

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© МЕЛЬНИКОВ П.В., 2017
УДК 616.5-006.81.04-089

Мельников П.В.

МЕСТО ХИРУРГИИ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», 143900, Московская область, г. Балашиха, Россия

Последние успехи в лечении меланомы связаны с системной терапией препаратами новых классов, однако место хирургии остается основным в лечении как локализованной, так и распространенной меланомы. В данном обзоре литературы систематизированы современные представления о местном иссечении первичной опухоли, значении биопсии «сторожевого» лимфоузла и возможности хирургического лечения отдаленных метастазов меланомы.

Ключевые слова: обзор; меланома; широкое иссечение; ограниченное иссечение; биопсия «сторожевого» лимфоузла; полная лимфаденэктомия; отдаленные метастазы меланомы.

Для цитирования: Мельников П.В. Место хирургии в современном лечении меланомы кожи. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (1): 51–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-51-56>

Для корреспонденции: Мельников Павел Викторович, канд. мед. наук, врач-онколог 2-го онкологического хирургического отделения; 143900, Московская область, г. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6, E-mail: drmelnikov84@gmail.com.

Melnikov P.V.

THE PLACE OF SURGERY IN MODERN TREATMENT OF SKIN MELANOMA

Moscow Regional Oncological Dispansery, Balashikha, 143900, Russian Federation

Recent breakthroughs in the treatment of melanoma are associated with the systemic therapy by drugs of new classes, however, the place of surgery remains to be the main in the management of both localized and widespread melanoma. In this literature review, there are systematized the modern concepts of local excision of the primary tumor; the value of biopsy of sentinel lymph node and possibilities of surgical treatment of distant metastases of melanoma.

Keywords: review; melanoma; wide excision; narrow excision; sentinel lymph node biopsy; complete lymph node dissection; melanoma distant metastases

For citation: Melnikov P.V. The place of surgery in modern treatment of skin melanoma. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(1): 51–56. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-51-56>

For correspondence: Pavel V. Melnikov, MD, PhD, Oncologist of the 2nd Oncological Surgical Department; Balashikha, 143900, Russian Federation. E-mail: drmelnikov84@gmail.com.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 24 October 2016
Accepted 24 November 2016

Биология (опухоли) – это Король, отбор (больных) – это Королева, а технические детали хирургических вмешательств – это Принц и Принцесса их царства, которые часто пытаются свергнуть мощные силы Короля и Королевы. Как правило, безрезультатно в долгосрочной перспективе, хотя и с некоторыми временными очевидными победами.

Blake Cady, MD [1]

Введение

Человечество знакомо с меланомой кожи практически на протяжении всей своей истории, ведь описал это заболевание еще в V в. до н. э. великий Гиппократ. В новейшее время все успехи в лечении данного заболевания неразрывно связаны с хирургией: первое успешное иссечение меланомы выполнил J. Hunter в 1787 г., в 1892 г. Н. Snow настаивал на необходимости дополнять иссечение первичной опухоли полным удалением регионарных лимфоузлов, а W. Handley в 1905 г. на основании своих наблюдений заложил основные принципы хирургического лечения на последующие без малого 100 лет [2]. Однако

открытие мутантных генов *NRAS* (1984 г.) и *BRAF* (2002 г.) в большинстве случаев меланомы кожи, а также улучшение результатов лечения отдельных форм метастатической меланомы после одобрения FDA интерлейкинов в 1992 г. и особенно вемурафениба и ипилимумаба в 2011 г., несколько вытеснили традиционную хирургию, по крайней мере из медицинских публикаций. И действительно, из 8 важнейших событий в борьбе с онкологическими заболеваниями в 2015 г. выделены 3 события, связанные с новыми лекарственными препаратами, успешно применяемыми в лечении меланомы [3]. Целью данного обзора литературы является оценка современного места хирургии в лечении меланомы.

Местное иссечение опухоли – осталась ли интрига?

