

# Влияние величины хирургического отступа на отдаленные результаты лечения больных с меланомой кожи головы и шеи

М.Б.Пак<sup>✉1</sup>, А.М.Мудунов<sup>1,2</sup>, Л.В.Демидов<sup>1</sup>, Р.И.Азизян<sup>1</sup>, В.Ж.Бржезовский<sup>1</sup>, Д.К.Стельмах<sup>1</sup>, Ю.В.Алымов<sup>3</sup>, А.В.Игнатова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России.

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉mbpak@yandex.ru

**Введение.** Несмотря на революционные открытия за последние годы в области лекарственной терапии метастатической меланомы, основным методом лечения первичной меланомы кожи (ПМК) является хирургический. Долгие годы считалось, что радикальной операцией для лечения ПМК может быть та, при которой кожа вокруг опухоли иссекается не меньше чем на 3 см. Таким образом, более чем 30 лет назад основной проблемой в хирургическом лечении ПМК по всему миру был вопрос о величине хирургического отступа. Проведенные исследования за последние 20–30 лет опровергли это утверждение.

**Цель:** определить влияние величины хирургического отступа на отдаленные результаты лечения в группе больных с ПМК в области головы и шеи.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 174 пациента с меланомой кожи головы и шеи (1995–2014 гг.). С помощью полученного нами индекса сокращения кожного лоскута (медиана 30%) определены истинные границы резекции у всех больных. Таким образом, сформированы 3 подгруппы с отступом: <0,5, 0,6–1,0 и >1,0 см, в которых проанализированы отдаленные результаты лечения.

**Результаты.** Безрецидивная выживаемость не коррелировала с величиной хирургического отступа. Она была лучшей при минимальном хирургическом отступе 77,3% и худшей при максимальном отступе 38,7%, т.е. отдаленные результаты лечения не зависят от увеличения ширины хирургического отступа.

**Выводы.** Согласно существующим международным рекомендациям по хирургическому лечению меланомы кожи любых локализаций в зависимости от стадии, широким для T1–2 считается отступ не менее 1,0 см, а для меланомы T3–4 – до 2,0 см. В нашем ретроспективном исследовании с предварительной коррекцией отступов и поправкой на сокращение кожного лоскута (медиана сокращения – 30%) в большинстве случаев хирургический отступ не превышал 1,0 см и применялся при всех стадиях (T1–4). Определены оптимальные границы хирургического отступа для каждой толщины меланомы кожи с использованием ROC-кривых: менее 2 мм – 0,46 мм ( $p=0,13$ ), 2,01–4,0 мм – 0,58 мм ( $p=0,002$ ), более 4 мм – 0,72 мм ( $p=0,016$ ). Величина хирургического отступа в 1,0 см является адекватной для меланомы кожи головы и шеи даже при толщине опухоли более 4 мм. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость была более чем в 2 раза выше в группе с хирургическим отступом менее 1,0 см и составила 59,4%, тогда как при отступе более 1,0 см этот же показатель составлял только 27,3% с высокостатистическими различиями ( $p=0,00003$ ).

**Ключевые слова:** меланомы кожи, голова и шея, хирургический отступ, индекс сокращения кожного лоскута, безрецидивная выживаемость.

**Для цитирования:** Пак М.Б., Мудунов А.М., Демидов Л.В. и др. Влияние величины хирургического отступа на отдаленные результаты лечения больных с меланомой кожи головы и шеи. Современная Онкология. 2017; 19 (4): 22–27.

## Original article

## Head and neck cutaneous melanoma: an influence of surgical resection margin on long-term results

М.Б.Пак<sup>✉1</sup>, А.М.Мудунов<sup>1,2</sup>, Л.В.Демидов<sup>1</sup>, Р.И.Азизян<sup>1</sup>, В.Ж.Бржезовский<sup>1</sup>, Д.К.Стельмах<sup>1</sup>, Ю.В.Алымов<sup>3</sup>, А.В.Игнатова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉mbpak@yandex.ru

### Abstract

Introduction. Despite of recent breakthrough in the drug therapy of metastatic melanoma surgical treatment remains the key method of treatment of primary cutaneous melanoma. Resection margin of  $\geq 3$  centimeters has been considered as radical for decades. Hence, 3 decades ago the main challenge of surgical treatment of primary cutaneous melanoma was the aspect of optimal resection margin. Recent studies contest the belief about the necessity of wide resection.

**The aim:** our study was conducted to evaluate an influence of resection margin volume on long-term results of treatment of head and neck primary cutaneous melanoma.

