

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF MELANOMA

**I. Mikhailov
K. Kozyreva**

The article describes new approaches to the surgical treatment of primary melanoma, lentigo maligna and superficial melanoma in situ, surgical margins depending on the Breslow index, new prognostic factors such as histological ulceration, treatment of lymph node pools, sentinel lymph node biopsy, indications for it, features of treatment of locoregional recurrent melanoma.

Keywords: surgical treatment of melanoma, localized melanoma, Breslow index, sentinel lymph node biopsy, locoregional recurrent melanoma.

Михайлов Иван Юрьевич

Врач-хирург, Городская клиническая больница № 1
им. Н.И. Пирогова, г. Москва
svethirurgii@mail.ru

Козырева Камилла Фаридовна

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
г. Москва
kami.k.90@mail.ru

Аннотация. В статье описаны новые подходы к хирургическому лечению первичной меланомы, злокачественного лентиго и поверхностно распространенной меланомы in situ, хирургические границы в зависимости от индекса Бреслоу, новые прогностические факторы, такие как гистологическое изъязвление, лечение бассейнов лимфоузлов, биопсия сторожевого лимфоузла, показания к ней, особенности лечения локорегионарной рецидивирующей меланомы.

Ключевые слова: хирургическое лечение меланомы, локализованная меланнома, индекс Бреслоу, биопсия сторожевого лимфоузла, локорегионарная рецидивирующая меланнома.

Меланомы относятся к наиболее агрессивным злокачественным опухолям, что обусловлено быстрым ростом и бурным метастазированием гематогенным и лимфогенным путями. Чаще (87–90% случаев) меланомы поражают кожу (2% среди всех ЗН). Реже (7–8%) она возникает в радужке и сетчатке глаза, мозговой оболочке, пищеводе, в прямой кишке и других внутренних органах. В 3–5% случаев диагностировать локализацию первичной меланомы не удается [2].

Хотя меланомы составляют всего 5% от впервые выявленных злокачественных заболеваний кожи, она является причиной 75% смертей, связанных с новообразованиями кожи. В 2018 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 11258 человек. В 2017 г. грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 7,6 на 100 тыс. населения, стандартизованный — 4,67 на 100 тыс. населения (4,93 и 4,51 у женщин и мужчин соответственно). В структуре заболеваемости меланомы кожи в 2016 г. составила 1,5% у мужчин и 2% у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет составил 3,74% у мужчин и 3,04% у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 61,6 год (оба пола), 61,3 года (мужчины), 61,8 года (женщины). Кумулятивный риск развития меланомы кожи (период 2007–2017 гг., возраст 0–74 года) составил 0,55% [1].

Меланомы преимущественно наблюдаются у молодых людей в возрасте 30–50 лет. Частота заболевания у женщин несколько больше, чем у мужчин. В развитых государствах есть тенденция к быстрому росту заболеваемости меланомой [6].

Актуальным вопросом остается тактика ведения пациентов с меланомой, а именно хирургическое лечение, которое является основным при данном заболевании.

Хирургическое лечение первичной опухоли

При меланоме единственным вариантом лечения локализованной формы является хирургический. После взятия материала для установления диагноза и измерения микроскопической толщины по Бреслоу, границы операционного поля распространяют вширь и вглубь для полного удаления первичной опухоли и всех метастазов. Глубина терапевтического удаления — обычно до уровня мышечной фасции или глубже, и пока нет оснований для пересмотра этого подхода [9].

Боковые границы хирургического иссечения при инвазивной меланоме зависят от толщины по Бреслоу

и определены по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых в общей сложности принимали участие 3300 пациентов, а также Согласительной группы национальных институтов здоровья. В недавнем систематическом обзоре оцененная общая выживаемость продемонстрировала преимущество более широкого удаления (соотношение рисков 1,04; 95% доверительный интервал 0,95–1,15, $P = 0,4$), хотя различия не имели статистической достоверности. Поэтому с уверенностью нельзя исключать незначительное, но потенциально важное различие общей выживаемости между широкой и узкой границами иссечения. Полученных на сегодняшний день данных рандомизированных испытаний недостаточно для определения оптимальных границ иссечения первичной меланомы кожи [9].