Что толкает хирурга на выполнение широкого иссечения первичной меланомы? На наш взгляд, это неясность механизма местного рецидива. В некоторых случаях он может возникать вследствие радикального хирургического вмешательства, однако в большинстве случаев обусловлен биологически-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ми особенностями опухоли. Существенные факторы риска локального рецидива опухолей включают толщину опухоли, изъязвление, лимфоваскулярную инвазию, локализацию первичной меланомы, вовлеченность лимфоузлов, десмопластический подтип и формирование микросателлитов опухоли [4–7]. Несмотря на то что почти все проспективные и ретроспективные исследования по поводу ширины краев резекции организованы хирургами, при анализе микроскопических границ резекции группой патологоанатомов установлено, что границы от края опухоли более 0,8 см (то есть 1 см после 20% коррекции при подготовке гистологического препарата) не увеличивают частоту местного рецидива [8].

Однако 85% больных, у которых первым признаком возврата заболевания был местный рецидив, умирают, а 10-летняя выживаемость больных с местным рецидивом составляет 5% [9], т. е. при неопределенных юридических последствиях хирургии «перестраховываются». Хотя в последние два десятилетия были проведены 6 международных мультицентровых рандомизированных исследований, сравнивающих операции с широкими (более 2 см) и узкими (в пределах 2 см) границами резекции (табл. 1). Результаты убедительно доказали, что расширение границ резекции не уменьшает частоту местного рецидива, так же как и не увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. Это оказалось справедливым как для тонких меланом (до 2 мм толщиной), так и для промежуточных и тол-

Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования, сравнивающие результаты операций с широкими и узкими границами резекции

Клиническое исследование	Число пациентов	Толщина опухоли, мм	Края резекции, см	Общая выживаемость, %	Местные рецидивы, %
French Cooperative Group, 2003 [9]	336	≤2	2 или 5	87/86 (10-летняя)	0,6/2,4 (NS)
Swedish Melanoma Group, 2000 [10]	989	≤2	2 или 5	90/93 (5-летняя)	0,8/1,0
WHO Melanoma Group, 1998 [11]	612	≤2	1 или 3	87/87 (10-летняя)	1,3/0
Intergroup Melanoma Surgical Trial [12]	486	1–4	2 или 4	80/82 (6-летняя)	0,8/1,7
UK Melanoma Study Group, 2004 [13]	900	>2	1 или 3	68/70 (5-летняя)	3,3/2,9
Swedish Melanoma Trial Group II [14]	1000	>2	2 или 4	Различия недостоверны	

Примечание. Здесь и далее: NS – различия статистически недостоверны.

Таблица 2

Рекомендации по хирургическому лечению первичной меланомы в разных странах (границы резекции в см в зависимости от толщины меланомы по Бреслоу)

Страна	Толщина меланомы по Бреслоу, мм		
	1,01–2,0	2,01–4,0	>4,0
Границы резекции, см			
Австралия [15]	1–2	1–2	2
США [16]	1–2	2	2
Великобритания [17]	1–2	2	2
Германия [18]	1	2	2
Швейцария [19]	1	2	2
Голландия [20]	1	2	2

стых меланом (более 2 и 4 мм соответственно).

Данные исследований нашли свое отражение в национальных рекомендациях по лечению меланомы в разных странах (табл. 2), среди которых стоит особенно отметить рекомендации для Австралии и США [15, 16], где наблюдается наибольшая частота заболеваемости и летальности на 100 тыс. населения в мире и имеется наибольший опыт лечения данного заболевания: в Австралии заболеваемость/летальность составляют соответственно 58,5/9,6 у мужчин и 9,6/3,6 у женщин, в США те же показатели – 28,2/4,1 у мужчин и 16,8/1,7 у женщин. Даже при меланоммах промежуточной толщины допустима граница лишь в 1 см, а при толстых меланоммах не более 2 см.

Казалось, что неразрешенных вопросов при определении границ резекции не осталось, и можно ограничиться рекомендованной шириной эксцизии 1–2 см, но результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) К. Wheatley и соавт. [21] внесли в дискуссию свои аргументы. Изучив дизайн тех же РКИ, с учетом возможного bias (предвзятого отклонения), исследователи пришли к неожиданным выводам – узкие края резекции с вероятностью 99; 92 и 92% ухудшали меланом-специфическую и безрецидивную выживаемость, а также соответственно увеличивали риск местного рецидива. Таким образом, точных данных, говорящих о преимуществе того или иного метода, нет. Необходимо проведение новых РКИ с хорошим дизайном и соответствующей интерпретацией данных.