**Materials and methods.** 174 patients with head and neck cutaneous melanoma were included in the study (inclusion interval: 1995–2014). In order to establish real resection boundaries we used the predefined index of cutaneous flap contraction (median: 30%). Therefore, for subsequent statistical analysis patients were defined into 3 subgroups: 1) resection margin <0.5 cm; 2) resection margin from 0.6 cm till 1 cm and 3) resection margin >1.0 cm.

**Results.** Disease free survival did not correlate with resection margin. It was better (77,3%) with minimal resection margin and the worst with maximal resection margin (38,7%). In other words an increase in resection margin has no influence on long-term results.

**Conclusions.** According to international clinical guidelines resection margin  $\geq 1$  cm is considered sufficient for T1–2 and 2 cm – for T3–4 cutaneous melanoma of all localizations. Our retrospective study with regard to the predefined index of cutaneous flap contraction was characterized by resection margin <1.0 cm for all stages of melanoma (T1–4) in most cases. We used ROC-curves to evaluate optimal resection margins in relation to the melanoma thickness. Optimal resection margin for tumor <2 mm was defined as 0.46 mm ( $p=0.13$ ); 2.01–4.0 mm – 0.58 mm ( $p=0.002$ ); >4 mm – 0.72 mm ( $p=0.016$ ). Resection margin of 1.0 cm is adequate for all stages of head and neck cutaneous melanoma, even when the tumor thickness exceeds 4 mm. Five-year disease-free survival in the subgroup of resection margin <1.0 cm was 2-fold higher than in subgroup of resection margin >1 cm (59.4% vs 27.3%);  $p=0.00003$ ; significant difference.

**Key words:** cutaneous melanoma, head and neck, resection margin, index of cutaneous flap contraction, disease-free survival.

**For citation:** Pak M.B., Mudunov A.M., Demidov L.V. et al. Head and neck cutaneous melanoma: an influence of surgical resection margin on long-term results. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (4): 22–27.

## Введение

Несмотря на революционные открытия за последние годы в области лекарственной терапии метастатической меланомы, основным методом лечения первичной меланомы кожи (ПМК) является хирургический. Долгие годы считалось, что радикальной операцией для лечения ПМК может быть та, при которой кожа вокруг опухоли иссекается не меньше чем на 3 см. Таким образом, на протяжении последних 30 лет основной проблемой хирургического лечения ПМК по всему миру был вопрос о величине хирургического отступа [1–4, 6, 10–12, 14, 16, 20]. Проведенные исследования за последнее время опровергли это утверждение [17, 24, 26].

С 1985 г. в мире было проведено 6 проспективных клинических исследований, изучавших оптимальные границы резекции для ПМК с различной толщиной опухоли, и всегда результат был в пользу экономного иссечения ПМК. Из табл. 1 видно, что все исследования проведены более чем 10–20 лет назад и за это время удалось изучить вопрос безопасной величины хирургического отступа при любой стадии опухолевого процесса, за исключением стадии IIC (МК толщиной более 4 мм с изъязвлением T4b), которая, по нашим данным, наиболее распространена в российской популяции в связи с поздней диагностикой и наименее изучена в проспективных рандомизированных исследованиях [5].

Важно отметить, что ПМК головы и шеи вошла только в одно из этих крупных исследований (Intergroup Melanoma Surgical Trial, 1996). В связи с тем что широкое иссечение тканей в области лица не всегда представляется возможным и любое расширенное хирургическое вмешательство сопровождается выполнением сложного реконструктивного пластического этапа, вопрос правильного определения показаний к широкому иссечению является чрезвычайно актуальным.

## Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективных данных 174 пациентов с МК головы и шеи, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в период 1995–2014 гг. Возраст пациентов варьировал от 18 до 92 лет (средний возраст  $54,4 \pm 16,3$  года, медиана 54 года). При оценке результатов лечения в зависимости от величины хирургического отступа необходимо помнить, что существует такая проблема, как сокращение кожного лоскута от момента иссечения до описания его патоморфологом, и возникают различия между хирургическим и патоморфологическим отступом. Так как основным источником информации были данные гистологических заключений, где был указан патоморфологический отступ, это обстоятельство необходимо было учитывать, чтобы в последующем определить истинные границы резекции. Следовательно, возникла необходимость в поиске способа, который бы объективно восстановил первоначальные размеры кожного лоскута. Для этого нами был введен индекс сокращения кожного лоскута – потеря объема тканей, которая оценивается в виде сокращения расстояния от края резекции до края опухоли до оперативного вмешательства и после него, выраженная в процентах.

На базе хирургического отделения №4 (отделение опухолей черепно-лицевой области) НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в период с 2013 до 2015 г. была выполнена проспективная часть исследования, целью которого стала оценка индекса сокращения кожного лоскута. В исследование был включен 21 пациент с локальной формой МК головы и шеи, всего исследовали 25 кожных лоскутов. Самой частой анатомической локализацией ПМК была область лица – 12 (48%) случаев, 8 (32%) – волосистая часть головы и 5 (20%) – область шеи.