Рекомендуются клинически измеряемые во время операции границы иссечения, однако адекватность в дальнейшем должна подтверждаться гистологической оценкой повторного удаления с поправкой на среднее сокращение 20%. Окончательное решение о размере границы должно выноситься после обсуждения с пациентом. Рекомендации должны основываться на основе функциональных и косметических осложнений выбранной границы [10].

По новой классификации AJCC (American Joint Committee on Cancer) очень важным единственным прогностическим фактором наряду с индексом Бреслоу, который влияет на стадирование локализованной меланомы (стадии I и II), является наличие гистологического изъязвления [3].

Злокачественное лентиго и поверхностно распространенная меланома in situ

Злокачественное лентиго (ЗЛ) и другие меланомы in situ редко дают метастазы и задачей лечения является полное удаление опухоли с четкой гистологической границей, хотя размер границ пока не установлен. Другого дополнительного лечения не требуется [8].

ЗЛ лечат полным удалением из-за риска субклинической микроинвазии. Такая микроинвазия может быть пропущена инцизионной биопсией из-за ошибки взятия образцов. Риск прогрессирования в инвазивной меланоме количественно определен недостаточно, но для людей старческого возраста такое прогрессирование вряд ли успеет стать угрожающим на протяжении последующей их жизни. Поэтому при определенных конкретных клинических ситуациях может быть целесообразно лечение другими методами, в частности лучевой терапией, или достаточно только наблюдения.

Пока мало доказательств в поддержку криотерапии, такое лечение может повлечь за собой дальнейшее прогрессирование опухоли, которое будет трудно выявить. Говоря о местном лечении имиквимодом пока нет подтвержденной эффективности, поэтому оно может применяться только в контексте клинических испытаний. Если пациента с ЗЛ лечат не хирургическими способами, то основания такого решения должны быть обсуждены и задокументированы всесторонне мультидисциплинарной командой [8].

Локальные рецидивы ЗЛ возникают у примерно 5% пациентов за 2-х летний период. Целесообразно производить иссечение с микрографическим контролем хирургических границ, хотя установить гистологическую очистку иногда достаточно затруднительно. Меланома in situ на акральных участках или коже половых органов также связана с высоким риском локального рецидива, хотя частота таких рецидивов меньше, чем при других типах меланом in situ. Теоретически меланома in situ метастазов не дает, но иногда такие случаи бывают. Это может происходить, когда гистологический регресс маскирует дальнейшее прогрессирование опухоли, вследствие пропущенной микроинвазии или вследствие прогрессирования после неполного удаления опухоли in situ [8].

Меланома с толщиной по Бреслоу до 1,0 мм

Рекомендуемые хирургические границы выбраны на основе данных Объединенного группового исследования меланомы 10 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В этом рандомизированном испытании сравнивались границы 1 и 3 см для меланом толщиной до 2 мм. При всех исследуемых значениях границ не было ни одного случая локальных метастазов у пациентов с меланомами глубиной < 1 мм при отсутствии различий общей выживаемости. Однако эти выводы были получены на основании анализа данных только 359 пациентов. В исследованиях, проводимых во Франции и Швеции, сравнивались границы 2 и 5 см, и в шведском исследовании в эту группу включали только пациентов с толщиной меланом 0,8 мм и более. Для этой группы была признана безопасной граница 1 см [9].