Что же касается глубины иссечения первичной меланомы кожи, то доказательной базы, а соответственно рекомендаций и стандартов нет. В статье Т. Grotz и соавт. [22] приведены данные анкетирования 320 врачей, занимающихся хирургией меланомы. Выяснено, что более 75% респондентов иссекают меланому до мышечной фасции либо включая ее. При анализе подгрупп анкетированных установлено, что порядка 35% врачей, которые выполняют в среднем 6–19 операций в месяц, иссекают мышечную фасцию, в то время как у хирургов, которые выполняют 5 и менее операций, а также 10 операций, – сверхглубинные иссечения выполняются всего примерно в 10% случаев. Еще более спорной выглядит зависимость выбора глубины эксцизии от загруженности больными с меланомой – предпочтение в

иссечении с мышечной фасцией отдавали около 10% хирургов, у которых лечение меланомы составляет 10% и менее от их клинической практики, соответственно при загруженности от 11 до 25% – доля достигала 35%, а наиболее специализированные врачи в лечении меланомы (от 25 и более 50%) иссекали мышечную фасцию лишь в 12–15% операций, что хотя и имеет статистически достоверную разницу, но небольшую по сравнению с теми, кто занимается хирургией меланомы нечасто.

Делать биопсию сигнального лимфоузла при меланоме нельзя наблюдать – где поставить запятую?

Вследствие неудовлетворенности результатами как плановой рутинной лимфаденэктомии, так и тактикой активного наблюдения, 25 лет назад предложено Sentinel lymph node biopsy (SLNB) – лимфатическое картирование и биопсия сигнальных лимфоузлов для индивидуализированного решения проблемы метастатического поражения региональных лимфоузлов [23, 24]. SLNB – это мини-инвазивная диагностическая процедура с низким уровнем осложнений; для ее выполнения используется синий краситель и меченные радиоактивными изотопами частицы, помогающие обнаруживать первый (т. е. сигнальный) узел или узлы регионального бассейна, в которые поступает лимфа от первичной меланомы. PKI Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) [24], начатое в 1994 г. с целью определить клиническое значение данного метода, было закончено в 2002 г. В 2006 г. опубликованы результаты 5-летнего третьего промежуточного анализа, где выделили пациентов с первичной меланомой промежуточной толщины (1,2–3,5 мм), у которых выполнение полной лимфаденэктомии после определения положительного сигнального лимфоузла могло привести к улучшению результатов. Однако в работе, анализировавшей 10-летние результаты MSLT-I, было показано,

что кумулятивная частота поражения лимфоузлов одинакова как при толстой, так и при промежуточной меланоме – около 41 и 20% соответственно, независимо от лечебной тактики. Десятилетняя безрецидивная выживаемость была лучше в группе SLNB. Эти данные объясняются просто – у больных в первые 5 лет удаляли пораженные регионарные лимфоузлы сразу, а в группе наблюдения начинали удалять ближе к 1–3-му году, однако к 10-му году наблюдения обе группы по этому показателю сравнялись (табл. 3).

Однако в прогностическом плане раннее выявление регионарных метастазов не помогло улучшить результаты лечения. Так, результаты меланома-специфической выживаемости достоверно не различались как на 5-, так и на 10-летнем отрезке наблюдения (см. табл. 3).

В результате метаанализа [25], включающего 8 различных по дизайну исследований (проведенных с 2005 по 2014 г.), в которые вошли 1347 больных с меланомой промежуточной толщины и 314 больных с толстой меланомой (всего 2001 пациент), также не было найдено преимуществ, улучшающих общие результаты лечения (табл. 4).