Таблица 1. Клинические исследования, оценивающие границы резекции при радикальном удалении ПМК

Исследование	Число пациентов	Толщина опухоли	Край резекции, см	TNM/AJCC 2009	Общая выживаемость, %	Частота местных рецидивов, %
French Cooperative Group, 1993 [9, 19]	336	$\leq 2$ мм	2 против 5	I–IIA	87; 86 (10-летняя)	13,6; 20
Swedish Melanoma Group, 2000 [15, 22]	989	0,8–2,0 мм	2 против 5	I–IIA	79; 76 (5-летняя)	0,6; 2,4
World Health Organization, Melanoma Program 10, 1991 [13, 25]	612	$\leq 2$ мм (0,99 в группе 1 см, 1,02 в группе 3 см)	1 против 3	I–IIA	96,4; 96,4 (10-летняя)	0,98; 0,97
Intergroup Melanoma Surgical Trial, 1996 [7, 8, 18]	740	1–4 мм (средняя толщина 1,8 мм)	2 против 4	I–IIB	70; 77 (6-летняя)	2,1; 2,6
UK Melanoma Study Group, 2004 [23]	900	$\geq 2$ мм (средняя толщина в группе 1 см – 3 мм, в группе 3 см – 3,1 мм)	1 против 3	I–IIC	32,2; 30,9 (5-летняя)	8,27; 5,64
Swedish Melanoma Trial Group [21]	1000	$\geq 2$ мм (pT3, pT4)	2 против 4	I–IIC	Предварительные результаты: нет различий 5-летней выживаемости	

Таблица 2. Величина хирургического отступа в зависимости от локализации первичной опухоли (n=174)

Отступ, см	Волосистая часть головы (n=53)		Область лица (n=90)		Область шеи (n=31)		Всего (n=174)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<0,5	11	20,8*	44	48,9	2	6,4*	57	32,8
0,6–1	16	30,2	30	33,3	18	58,1***	64	36,8
>1,0	26	49,0*	16	17,8	11	35,5*	53	30,4
Среднее	1,04±0,63*		0,61±0,41		1,02±0,50*		0,82±0,54	

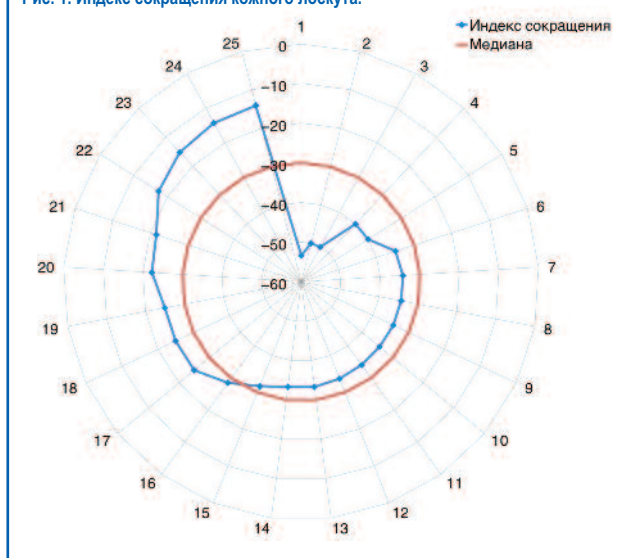
\*Достоверные различия по сравнению с локализацией опухоли в области лица; \*\* достоверные различия по сравнению с локализацией опухоли в области волосистой части головы.

Таблица 3. Величина хирургического отступа в зависимости от толщины опухоли по Breslow (n=174)

Отступ, см	Толщина опухоли по Breslow, мм									
	≤1 (n=29)		1,01–2,00 (n=19)		2,01–4,00 (n=26)		>4 (n=99)		in situ (n=1)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<0,5	16	55*	9	47,5*	9	34,6	22	22,2	1	100
0,6–1	11	38	6	31,5	11	42,3	36	36,3	0	
>1,0	2	7*	4	21	6	23,1	41	41,5	0	

\*Достоверные различия по сравнению с толщиной опухоли более 4 мм.

Рис. 1. Индекс сокращения кожного лоскута.



При формировании кожного лоскута после иссечения расстояние от края резекции до края опухоли сокращалось от 14,1 до 53,3% и в среднем составило 31,2±10,7%. Таким образом, медиана сокращения кожного лоскута составила 30% (рис. 1). Оказалось, что индекс сокращения кожного лоскута достоверно не отличался в зависимости от локализации опухоли и возраста пациентов.

