pathology of melanotic growths in relation to their operative management // *Lancet.* – 1907. – Vol.1. – P.27-1003.
49. *Karacousi C.P., Balch C.M., Urist M. et al.* Local recurrences in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial // *Ann Surg Oncol.* – 1996. – Vol.3. – P.446.
50. *Karakousis C.P., Holyoke E.D.* Biologic behavior and treatment of intransit metastases of melanoma // *Surg Gynecol Obstet.* – 1980. – Vol.50. – P.29-32.
51. *Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A., Lauret P., Verola O., Auclerc G., Harper P., Banzet P.* Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) // *Cancer.* – 2003. – Vol.97. – P.1941-1946.
52. *Levine A.* On the histological diagnosis and prognosis of malignant melanoma // *J. Clin. Pathol.* – 1980. – Vol.33. – P.101-124.
53. *McCarthy W.H., Shaw H.M., Milton G.W.* Efficacy of elective lymph node dissection in 2,347 patients with clinical stage I malignant melanoma // *Surg Gyn Obstet.* – 1985. – Vol.61. – P.575-580.
54. *McMasters K.M. et al.* Final results of the Sunbelt Melanoma Trial // *J. Clin. Oncol.* – Vol.26. – 2008 (May 20 suppl; abstr. 9003).
55. *Morton D.L., Cochran A.J., Thompson J.F. et al.* Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol.242. – P.302-311.
56. *Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al.* Interim results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) in clinical stage I melanoma [abstract 7500] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.710S.
57. *Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R., Nieweg O.E., Roses D.F., Hoekstra H.J., Karakousis C.P., Reintgen D.S., Coventry B.J., Glass E.C., Wang H.J.* MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma / *N. Engl. J. Med.* – 2006, Sep.28. – Vol.355(13). – P.1307-1317.
58. *Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // *Arch Surg.* – 1992. – Vol.127. – P.392-399.
59. *Milton G.W., Shaw H.N., Farago G.A. et al.* Tumor thickness and the site and time of first recurrence in cutaneous malignant melanoma (Stage I), r // *J. Surg.* – 1980. – Vol.67. – P.543-546.
60. *Norris W.* Eight Cases of Melanosis With Pathological and Therapeutical Remarks on That Disease // *London: Longman, Brown, Green, Roberts.* – 1857.
61. *Norris W.* Case of fungoid disease // *Edinburg. Med. Surg. J.* – 1820. – Vol.6. – P.562.
62. *Papachristou D.N., Fortner J.G.* Melanoma arising under the nail // *J Surg Oncol.* – 1982. – Vol.21. – P.219.
63. *O'Brien J.C.* Skin Tumor II: Melanoma // *Select. Read Plast Surg.* – 1986. – Vol.4, №97. – P.1-18.
64. *Petersen N.C., Bodenham D.C., Lloyd O.C.L. et al.* Malignant melanomas of the skin // *Brit. J. Plast. Surg.* – 1962. – Vol.15. – P.49.
65. *Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K.* Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm / *World Congress on Melanoma, Vancouver, BC, Canada, 6–10 September.* – 2005.
66. *Rumke Ph.* Malignant Melanoma. In: *Pinedo HM and Chabner BA (eds.). The EORTC Cancer Chemother // Annual. 6. Amsterdam: Elsevier.* – 1984. – Vol.427. – P.435.
67. *Schmoekel C., Bockelbrink A., Bockelbrink H., Braun-Falco O.* Low and high-risk malignant melanoma. III. Prognostic significance of the resection margin // *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1983. – Vol.19. – P.237.
68. *Sim F., Taylor W., Pritchard D. et al.* Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study // *Mayo Clin Proc.* – 1986. – Vol.61. – P.697-705.
69. *Sosman J.A., Moon J., Tutbill R.J., Warneke J.A., Vetto J.T., Redman B.G., Liu P.Y., Unger J.M., Flaberty L.E., Sondak V.K.* A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: Results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430 // *Cancer.* – 2011, Mar 31. doi: 10.1002/cncr.26111.
70. *Spellman J.E., Driscoll D., Veles A., Karakousis C.* Thin cutaneous melanoma of the trunk and extremities: An institutional review // *Surg Oncol.* – 1994. – Vol.3, №13. – P.335.
71. *Taylor B.A., Hughes L.E.* A policy of selective excision for primary cutaneous malignant melanoma // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1985. – Vol.1. – P.7-13.
72. *Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J., Cook M., Theaker J., Followfield M., O'Neill T., Ruka W., Bliss J.M.* Excision margins in high-risk malignant melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P.757-766.
73. *Urist M.M., Balch C.M., Soong S.J., Milton G.W., Shaw H.M., McGovern V.J., Murad T.M., McCarthy, Maddox W.A.* Head and neck melanoma in 534 clinical stage 1 patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment // *Ann Surg.* – 1984. – Vol.200. – P.769-775.
74. *Urist M.M., Maddox W.A., Kennedy J., Balch C.M.* Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients // *Cancer.* – 1983. – Vol.51. – P.2152-2156.

75. Veronesi U, Adarnus J, Bandiera D.C., Brenni I, Vd O., Caceres E., Casinelli N., Claudio F., Ikonopisov R.L., JaVorski V.V., KiroV S., Kulakowski A., Lacourl, Lejeune F., Mechi Z., Morabito A., Rode L., Sergeev S., Slooten E.V., Szczygiel K., Trapeznikov N.N., Wagner R.L. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the ecover extremities // *Cancer*. – 1982. – Vol.49. – P.2420-2430.
76. Veronesi U, Cascinelli N., Adamus J. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol.318. – P.1159-1162.
77. Van der esch E.P., Cascinelli N., Preda F. et al. 17 // *Cancer (Philad)*. – 1981. – Vol.48. – P.1668.
78. Wong C.K. A study of melanocytes in the normal skin surrounding malignant melanomata // *Dermatologica*. – 1970. – Vol.141. – P.215-225.
79. Wanebo HJ., Fortner J.G. Woodruff J. et al. Selection of optimum surgical treatment of stage 1 melanoma by depth of microinvasion: Use of the combined microstage technique (Clark-Breslow) // *Ann. Surg.* – 1975. – Vol.82. – P.302-315.