Вопрос о целесообразности полной лимфаденэктомии (CLND) постоянно возникает в свете осложнений, развивающихся после ее выполнения. В исследовании M. Guggenheim и соавт. из 102 больных с меланомой, подвергшихся CLND по поводу позитивных SLNB, в течение 60 дней осложнения возникли в 42% наблюдений: в паховой области – 48%, в подмышечной области – 47%, в области шеи – 8%. Несмотря на то что 95% осложнений были I–II степени по классификации Clavien–Dindo, почти 20% больных после CLND страдали лимфедемой III–IV степени, у 29% отмечены незапланированные госпитализации и обращения к врачам, 35% больных потребовались повторные вмешательства [26]. На возникший вопрос, нужно ли больным с микрометаста-

Таблица 3

Результаты лечения после биопсии сторожевых лимфоузлов и при активном наблюдении в зависимости от разной толщины меланомы по Бреслоу, согласно MSLT-I

Толщина меланомы по Бреслоу	Лечебная тактика	Меланома-специфическая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
		5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %	<i>p</i>	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %	<i>p</i>
Промежуточная толщина (1,2–3,5 мм)	SLNB	86,6 ± 1,3	81,4 ± 1,5	0,18	77,8 ± 1,6	71,3 ± 1,8	0,01
	Наблюдение	85,7 ± 1,6	78,3 ± 2,0		72,7 ± 2,1	64,7 ± 2,3	
Толстая меланوما (3,5 мм и более)	SLNB	67,0 ± 3,7	58,9 ± 4,1	0,56	56,2 ± 3,9	50,7 ± 4,0	0,03
	Наблюдение	67,5 ± 4,5	64,4 ± 4,6		43,7 ± 4,7	40,5 ± 4,7	

Таблица 4

Результаты лечения после биопсии сторожевых лимфоузлов и при активном наблюдении в зависимости от разной толщины меланомы по Бреслоу

Вид меланомы	Тактика	Осложнения, 30 дн	10-летняя меланома – специфическая выживаемость, %	Частота местных и региональных рецидивов	Отдаленные метастазы
Меланома промежуточной толщины (1,2–3,5 мм)	SLNB	Меньше в лимф. бассейне, одинаково в месте первичной опухоли	81,4 ± 1,5	(NS)	Больше
	Наблюдение		78,3 ± 2,0 (NS)		Меньше
Толстая меланوما (3,5 мм и более)	SLNB		58,9 ± 4,1	(NS)	Больше
	Наблюдение		64,4 ± 4,6		Меньше

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

зами (которых выявляют в 16% случаев позитивных SLNB) выполнять CLND, постарались ответить авторы исследования DeCOG trial, которое проводилось с января 2006 по декабрь 2014 г. У 1269 пациентов с меланомой более 1 мм выявили позитивные микрометастазы в SLNB. 473 пациента согласились на участие в проспективном РКИ, определяющем выживаемость больных с микроскопическими позитивными лимфоузлами после CLND или в ходе активного наблюдения. В промежуточном анализе [27] было показано, что результаты лечения как после удаления лимфатических узлов, так и при активном наблюдении одинаковы (табл. 5), что еще раз показывает биологические особенности опухоли. Возможно, дополнительные ответы будут получены по результатам РКИ Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II, в котором производится исследование CLND в сравнении с УЗ-наблюдением на группе из более чем 1900 пациентов с SLNB-позитивной меланомой (NCT00297895). Окончательные выводы следует ожидать не ранее чем в 2022 г. [28].

При всей неоднозначности SLNB и недостатке данных по улучшению продолжительности жизни, во многих национальных рекомендациях уже говорится о проведении SLNB при опухоли более 1 мм в специализированных центрах как о предпочтительном варианте [17].