Меланома с толщиной по Бреслоу 1,01–2,0 мм

Исследование ВОЗ в группе границы 1 см показало незначительное превышение частоты локальных метастазов как первого места рецидива. Между группами значений границы 1 и 3 см не было различий общей выживаемости, однако это исследование не имело достаточной мощности для статистически достоверного

Таблица 1. Рекомендуемые границы хирургического иссечения меланомы

Толщина по Бреслоу	Границы иссечения	Уровень доказательности	Степень доказательности
In situ	5 мм граница до обеспечения полного гистологического иссечения	III	B
< 1 мм	1 см	Ib	A
1,01–2 мм	1–2 см	Ib	A
2,01–4 мм	2–3 см	Ib	A
> 4 мм	3 см	Ib	B

установления этого факта. «Межгрупповое исследование меланомы» сравнивало границы 2 и 4 см удаления опухолей толщиной 1–4 мм. Между этими группами не было выявлено различий ни по локальным рецидивам, ни по выживаемости. В двух других исследованиях принимали участие пациенты с меланомой до 2 мм, при лечении которых также применялись границы 2 или 5 см. В этих работах также не было выявлено различий последствий между группами. Ни в одном из исследований не выполнялось прямого сравнения размеров границ 1 против 3 см, 2 против 4 см или 2 против 5 см, ни в одном из исследований со сравнениями относительно границы 2 см, не было установлено преимуществ более крупных границ. Исследования меньших границ (например, границ 1 против 2 см) либо не проводились, либо имели недостаточную мощность для получения четкого вывода об адекватности границы 1 см. Полученные данные показали обоснованность минимальной границы 1 см, хотя граница 2 см имеет равнозначное соответствие. Окончательное решение должно выноситься на основании анатомической локализации, выводов осмотра мультидисциплинарной командой врачей и после обсуждения с проинформированным пациентом [7, 9].

Меланома с толщиной по Бреслоу 2,01–4,0 мм

Межгрупповое исследование меланомы не показало различий частоты локальных метастазов между группами пациентов со значениями границы 2 и 4 см. Однако наблюдение отдаленных последствий выявило снижение общей выживаемости в группе границы 2 см, хотя это различие несколько не достигло статистической достоверности. Результаты рандомизированного исследования границы 3 см показали достоверный рост частоты локорегионарных рецидивов у пациентов группы границы 1 см, но снижение связанной с меланомой выживаемости опять же несколько не достигало статистической достоверности, при отсутствии различий общей выживаемости. Значение этого наблюдения неизвестно и результаты испытаний значений границ 2 против 4 см и 1 против 3 см не пригодны для прямо-

го сравнения. Для решения этой неопределенности (а это, вероятно, дело отдаленного будущего, из-за необходимости значительного количества пациентов для выявления различия между границами 2 и 3 см), для минимизации риска локорегионарных и отдаленных метастазов используется рекомендованная ранее позиция. Таким образом, в этой группе требуется граница не менее 2 см, хотя граница 3 см имеет равнозначное соответствие. Окончательное решение должно выноситься на основании анатомической локализации, необходимости в кожной пластике, выводов осмотра мультидисциплинарной командой врачей и после обсуждения с проинформированным пациентом [9].

Меланома с толщиной по Бреслоу более 4 мм

В этой группе риск локорегионарных и отдаленных метастазов более 50%. Однако для минимизации риска локорегионарных и отдаленных метастазов здесь действуют те же хирургические задачи. Было проведено рандомизированное исследование, в котором принимали участие пациенты с толщиной меланомы более 4 мм. В данной работе сравнивались границы 1 и 3 см. Результаты показали достоверный рост частоты локорегионарных рецидивов при границе 1 см. При этом уменьшение связанной с меланомой выживаемости несколько не достигало достоверности при отсутствии различий общей выживаемости. Пока нет данных об эффективности границ менее 3 см. Все результаты для этой группы указываются при значении границы 3 см. Также нет признаков необходимости в границе > 3 см. Окончательное решение так же должно выноситься на основании анатомической локализации, необходимости в кожной пластике, выводов осмотра мультидисциплинарной командой врачей и после обсуждения с проинформированным пациентом [9].