Проведенный анализ позволил нам вычислить истинную величину хирургического отступа у всех пациентов в ретроспективной группе (n=174). Мы разделили основную группу больных на 3 подгруппы в зависимости от скорректированной величины хирургического отступа: менее 0,5, 0,6–1,0 и более 1,0 см.

Минимальный хирургический отступ (<0,5 см) чаще всего использовался в группе пациентов с локализацией первичной опухоли в области лица – 48,9% (n=44) по сравнению с волосистой частью головы – 20,8% (n=11) и областью шеи – 6,4% (n=2);  $p < 0,005$  (табл. 2). Промежуточный отступ (0,6–1 см) чаще всего регистрировался в области шеи – 58,1% (n=18), по сравнению с волосистой частью головы и областью лица: 30,2 и 33,3% соответственно ( $p < 0,005$ ). Хирургический отступ более 1,0 см чаще всего встречался в группах больных с локализацией опухоли на волосистой части головы 49% (n=26) и шее 35,5% (n=11), по сравнению с областью лица – 17,8% ( $p < 0,005$ ).

При локализации опухоли в области лица средняя величина хирургического отступа составила 0,61±0,41 и была достоверно меньше по сравнению с волосистой частью головы – 1,04±0,63 ( $p = 0,000002$ ) и областью шеи – 1,02±0,50 ( $p = 0,000017$ ).

Так как толщина опухоли по Breslow является самым важным прогностическим фактором для локальной МК, мы проанализировали величину хирургического отступа в зависимости от толщины первичной меланомы, и была отмечена следующая тенденция. В группе пациентов с «тонкой» меланомой (≤1 мм) в большинстве случаев выполнялся минимальный (<0,5 см) хирургический отступ – 16 (55%), несколько реже 0,6–1 см – 11 (38%), а отступ более 1,0 см – всего у 2 (7%) больных (табл. 3). При детальном анализе пациентов с «промежуточной» толщиной опухоли (1,01–2,00 и 2,01–4,00 мм) отмечалось практически одинаковое распределение больных в группах в зависимости от величины хирургического отступа. В то же время в большинстве случаев (79 и 76,9%) в этих группах выполнялся хирургический отступ до 1,0 см. В группе пациентов с «толстой» МК (>4 мм) максимальный хирургический отступ (>1,0 см) выполнялся у 41 (41,5%) больного и в 2 раза реже – 22 (22,2%) – минимальный (<0,5 см).

Таким образом, при увеличении толщины опухоли прогрессивно увеличивалась величина хирургического отступа.

Скорректированная величина хирургического отступа в основной группе пациентов с учетом полученного нами индекса сокращения кожного лоскута позволила оценить объем хирургического лечения в области первичного очага. В соответствии с современными рекомендациями NCCN (Национальная всеобщая онкологическая сеть) и RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) минимально радикальным для МК до 2 мм, кроме меланомы in situ, является хирургический отступ 1,0 см. Для опухолей более 2 мм – 2,0 см. В нашем исследовании отступ 2,0 см ни в одном случае не выполнялся, поэтому нами сформированы группы с хирургическим отступом 1,0 см и менее и более 1,0 см для любой толщины МК.

Более чем у 1/2 (69,5%, n=121) пациентов применяли хирургический отступ 1,0 см и менее при любой локализации первичной МК (табл. 4). Причем достоверно чаще при локализации опухоли в области лица, по сравнению с волосистой частью головы ( $p = 0,005$ ), областью шеи ( $p = 0,009$ ), что, вероятнее всего, связано с достижением лучшего косметического результата. При детальном анализе видно, что при локализации первичной МК в области волосистой части головы примерно одинаково часто выполняли отступ как 1,0 см и менее (51%), так и более 1,0 см (49%).

Как известно, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN+) – один из основных факторов,

Таблица 4. Объем хирургического лечения в области первичного очага в зависимости от локализации первичной опухоли

Объем операции	Волосистая часть головы (n=53)		Область лица (n=90)		Область шеи (n=31)		Всего (n=174)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургический отступ ( $\leq 1$ см) без/с лимфодиссекцией	27	51,0*	74	82,2	20	64,5*	121	69,5
Хирургический отступ ( $> 1$ см) без/с лимфодиссекцией	26	49,0	16	17,8	11	35,5	53	30,5