Хирургическое лечение отдаленных метастазов меланомы

Традиционный подход гласит, что хирургия не является радикальным методом лечения отдаленных метастазов меланомы, по сути, оставаясь паллиативным лечением. Это мнение основано на концепции, что у пациентов с метастазами обычно имеются дополнительные occultные микрометастазы и циркулирующие опухолевые клетки (у больных с IV стадией – 52% согласно John Wayne Cancer Institute – JWCI). Однако развитие метастаза – это сложный процесс. Опухолевая клетка должна экстравазироваться из первичного очага в кровяное русло, избежать иммунного ответа, прирасти к эндотелию капилляра органа-мишени, выделить ферменты для внедрения в основание мембраны и заполнить интерстициальное пространство, где возможен ангиогенез с привлечением факторов роста для пролиферации. Таким образом, несмотря на присутствие в крови, только небольшая часть циркулирующих опухолевых клеток может перерасти в специфический метастатический депозит [29]. Несмотря на то что ниже будут представлены ретроспективные и нерандомизированные по дизайну исследования, в которых

Таблица 6

Выживаемость в зависимости от типа отдаленных метастазов

Наименование	Выживаемость	
	5-летняя, %	10-летняя, %
Солитарные метастазы	12–20	14
Множественные метастазы	0	0
Полная резекция метастаза	18	Нет данных
Неполная резекция метастаза	4	Нет данных

сложно отделить истинный успех хирургического вмешательства от естественной биологии заболевания, сразу можно выделить солитарный характер метастаза (86% пациентов первично представлены с одним mts-пораженным органом) [29, 30]. Поэтому высококласная хирургия обуславливает наилучшие результаты для отобранных больных, и для них зачастую хирургия является единственным спасением (табл. 6) [30].

Стадия IV, категория M1a – метастазы в кожу, мягкие ткани, отдаленные лимфоузлы

Больные с данным распространением представлены наиболее часто – более 40% всех распространенных форм меланомы [31–33]. При этом результаты лечения у данной категории больных являются наиболее обнадеживающими – медиана выживаемости 18–60 мес [31, 33]. Факторы благоприятного прогноза: малое количество очагов и их малые размеры, больший безрецидивный интервал. Однако необходимо помнить некоторые рекомендации по агрессивному хирургическому подходу – 2-см границы (так как меланома может инфильтрировать ткани), а при метастатическом поражении нерегиональных лимфатических бассейнов – полная лимфаденэктомия [31].

Стадия IV, категория M1b – метастазы в легкие

Данная форма распространения – наиболее частая среди случаев метастазирования в паренхиматозные органы (12–36%), поэтому неудивительно, что накоплен богатый клинический материал лечения данных пациентов (табл. 7). В ряде работ продемонстрировано, что метастазы в легкие ассоциированы с большей выживаемостью (10–28 мес), нежели чем при метастазах в другие висцеральные органы [34, 35]. Факторами благоприятного прогноза, улучшающими выживаемость, являются возможность R0-резекции, больший безрецидивный интервал (более 36 мес), 2 или меньше пульмональных узла, отсутствие экстраторакальных метастазов, предшествующий ответ на химио-/иммунотерапию, отсутствие признаков метастазов в лимфоузлах [36, 37]. По данным International Registry of Lung Metastases (5206 пациентов из 18 отделений), в подгруппе из 282 пациентов, перенесших полное удаление легочных метастазов меланомы, удалось достигнуть 5-летней выживаемости у 21% больных, а 10-летней – у 14% [38]. Важность именно полного удаления метастазов меланомы в легкие показана в работе A.S. Caudle и соавт., где отмечено улучшение 5-летней общей выживаемости с 4 до 20%, а медианы выживаемости с 10 до 28 мес [37].

Таблица 5

Результаты лечения у больных меланомой после выявления микрометастазов в сигнальных лимфоузлах в зависимости от наблюдения и лимфаденэктомии

Тактика ведения	Число пациентов	Рецидив в регионарных лимфоузлах	3-летняя общая выживаемость	5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов	5-летняя безрецидивная выживаемость
Наблюдение	233	14,6%	$p = 0,029$	80,4%	Одинаковая
CLND	240	8,3%		80,1%	

Таблица 7

Результаты лечения метастазов меланомы в легкие

Исследование, год публикации	Число наблюдений	Медиана выживаемости, мес	5-летняя общая выживаемость, %
John Wayne Institute, 1998 [39]	45	23,1	15,6
International Registry of Lung Metastases, 2000 [40]	282	19	22
Duke University Medical Center, Durham, USA, 2007 [41]	249	19	21
Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, USA, 2006 [42]	86	35	33
Memorial Sloan Kettering, 2007 [43]	26	40	29