Рекомендуемые границы хирургического удаления меланомы приведены в таблице 1 [9].

Некоторые исследователи считают целесообразным использование границ иссечения утвержденных NCCN

(National Comprehensive Cancer Network). Максимальный размер отступа от границы опухоли не превышает 2 см [8].

Лечение бассейнов лимфоузлов

Обследование и лечение лимфатических бассейнов у пациентов с меланомой проводится мультидисциплинарной командой таким образом, чтобы планирование хирургического лечения и обследование проходили одновременно. Пока нет оснований рекомендовать профилактическую лимфаденэктомию для лечения первичной меланомы, кроме, конечно, случаев, когда эта процедура неизбежна из-за распространения первичной меланомы за пределы бассейна лимфатического узла [7].

БСЛУ (биопсия сторожевых лимфоузлов) была разработана как средство обнаружения первого лимфатического узла, в который осуществляется дренаж из кожи, где возникла меланома. Процедура производится одновременно с окончательным широким удалением первичной меланомы. БСЛУ дает информацию для прогноза и все чаще применяется в клинических испытаниях вспомогательной терапии. Пациенты с меланомой с толщиной Бреслоу 1,2–3,5 мм и положительной БСЛУ имеют 75% пятилетнюю выживаемость по сравнению с 90% при отрицательной БСЛУ. Целесообразность БСЛУ обычно рассматривают для пациентов с меланомой ≥ 1 мм, среди которых положительная БСЛУ в 20%. Вместе с тем, при меланоме 1,0 мм частота положительной БСЛУ составляет лишь 5%. Процедура связана с 5% заболеваемостью, что меньше, чем при полном иссечении лимфоузлов. У 20% пациентов с положительной БСЛУ выявляются патологические признаки метастазов в другие регионарные лимфоузлы. Пациентам с положительной БСЛУ обычно назначают финальную лимфаденэктомию. Приблизительно у 5% пациентов не удается определить сторожевой лимфоузел ни с помощью лимфосцинтиграфии, ни хирургически, ни обоими способами. Пациентов предупреждают об этом ограничении. Остается неопределенной важность более детальной оценки сторожевого лимфоузла и ее корреляция с прогнозом. MSLT-1 по общей пятилетней выживаемости не продемонстрировали преимуществ БСЛУ или финальной лимфаденэктомии, также остается невыясненным вопрос, улучшает ли БСЛУ локальный контроль бассейнов лимфатического узла [7, 10].

На сегодняшний день исходя из рекомендаций AJCC БСЛУ рекомендуется при меланоме с индексом Бреслоу 0,8 мм и более или менее 0,8 мм при наличии гистологического изъязвления [7, 10].

Рекомендации по лечению пациентов с клинически отрицательными лимфоузлами:

- ◆ Профилактическое удаление лимфоузлов нецелесообразно;
- ◆ При меланоме IV стадии и выше необходимость в БСЛУ определяется специалистами специализированной мультидисциплинарной команды в области рака кожи;
- ◆ Пациентам объясняют концепцию БСЛУ как процедуры определения стадии опухоли, не имеющей какой-либо доказанной терапевтической ценности;
- ◆ Также объясняют хирургические риски БСЛУ, возможность неудачи поиска сторожевого лимфоузла и получения ложноотрицательного результата [7, 10].

При клинических сомнениях по поводу поражения лимфоузлов рекомендуется пункционно-аспирационная цитология (ПАЦ) лимфоузла. При сохранении сомнений даже при отрицательном результате ПАЦ назначают повторную пункционную аспирацию или трепан-биопсию под визуализационным контролем [7].

Открытая биопсия рекомендуется в случаях, когда сохраняется клиническое подозрение даже при отрицательном результате ПАЦ с успешной аспирацией лимфоцитов. При выполнении открытой биопсии разрез выполняется таким образом, чтобы не было препятствий и риска дальнейшему полному иссечению формального блока регионарных лимфоузлов [7].