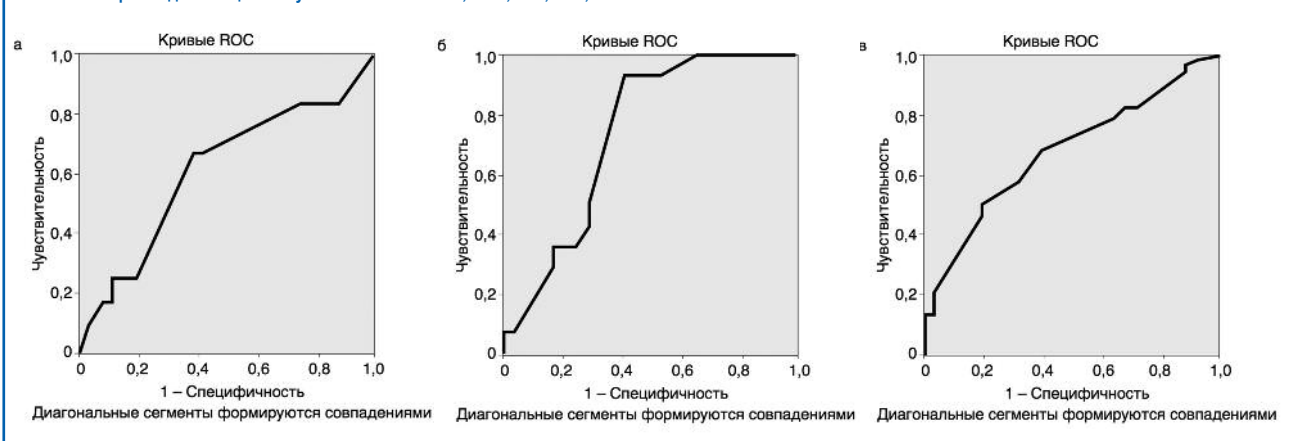
\*Достоверные различия по сравнению с локализацией опухоли в области лица.

Таблица 5. Величина хирургического отступа в зависимости от стадии МК (n=131)

Отступ, см	Число больных	Стадия TNM/AJCC							
		0–IA/B		IIA		IIB		IIC	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
$\leq 0,5$	48	20	41,6	7	14,6	13	27,1	8	16,7
0,5–1,0	51	11	21,6*	7	13,7	13	25,5	20	39,2*
$> 1,0$	32	3	9,4*	3	9,4	9	28,1	17	53,1*
Всего	131	34	25,9	17	13,0	35	26,7	45	34,4

\*Достоверные различия по сравнению с отступом 0,5 см и менее,  $p < 0,05$ .

Рис. 2. ROC-кривая для толщины опухоли: а – менее 2 мм; б – 2,01–4,0 мм; в – более 4 мм.



значительно ухудшающих отдаленные результаты лечения больных с МК. В связи с этим для получения объективной оценки влияния такого фактора, как величина хирургического отступа, мы решили исключить пациентов с регионарными метастазами из исследуемой группы для проведения дальнейшего анализа. Таким образом, группа без регионарных метастазов («pN0») включила 131 пациента.

При детальном анализе величины хирургического отступа в зависимости от стадии TNM/AJCC – Международной классификации стадий злокачественных новообразований/Американского объединенного комитета по раку (распределение выполнено в группе без регионарных метастазов «pN0») в целом была отмечена похожая тенденция, как при анализе величины хирургического отступа в зависимости от толщины опухоли по Breslow в общей группе больных (n=174); табл. 5. Хирургический отступ 0,5 см и менее чаще всего выполнялся при стадии МК 0–IA/B – 41,6%. При стадии IIA и IIB примерно одинаково часто использовались все виды хирургического отступа. Максимальный хирургический отступ ( $> 1,0$  см) чаще всего (в 3 раза) применялся при IIC стадии опухолевого процесса.

Таким образом, больший хирургический отступ использовался при большей местной распространенности опухолевого процесса.

С целью определения референсных значений необходимого отступа, влияющих на прогноз течения заболевания, мы провели анализ ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic) при разной толщине опухоли по отношению к частоте прогрессирования (рис. 2).

Данные ROC-кривых оказались следующие. Для толщины менее 2 мм критической точкой явилась величина отступа 0,46 см, которая оказалась статистически незначима, чувствительность в которой составила 67% при специфичности 61% (рис. 2, а). Для толщины первичной опухоли 2,01–4,0 мм (рис. 2, б) и более 4 мм (рис. 2, в) критическими точками стали 0,58 см (чувствительность 93% при специфичности 58%) и 0,72 см (чувствительность 68% при специфичности 60%), эти показатели оказались достоверно значимы.

Частота прогрессирования при толщине опухоли менее 2 мм с хирургическим отступом до 0,46 см составила 16,0% (n=4), а при более 0,46 см – 34,8% (n=8);  $p=0,13$ . При толщине меланомы 2,01–4,0 мм с хирургическим отступом до 0,58 см прогрессирование наступило у 6,7% (n=1), при более 0,58 см – 56,5% (n=13);  $p=0,002$ . И, наконец, при толщине опухоли более 4 мм с отступом до 0,72 см прогрессирование отмечено у 57,1% (n=20), а при отступе более 0,72 см – 80,8% (n=42);  $p=0,016$ .