Стадия IV, категория M1c – метастазы в желудочно-кишечный тракт

Возникают сравнительно редко – в 2–4% наблюдений. Прогноз при данной форме неблагоприятный – медиана выживаемости всего 5–11 мес. Около 50% больных, умирающих от метастатической меланомы, имеют в том числе вовлечение ЖКТ [44]. Наиболее часто поражаются тонкая кишка (75%), толстая кишка (25%) и желудок (16%). В основном имеются следующие симптоматические проявления: боль (29–55%), непроходимость (27%), кровотечение (27%), пальпируемая опухоль (12%) или потеря веса (9%) [44–47]. Несмотря на крайне негативный прогноз, в некоторых работах показаны успешные результаты: при полной резекции 5-летняя выживаемость улучшается до 38–41% [44].

Стадия IV, категория M1c – метастазы в печень

Метастазы в печени возникают у 15–20% пациентов с метастатической меланомой кожи. В исследовании, основанном на данных John Wayne Cancer Institute и Sydney Melanoma Unit, только 2% (35 из 1750) больных явились кандидатами на хирургическое лечение. В конечном счете только у 24 пациентов удалось выполнить удаление метастазов в печени, и только у 18 была выполнена полная резекция. Общая выживаемость составила 2–4 мес у пациентов с нерезектабельными метастазами и 28 мес при полном удалении метастаза [48].

Стадия IV, категория M1c – метастазы в селезенку, надпочечники, поджелудочную железу

Достаточно редкая форма метастазирования, при этом имеющая драматическое улучшение выживаемости посредством хирургической резекции. В исследовании John Wayne Cancer Institute собран опыт лечения 60 пациентов (табл. 8) [49]. В результате продемонстрировано улучшение 5-летней выживаемости с 0 до 24%.

Стоит отметить, что подавляющее число исследований, указанных выше, были проведены в эпоху до введения таргетных препаратов и во многом отображают возможности именно хирургического лечения.

Заключение

Любая первичная кожная меланома может быть удалена с безопасными границами, не превышающими 2 см. При таком расстоянии границ резекции от опухоли не повышается частота местных рецидивов и местного рецидива и не ухудшается отдаленная выживаемость, однако нужны дополнительные данные по определению факторов риска рецидива и прогноза. В настоящее время среди профессионального сообщества нет единого мнения по поводу глубины иссечения кожной меланомы, о чем говорит отсутствие доказательной базы и указаний в национальных стандартах. У больных с меланомой более 1 мм возможно симультанное субклиническое метастазирование в региональные лимфоузлы (примерно в 20,8% наблюдений). Биопсия сигнальных лимфоузлов играет большую роль в уточнении стадии заболевания и локальном контроле. Однако влияние последующей полной лимфаденэктомии на отдаленную меланома-специфическую выживаемость не установлено и является целью двух основных рандомизированных международных исследований. Оптимальной тактикой лечения отдаленных метастазов, по всей видимости, является комбинация хирургии и иммуно-таргетной системной терапии. Вновь появляющиеся таргетные препараты продолжают демонстрировать обнадеживающие результаты в 1–3-й фазах РКИ, поэтому все больше пациентов будут кандидатами на предоперационное, послеоперационное и «вместооперационное» системное лечение. В то же время соответствующий отбор пациентов на хирургическое лечение, учитывая данные клинического обследования пациента с целью выявления распространения опухоли, с одной стороны, и ее молекулярно-биологического профиля для определения персонализированного лечения – с другой, и будут определять успехи хирургического лечения в ближайшее время.