Обследование или удаление новообразований бассейна лимфоузла, который дренирует место известной первичной меланомы перед проведением окончательного хирургического лечения может увеличивать риск рецидива меланомы в этом бассейне. Всех пациентов с новообразованиями в бассейне лимфоузла необходимо без какого-либо предварительного обследования срочно направлять в специализированное учреждение для обследования и планирования лечения [7].

Говоря о лечении пациентов с подтвержденными метастазами лимфоузлов радикальную лимфаденэктомию (ЛЭ), должны выполнять исключительно специалисты, которые в год в целом проводят не менее 15 подмышечных или паховых лимфодиссекций [5].

Предоперационное обследование для определения стадии опухоли выполняют аналогично таковому, как при меланоме III стадии. Если такое обследование проводить до операции нецелесообразно, а операция считается необходимой даже при обнаружении отдаленных метастазов, рекомендуется рентгенография и измерение ЛДГ [7, 10].

Образец удаленного блока соответствующим образом маркируется и отправляется на гистологическое исследование. Подмышечная ЛЭ при меланоме должна охватывать все лимфоузлы I–III уровней, что может потребовать иссечения или разделения малой грудной мышцы. Сохраняются сомнения в целесообразности лечения метастазов в паховые лимфоузлы. У 30–44% пациентов с клиническим поражением поверхностных паховых лимфоузлов также поражены тазовые лимфоузлы, и этот риск увеличивается в соответствии с количеством пораженных поверхностных лимфоузлов. При положительности лимфоузла Клоке (лимфатический узел бедренного канала) риск поражения тазовых лимфоузлов колеблется от 44 до 90%. Пока не сообщалось о развитии осложнений в связи с объединенным удалением тазовых и поверхностных лимфоузлов. После подвздошно-пахового удаления пораженных лимфоузлов пальпируемого пахового участка пятилетний срок выживаемости зависит от степени поражения лимфоузлов таза: при одном тазовом лимфоузле — 49%, при двух или трех лимфоузлах — 28%, и при поражении более 3 лимфоузлов — 7% [7].

Возможность проведения паховой ЛЭ рассматривают в следующих случаях:

- ◆ Один клинически пораженный паховый лимфоузел или лимфоузел бедренного треугольника;
- ◆ Один положительный поверхностный паховый сторожевой лимфоузел [7].

Целесообразность подвздошной лимфодиссекции рассматривают в следующих случаях:

- ◆ Более одного клинически пальпируемого пахового лимфоузла и/или лимфоузла бедренного треугольника;
- ◆ КТ- или УЗ-признаки существования более одного пораженного пахового лимфоузла и/или лимфоузла бедренного треугольника, или же поражение тазового лимфоузла;
- ◆ БСЛУ свидетельствует о микроскопическом поражении более одного лимфоузла;
- ◆ Конгломерат паховых лимфоузлов и/или лимфоузлов бедренного треугольника;
- ◆ Микроскопическое или макроскопическое поражение лимфоузла Клоке [7].

Шейные рецидивы должен лечить хирург, специализирующийся на раке кожи головы и шеи, в том числе и меланоме, или мультидисциплинарная команда специалистов в области хирургии головы и шеи, специализирующаяся на меланоме. Выполняется полное (не селективное) удаление рецидивов на шее. Под термином «полное удаление» подразумевается:

- ◆ Радикальное удаление уровней 1–5;

Модифицированное радикальное удаление — то же самое, что описано выше, но с сохранением дополнительного позвоночного нерва, внутренней яремной вены и кивательной мышцы;

- ◆ Расширенное радикальное удаление — радикальное удаление вместе с околоушной и/или задней затылочной цепью [4].

Несмотря на проведение радикальной операции, риск будущих локорегионарных рецидивов составляет 16–32% [4].