Таким образом, видно, что увеличение хирургического отступа не улучшает отдаленные результаты лечения. Отмечено увеличение достоверности по мере увеличения толщины первичной меланомы. Это говорит о том, что влияние хирургического отступа наиболее важно для меланомы кожи более 2 мм.

## Результаты

При анализе отдаленных результатов в зависимости от объема выполненного оперативного вмешательства в области первичного очага были получены следующие результаты.

Рис. 3. Отдаленные результаты лечения в зависимости от объема хирургического лечения в области первичного очага (n=174).



Рис. 4. Кривая безрецидивной выживаемости в зависимости от объема хирургического лечения в области первичного очага (n=174; p=0,00003).

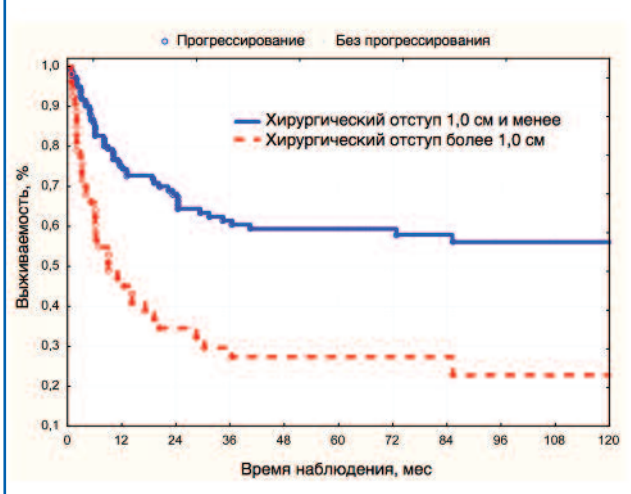


Рис. 5. Отдаленные результаты лечения в зависимости от величины хирургического отступа в группе без регионарных метастазов («pN0», n=131).

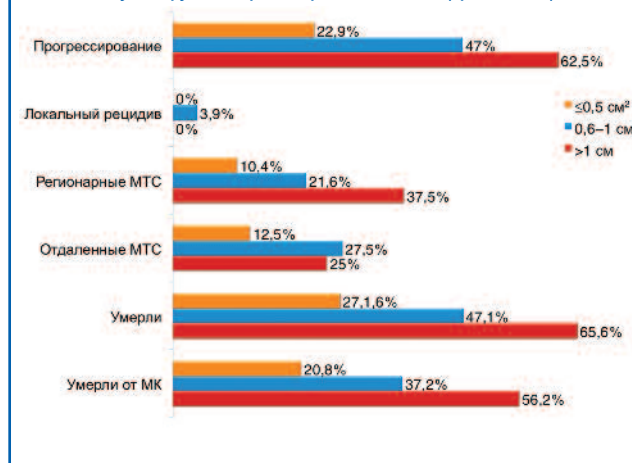
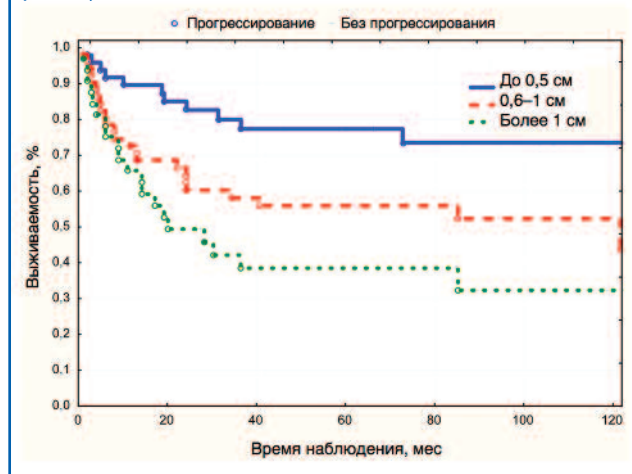


Рис. 6. Кривая безрецидивной выживаемости в зависимости от величины хирургического отступа в группе без регионарных метастазов («pN0», n=131; p=0,0022).



Чаще всего прогрессировали больные в группе с хирургическим отступом более 1,0 см (71,7%) по сравнению с отступом 1,0 см и менее (41,3%); рис. 3. Это было связано с тем, что в группу с большим отступом включались больные с более распространенным опухолевым процессом (см. табл. 5). Прогрессирование наступало за счет реализации отдаленных и регионарных метастазов. Практически в 2 раза чаще регионарные и отдаленные метастазы реализовывались в группе большего хирургического отступа (32,1 и 43,4%) по сравнению с группой 1,0 см и менее (16,5 и 24,8%);  $p < 0,005$ . Интересно, что, несмотря на то что локальные рецидивы (2,5%) реализовались только в группе с меньшим хирургическим отступом, в конечном результате это не влияло на ухудшение отдаленных результатов лечения, а ухудшение происходило именно за счет кратного увеличения частоты регионарного и отдаленного метастазирования в группе с хирургическим отступом более 1,0 см. Пятилетняя выживаемость более чем в 2 раза была лучше в группе с хирургическим отступом 1,0 см и менее –  $59,4 \pm 4,6\%$  (медиана не достигнута) по сравнению с отступом более 1,0 см –  $27,3 \pm 6,5\%$  (медиана 9,15 мес);  $p = 0,00003$  (рис. 4).