Таблица 8

Результаты хирургического лечения метастазов меланомы в паренхиматозные органы

Орган-мишень	Все оперированные пациенты			Все оперированные пациенты			Все оперированные пациенты		
	число пациентов	медиана выживаемости, мес	5-летняя выживаемость, %	число пациентов	медиана выживаемости, мес	5-летняя выживаемость, %	число пациентов	медиана выживаемости, мес	5-летняя выживаемость, %
Надпочечник	26	20,0	9	18	28,2	13	8	7,7	0
Печень	15	14,1	20	9	27,7	33	6	10,4	0
Поджелудочная железа	8	23,8	37,5	6	24,4	50	2	8,2	0
Селезенка	11	27,6	0	11	27,9	0	0	Нет данных	Нет данных
Всего ...	60	20,9	17	44	27,6	24	16	8,4	0

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cady B. Basic principles in surgical oncology. *Arch Surg.* 1997; 132: 338–46.
- Rebecca V.W., Sondak V.K., Smalley K.S.M. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* 2012; 22(2): 114–22.
- Weintraub A. Eight Milestones of 2015. In: *The War on Cancer*. Forbs.; 2016. <http://www.forbes.com/sites/arenweintraub/2016/01/01/8-milestones-of-2015-in-the-war-on-cancer/#78aa4dd053bc>
- McKinnon J.G., Starritt E.C., Scolyer R.A., McCarthy W.H., Thompson J.F. Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: analysis of 2681 patients with melanomas ≤ 2 mm thick. *Ann. Surg.* 2005; 241(2): 326–33.
- Dong X.D., Tyler D., Johnson J.L., DeMatos P., Seigler H.F. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer.* 2000; 88: 1063–71.
- Borgstein P.J., Meijer S., van Diest P.J. Are locoregional cutaneous metastases in melanoma predictable? *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6: 315–21.
- Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M., Ross M.M., Smith T.J., Bartolucci A.A. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial. *Ann. Surg. Oncol.* 1996; 3: 446–52.
- McKinnon J.G., Starritt E.C., Scolyer R.A., McCarthy W.H., Thompson J.F. Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: analysis of 2681 patients with melanomas ≤ 2 mm thick. *Ann. Surg.* 2005; 241(2): 326–33.
- Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A. et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer.* 2003; 97(8): 1941–6.
- Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R., Breivald M., Ingvar C., Johansson H. et al. 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; 89(7): 1495–501.
- Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin. Surg. Oncol.* 1998; 14(4): 272–5.
- Balch C.M., Soong S.J., Smith T., Ross M.I., Urist M.M., Karakousis C.P. et al. Investigators From the Intergroup Melanoma Surgical Trial. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8(2): 101–8.
- Hayes A.J., Maynard L., A'Hern R. et al. Long term follow up of survival in a randomised trial of wide or narrow excision margins in high risk primary melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. 9001.
- Gillgren P., Drzewiecki K.T., Niin M., Gullestad H.P., Hellborg H., Mansson-Brahme E. et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 378(9803): 1635–42.
- Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand, <<http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/ClinicalPracticeGuidelines-Managementof%20Melanoma.pdf>>; 2008 [accessed 26-10-15].
- NCCN. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines), <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#melanoma>; [accessed 27-10-15].
- Marsden J.R., Newton-Bishop J.A., Burrows L. et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63(9): 1401–19.
- Garbe C., Hauschild A., Volkenandt M., Schadendorf D., Stolz W., Reinhold U. et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res.* 2008; 18(1): 61–7.
- Dummer R., Panizzon R., Bloch P.H., Burg G. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology.* 2005; 210(1): 39–44.
- Dutch Working Group on Melanoma. *Skin melanoma*. Utrecht, The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC); 2012. http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/melanoom/201208_vertaling%20Richtlijn%20melanoom%20def.pdf
- Wheatley K., Wilson J.S., Gaunt P., Marsden J.R. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev.* 2016; 42: 73–81.
- Grotz T.E., Markovic S.N., Erickson L.A. Mayo clinic consensus recommendations for the depth of excision in primary cutaneous melanoma. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86(6): 522–8.