Локорегионарная рецидивирующая меланوما кожи и мягких тканей

Хирургическое лечение представляет собой вариант выбора для отдельных локальных или регионарных метастазов. Иссечение должно быть клинически и гистологически полным, однако широкая граница не требуется. Множественные малые опухоли дермы (< 1 см) хорошо реагируют на лечение CO₂ лазером. Для опухолевого поражения дермы, которое прогрессирует несмотря на хирургическое удаление или лечение лазером, а также для подкожных или глубоких метастазов на конечностях рассматривают возможность химиотерапии с изолированной инфузией конечности (ИИК) мелфалана и актиномицина D или же с изолированной перфузией конечности (ИПК). ИИК является менее инвазивной процедурой, чем ИПК, и может с легкостью быть повторена, хотя она и не столь эффективна. ИИК целесообразна для пациентов с небольшим объемом поражения (< 5 см) и при наличии сопутствующих заболеваний, которые являются противопоказаниями для ИПК. Пациентам с массивными поражениями (> 5 см) лучше поможет ИПК с применением комбинации мелфалана с фактором некроза опухоли (ФНО), однако недавнее испытание монотерапевтического применения мелфалана не подтвердило преимуществ добавления ФНО. Лучевую терапию можно назначать пациентам, заболевание которых другими способами контролировать не удастся. Пациентов, отбираемых для проведения ИИК/ИПК, должны направлять в специализированные центры. Роль электрохимиотерапии с системным или внутриочаговым введением блеомицина пока еще проходит оценку [7].

Рекомендации по лечению локорегионарной меланомы:

1. Перед проведением формального иссечения блока берутся образцы из лимфоузлов с клиническими подозрениями на меланому с помощью пункционно-аспирационной цитологии (ПАЦ). Если, невзирая на наличие лимфоцитов, ПАЦ дает

- отрицательный результат и подозрения сохраняются, выполняют открытую или трепан-биопсию.
2. Перед иссечением лимфоузлов, который должен проводить исключительно специалист соответствующей специализации, необходимо как можно скорее установить стадию опухоли с помощью КТ-сканирования.
 3. Лечение локорегионарных рецидивов на конечностях носит облегчающий характер. Могут рассматриваться варианты хирургического иссечения, СО2 лазер или изолированная перфузия или изолированная регионарная инфузия конечности [7].

При диссеминированной меланоме хирургическое лечение не показано, применяются различные варианты химиолучевой и таргетной терапии [7].

Таким образом, следуя новым подходам тактики ведения пациентов с меланомой процесс ее лечения представляет собой многоэтапный процесс: ранняя хирургическая экстирпация клинически подозрительного очага и расширение границ («каждая меланома оперируется 2 раза»), БСЛУ при наличии показаний (глубина 0,8 мм и более либо менее 0,8 мм при наличии гистологического изъязвления) и адьювантное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
2. Adler N.R., Kelly J.W., Guitera P, et al. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med J Aust* 2019, 210 (1):41–47.
3. El Sharouni M.A., Aivazian K., Witkamp A.J., et al. Association of histologic regression with a favorable outcome in patients with stage 1 and stage 2 cutaneous melanoma. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 166–173.
4. Hanson J., Demer A., Liszewski W., et al. Improved overall survival of melanoma of the head and neck treated with Mohs micrographic surgery versus wide local excision. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:149–155.
5. Leiter U., Stadler R., Mauch C., et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 10; 37 (32): 3000–3008.
6. Lobl M.B., Santos C., Clarey D., et al. Treatments and associated outcomes of acral lentiginous melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:230–234.
7. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., et al. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 01; 30 (12): 1884–1901.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 2. 2019.
9. Shon W., Frishberg D.P., Gershenwald J., et al. Protocol for the examination of excision specimens from patients with melanoma of the skin, version 4.2.0.0. Accessed March 8, 2021.
10. Swetter S.M., Tsao H., Bichakjian C.K., et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jan; 80 (1): 208–250.