Для дальнейшего понимания влияния величины хирургического отступа на отдаленные результаты лечения и получения более объективных данных из исследуемой группы были исключены больные с регионарными метастазами pN+, поэтому исследование выполнено в группе без регионарных метастазов «pN0» (n=131).

Из 131 проанализированного больного прогрессирование наступило у 55 (42,0%) в сроки от 1 до 121 мес (среднее время до прогрессирования составило  $18,7 \pm 23,6$  мес). Воз-

раст пациентов варьировал от 20 до 89 лет (средний возраст –  $53,3 \pm 15,9$  года, медиана – 54 года). Умерли от основного заболевания 47 (35,8%) пациентов. Они прослежены в сроки от 7,3 до 190,4 мес (среднее время наблюдения составило  $65,1 \pm 45,2$  мес, медиана – 59,3 мес).

При детальном анализе группы «N0» в зависимости от величины хирургического отступа оказалось, что при увеличении отступа стремительно увеличивалась частота прогрессирования больных (рис. 5). Так, при отступе 0,5 см и менее прогрессирование наступило у 22,9%, 0,6–1 см – 47% ( $p < 0,05$ ) и более 1 см – 62,5% ( $p < 0,05$ ). Происходило это в основном за счет увеличения частоты регионарного и отдаленного метастазирования. Регионарные метастазы при минимальном отступе ( $\leq 0,5$  см) реализовывались у 10,4%, тогда как при максимальном хирургическом отступе ( $> 1$  см) этот показатель составил 37,5%. Подобная тенденция наблюдается при оценке частоты отдаленного метастазирования: 0,5 см и менее – 12,5%, а при более 1 см – 25% соответственно. Необходимо отметить, что локальный рецидив МК за все время наблюдения развился у 2 (3,9%) больных при величине хирургического отступа 0,6–1 см. Таким образом, видно, что величина хирургического отступа не влияет на частоту локального рецидива.

Безрецидивная выживаемость не коррелировала с величиной хирургического отступа. Она была лучшей при минимальном хирургическом отступе –  $77,3 \pm 6,4\%$  (медиана не достигнута) и худшей при максимальном отступе –  $38,7 \pm 8,8\%$  (медиана 20 мес); рис. 6. То есть отдаленные результаты лечения не зависят от увеличения ширины хирургического отступа.

## Выводы

- Согласно существующим международным рекомендациям по хирургическому лечению МК любых локализаций в зависимости от стадии широким для T1–2 считается отступ не менее 1,0 см, а для меланомы T3–4 – до 2,0 см. В нашем ретроспективном исследовании с предварительной коррекцией отступов и поправкой на сокращение кожного лоскута (медиана сокращения – 30%) в большинстве случаев хирургический отступ не превышал 1,0 см и применялся при всех стадиях (T1–4).
- Определены безопасные границы хирургического отступа для каждой толщины МК с использованием ROC-кривых: менее 2 мм – 0,46 мм ( $p=0,13$ ), 2,01–4,0 мм – 0,58 мм ( $p=0,002$ ), более 4 мм – 0,72 мм ( $p=0,016$ ).
- Величина хирургического отступа в 1,0 см является адекватной для МК головы и шеи даже при толщине опухоли более 4 мм. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость была более чем в 2 раза выше в группе с хирургическим отступом менее 1,0 см и составила 59,4%, тогда как при отступе более 1,0 см этот же показатель составлял только 27,3% с высокодостоверными различиями ( $p=0,00003$ ).