- Cochran A.J., Morton D.L., Stern S., Lana A.M., Essner R., Wen D.R. Sentinel lymph nodes show profound downregulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implications for tumor biology and treatment. *Mod. Pathol.* 2001; 14: 604–8.
- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R. et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(13): 1307–17.
- Kyrgidis A., Tzellos T., Mocellin S. Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for localised primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 16(5): CD010307.
- Guggenheim M.M., Hug U., Jung F.J., Rousson V., Aust M.C., Calcagni M. et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann. Surg.* 2008; 247(4): 687–93.
- Leiter U., Stadler R., Mauch C. Survival of SLNB-positive melanoma patients with and without complete lymph node dissection: A multicenter, randomized DECOG trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. LBA9002.
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297895>
- Koyanagi K., Mori T., O'Day S.J., Martinez S.R., Wang H.J., Hoon D.S. et al. Association of circulating tumor cells with serum tumor-related methylated DNA in peripheral blood of melanoma patients. *Cancer Res.* 2006; 66(12): 6111–7.
- Fletcher W.S., Pommier R.F., Lum S., Wilmarth T.J. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am. J. Surg.* 1998; 175(5): 413–7.
- Wong J.H., Skinner K.A., Kim K.A., Foshag L.J., Morton D.L. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery.* 1993; 113: 389–94.
- Ollila D.W. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 919–24.
- Ollila D.W., Hsueh E.C., Stern S.L., Morton D.L. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J. Surg. Oncol.* 1999; 71(4): 209–13.
- Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Reintgen D.S., Cascinelli N. et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(16): 3622–34.
- Barth A., Wanek L.A., Morton D.L. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 181(3): 193–201.
- Tafra L., Dale P.S., Wanek L.A., Ramming K.P., Morton D.L. et al. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 110(1): 119–28.
- Caudle A.S., Ross M.I. Metastasectomy for stage IV melanoma: for whom and how much? *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20(1): 133–44.
- Friedel G., Pastorino U., Buysse M., Ginsberg R.J., Girard P., Goldstraw P. et al. Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases—the International Registry of Lung Metastases. *Zbl. Chir.* 1999; 124(2): 96–103.
- Ollila D.W., Stern S.L., Morton D.L. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J. Surg. Oncol.* 1998; 69(4): 206–11.
- Leo F., Cagini L., Rocmans P., Cappello M., Van Geel A.N., Maggi G. et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br. J. Cancer.* 2000; 83(5): 569–72.
- Petersen R.P., Hanish S.I., Haney J.C., Miller C.C. 3rd, Burfeind W.R. Jr., Tyler D.S. et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133(1): 104–10.
- Andrews S., Robinson L., Cantor A., DeConti R.C. Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. *Cancer Control.* 2006; 13(3): 218–23.
- Neuman H.B., Patel A., Hanlon C., Wolchok J.D., Houghton A.N., Coit D.G. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14(10): 2847–53.
- Ollila D.W., Essner R., Wanek L.A., Morton D.L. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch. Surg.* 1996; 131(9): 975–9.
- Amersi F.F., Terando A.M., Goto Y., Scolyer R.A., Thompson J.F., Tran A.N. et al. Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(3): 638–45.
- Gutman H., Hess K.R., Kokotsakis J.A., Ross M.I., Guinee V.F., Balch C.M. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. *World J. Surg.* 2001; 25(6): 750–8.
- Achkasov E.E., Pugaev A.V., Mel'nikov P.V., Alekperov S.F., Aleksandrov L.V., Posudnevskiy V.I. et al. Invasive intestinal obstruction caused by metastatic melanoma. *Khirurgiya. Zhurnal im N.I. Pirogova.* 2013; (1): 83–7. (in Russian) / Ачкасов Е.Е., Пугов А.В., Мельников П.В., Алекперов С.Ф., Александров Л.В., Посудневский В.И. и др. Инвагинационная тонкокишечная непроходимость, обусловленная метастазами меланомы в тонкую кишку. *Хирургия. Журнал им Н.И. Пирогова.* 2013; (1): 83–7.
- Rose D.M., Essner R., Hughes T.M., Tang P.C., Bilchik A., Wanek L.A. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch. Surg.* 2001; 136(8): 950–5.
- Wood T.F., DiFronzo L.A., Rose D.M., Haigh P.I., Stern S.L., Wanek L. et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8(8): 658–62.

Поступила 24.10.16

Принята к печати 24.11.16