## Литература/References

1. Анисимов В.В. Местные рецидивы меланомы кожи. Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1984. / Anisimov V.V. Mestnye retsidivny melanomy kozbi. Dis. ... kand. med. nauk. L., 1984. [in Russian]
2. Анисимов В.В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи. Вopr. онкологии. 1985; 31 (1): 32–7. / Anisimov V.V. Soderzhanie poniatia «mestnyi retsidiv» posle kbirurgicheskogo lecheniia zlokachestvennoi melanomy kozbi. Vopr. onkologii. 1985; 31 (1): 32–7. [in Russian]
3. Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Зависимость прогноза меланомы кожи от времени появления региональных метастазов. Вopr. онкологии. 1986; 10: 21–5. / Vagner R.I., Anisimov V.V. Zavisimost' prognoza melanomy kozbi ot vremeni poiaveniia regional'nykh metastazov. Vopr. onkologii. 1986; 10: 21–5. [in Russian]
4. Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Факторы, способствующие местному рецидивированию и региональному метастазированию меланомы кожи. Всесоюзный съезд онкологов, 4-й. Тез. докл. Л., 1986. / Vagner R.I., Anisimov V.V. Faktory, sposobstvuiushchie mestnomu retsidivirovaniu i regional'nomu metastazirovaniu melanom kozbi. Vsesoiuznyi s"ezd onkologov, 4-i. Tез. dokl. L., 1986. [in Russian]
5. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение. Рос. мед. журн. 2003; 11 (11): 658–65. / Demidov L.V., Kharkevich G.Yu. Melanoma kozbi: stadirovanie, diagnostika i lechenie. Ros. med. zhurn. 2003; 11 (11): 658–65. [in Russian]
6. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В., Титнер Г.Б. Пигментные невусы и новообразования кожи. М.: Медицина, 1976. / Trapeznikov N.N., Raben A.S., Iavorskii V.V., Titner G.B. Pigmentnye nevusy i novoobrazovaniia kozbi. M.: Meditsina, 1976. [in Russian]
7. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993; 218: 262–9.
8. Balch CM, Soong SJ, Smith T et al. 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: 101–8.
9. Banzet P, Thomas A, Vuillemin E. Wide versus narrow surgical excision in thin (<2 mm) stage I primary cutaneous melanoma: long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients. Proc Am Assoc Clin Oncol 1993; 12: 387.
10. Beardmore GL, Davis NC. Multiple primary cutaneous melanomas. Arch Dermatol 1975; 11: 603–9.
11. Bodurtha AJ. Spontaneous regression of malignant melanoma. In: Clark WH, Goldmann LJ, and Mastrangelo MJ. (eds), Human Malignant Melanoma. Clinical Oncology Monographs. New York, San Francisco, London: Game & Stratton 1979; p. 227–41.
12. Cascinelli N, Bajetta E, Vaglini M et al. Present status and future perspectives of adjuvant treatment of cutaneous malignant melanoma. Pigment Cell Res 1983; 6: 187–98.
13. Cascinelli N, Belli F, Santinami M et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. Ann Surg Oncol 2000; 7: 469–74.
14. Cascinelli N, Van der Esch EP, Breslow A et al. 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; 16: 1079–85.
15. Cobn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R 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: 1495–501.
16. Day CL, Harist TJ, Gorstein F et al. Prognostic significance of “microscopic satellites” in the reticular dermis and subcutaneous fat. Ann Surg 1981; 94: 108.
17. Glazer ES, Porubsky CF, Francis JD. Treatment of head and neck melanoma in situ with staged contoured marginal excisions. Ann Plast Surg 2016. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000949
18. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. Ann Surg Oncol 1996; 3: 446–52.
19. Kbayat D, Rixe O, Martin G et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). Cancer 2003; 97: 1941–6.
20. Levine A. On the histological diagnosis and prognosis of malignant melanoma. J Clin Pathol 1980; 33: 101–24.
21. Ringborg U, Brabme EM, Drewecki 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. In World Congress on Melanoma, Vancouver, BC, Canada, 6–10 September 2005.
22. Ringborg U, Andersson R, Eldb J et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. Cancer 1996; 77: 1809–14.
23. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004; 350: 757–66.
24. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the eucver extremities. Cancer 1982; 49: 2420–30.
25. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991; 126: 438–41.
26. Veronesi U, Casinelli 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; 318: 1159–62.

## Сведения об авторах

- Пак Максим Бокманович** – науч. сотр. отд-ния хирургического №4 (опухолей черепно-челюстно-лицевой области) отд. опухолей головы и шеи НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: mbpak@yandex.ru
- Мудунов Али Мурадович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием хирургическим №11 (опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей), рук. отд. опухолей головы и шеи НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», доц. каф. онкологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
- Демидов Лев Вадимович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием хирургическим №10 (биотерапии опухолей) НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Азизян Рубен Ильич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием хирургическим №4 (опухолей черепно-челюстно-лицевой области) отд. опухолей головы и шеи НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Бржезовский Виталий Жаннович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния хирургического №4 (опухолей черепно-челюстно-лицевой области) отд. опухолей головы и шеи НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Стезьмах Дмитрий Константинович** – науч. сотр. отд-ния хирургического №4 (опухолей черепно-челюстно-лицевой области) отд. опухолей головы и шеи НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Альмов Юрий Владимирович** – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
- Игнатова Анастасия Валерьевна** – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО