

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-5-7

**КОММЕНТАРИЙ К ПУБЛИКАЦИИ****Яргунин С.А. и соавт. «Динамика изменений опухолеассоциированных макрофагов у пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от способа хирургического лечения».**

Злокачественные опухоли 2023 (том 13), #2, стр. 12–28

Публикация дорогих коллег адресована уходящему корням в свое далекое прошлое вопросу хирургических отступов и, как следствие, способов закрытия дефектов при меланоме кожи. Действительно, опубликованные ранее серии клинических наблюдений, когда метастазы меланомы (и некоторых других видов рака) возникали в послеоперационных рубцах имели несколько объяснений (включая замедление/нарушение лимфооттока внутри кожи, равно как и выделение молекул адгезии в процессе формирования рубца и т. д.). Однако отличить локальный рецидив от транзитных метастазов подчас бывает настолько непросто, что это сподвигло некоторых наших коллег уделить этому особое внимание [1,2]. Биология самой болезни, нежели способ закрытия раны, похоже, предопределяет вероятности к скорей локальному, региональному или отдаленному метастазированию [3,4]. Равно как и исследователи второй половины 20 века, исследователи в 21 веке, на наш взгляд, допускают несколько методологических упущений.

Что нас заставляет отнестись к выводам авторов с осторожностью или даже отчасти не согласиться с ними.

1. Присутствие в данной работе пациентов с 0 стадией (т. е. с меланомой *in situ*) существенным образом не добавляет мощности исследованию, поскольку, как это хорошо известно, у пациентов с Tis (за исключением, пожалуй, злокачественного лентигино — LMM, но информации о доле пациентов с LMM в публикации мы не находим) стремительно малый потенциал к возникновению рецидивов, регионарных или отдаленных метастазов. В этой связи стандартный рекомендуемый отступ для этих новообразований составляет 5 мм (кроме LMM и особых локализаций вроде лица или пальцев, где должна быть применена хирургия с тотальным интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции). В этой связи казуистически редко такой небольшой отступ потребует чего-то большего, чем линейное закрытие раны.
2. К сожалению, авторы не приводят сведений о среднем диаметре самих удаленных новообразований или образовавшихся дефектов, но делают вывод, что линейное закрытие ВСЕГДА дает большее натяжение тканей, чем перемещение лоскутов. В этой связи было бы логичным предположить, что отсутствие натяжения в целом

приведет к наилучшим результатам, и свободная кожная пластика или вторичное заживление должно бы давать наилучшие результаты — тем не менее, убедительных сведений, подтверждающих эту идею, мы не находим. На примере нашего центра, за три года (с 2020 по 2022 гг.) мы отмечали довольно низкую частоту рецидивов после адекватного хирургического и, при необходимости, адъювантного лекарственного лечения меланомы кожи: локальные рецидивы — 1%, регионарные рецидивы — 3,3%, отдаленные — 1,9% (данные были представлены К.А. Барышниковым на конференции ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 2023» 19.05.2023 [5]).

3. Хорошо известно, что на БРВ и ОВ оказывают мощное влияние как характеристики первичной опухоли (толщина по Бреслоу, изъязвление), так и состояние регионарных лимфоузлов. В данной работе состояние регионарных лимфоузлов, наличие или отсутствие в них микрометастазов игнорируется как мощный и независимый фактор, влияющий на БРВ и ОВ. Иначе говоря, можем ли мы быть уверены, что пациенты, отнесенные авторами к стадии 0-IIA, в реальности не должны быть хотя бы частично классифицированы как стадия IIIA-IIIC?
4. Дополнительные факторы, оказывающие влияние на БРВ и ОВ при первичной меланоме толщиной до 4 мм, включают локализацию первичной опухоли, возраст и пол пациента (локализация первичной меланомы на коже туловища, а также головы и шеи является значимым фактором неблагоприятного прогноза, по сравнению с локализацией на коже конечностей, достоверно коррелируя со снижением показателей выживаемости; также отмечено, что у пациентов мужского пола прогноз хуже (также справедливо для пациентов пожилого возраста), чем у пациентов женского пола) [6]. В обсуждаемой статье, к сожалению, не указано распределение пациентов в группы по полу и возрасту, при этом в опытную группу (с пластическим замещением дефекта тканей) было включено 27 пациентов с локализацией МК на конечностях и 34 пациента с локализацией МК на коже туловища, по сравнению с 12 пациентами с локализацией МК на конечностях и 41 пациента с локализацией МК на коже туловища

в группе с линейным ушиванием послеоперационной раны, соответственно, уже исходно группы были не сбалансированы по значимым факторам прогноза в пользу опытной группы.

5. Данные авторов статьи по 3-летней безрецидивной выживаемости пациентов с меланомой ранних стадий (0-IIA с относительно высокой долей 0-IA стадией меланомы, 72,9%) приближаются к таковым в исследовании KN716 (66,5%) для пациентов с меланомой IIB стадии, не получавших адъювантную терапию, и уступают показателям выживаемости пациентов с меланомой кожи IIB стадии, которые получали адъювантное лечение (79,7%) [7], что еще раз наталкивает нас на мысль о присутствии в подгруппе пациентов с худшими прогностическими характеристиками (микрометастазами в сигнальных лимфоузлах?), чем те, которые мы ожидаем в когорте ранних меланом.
6. Авторы также не приводят в работе сценариев последующего прогрессирования (локальный рецидив, регионарный рецидив, отдаленные метастазы), что не позволяет в полной мере оценить роль локального лечения для пациентов с указанными стадиями заболевания.
7. В данной работе проведен анализ плотности опухолеассоциированных макрофагов в 111 образцах первичной МК и 12 образцах опухолевой ткани (из локальных рецидивов и лимфоузлов с метастазами без указания сроков развития и частоты локальных рецидивов и регионарного метастазирования). Не вполне ясным остается утверждение авторов, как заживление послеоперационной раны после линейного или пластического закрытия дефекта кожи после удаления первичной опухоли впоследствии может влиять на частоту метастатического поражения регионарных лимфоузлов. Также обращает на себя внимание небольшое количество проанализированных образцов опухоли при прогрессировании, это лишь 4 в опытной и 8 в контрольной группах, на основании которых делаются последовательные предположения и выводы о влиянии способа закрытия послеоперационной раны на опухоль-ассоциированные макрофаги и опосредованно — на БРВ и ОВ у пациентов с МК, что несколько преждевременно для нерандомизированного исследования на небольшом количестве пациентов в несбалансированных по факторам прогноза группах.

Завершая наш комментарий, мы хотели бы привести цитату из работы двадцатилетней давности известного

американского патолога Бернарда Акермана: «На протяжении многих лет «широкое и глубокое иссечение» меланомы было стандартным хирургическим лечением и означало иссечение 5,0 см нормальной кожи вокруг меланомы и клетчатки под ней до подлежащей фасции. Тот факт, что этот метод был нелогичным и травматичным, встречал необычайное равнодушие со стороны патологов и не вызывал вообще никакого сопротивления со стороны хирургов на протяжении многих лет, которые, тем не менее, за прошедшие десятилетия очень медленно сузили границы удаления в соответствии с ритуальной формулой мистических чисел, таких как 4,0 см, 3,0 см, 2,5 см и 1,0 см. Текущее направление медицинской мысли явно направлено на рациональный подход, который не предполагает никакого числа, а только полное иссечение, выполняемое на основе клинической оценки хирурга и подтверждения или опровержения этого суждения путем оценки хирургических границ иссечения грамотным врачом-патоморфологом» [8].

Итак, меланомы кожи — это не «горизонтальная» болезнь, где «размах» хирургического отступа может иметь позитивное значение; прогноз при инвазивной меланоме кожи определяется ее «вертикальными» размерами и, по всей видимости, молекулярно-генетическими свойствами (для примера — 31-GEP [9]).

Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала, а именно толщины опухоли. В настоящее время для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли при уже установленной стадии рекомендуется выполнять следующие отступы:

- 0,5 см для меланомы *in situ*;
- 1 см при толщине опухоли по Бреслоу  $\leq 2$  мм;
- 2 см при толщине опухоли  $> 2$  мм.

В этой связи для определения толщины опухоли на первом этапе использовать эксцизионную биопсию пигментного образования с отступом от видимого края пигментной опухоли не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 нед. В случае инвазивной меланомы толщиной более 0,8 мм по Бреслоу (или pT1b) пациентам рекомендуется выполнять также и биопсию сторожевого лимфатического узла с целью правильного определения стадии заболевания, прогноза течения заболевания и определения показаний к адъювантной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS : Local melanoma recurrence : a clarification of terminology. *Dermatol Surg* 2004, 30 (12 Pt 2) : 1533–1538.
2. Heenan PJ, Ghaznawie M : The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *Br J Plast Surg* 1999, 52 (3) : 209–213.

3. Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS : The frequency of local recurrence and micro-satellites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1984, 200 (6) : 759–763.
4. Bittar PG, Bittar JM, Etzkorn JR, Brewer JD, Aizman L, Shin TM, Sobanko JF, Higgins HW, Giordano CN, Cohen JV et al : Systematic review and meta-analysis of local recurrence rates of head and neck cutaneous melanomas after wide local excision, Mohs micrographic surgery, or staged excision. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85 (3) : 681–692.
5. Барышников КА : Иссечение послеоперационных рубцов при меланоме кожи: можем ли мы отказаться от традиций?. In : Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 2023» 2013 ; Москва : НО «Ассоциации специалистов по проблемам меланомы»; 2013.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM 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) : 3622–3634.
7. Ascierto PA, Khattak MA, Merino LdlC, Vecchio MD, Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JMM, Robert C et al : Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma : Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *Journal of Clinical Oncology* 2023, 41 (17\_suppl) : LBA9505-LBA9505.
8. Ackerman AB : Mythology and numerology in the sphere of melanoma. *Cancer* 2000, 88 (3) : 491–496.
9. Gastman BR, Gerami P, Kurley SJ, Cook RW, Leachman S, Vetto JT : Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80 (1) : 149–157 e144.

**Н. Н. Петенко, А. О. Кузьменко, И. В. Самойленко**

*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

*Автор для связи:*

**к. м. н. Наталия Николаевна Петенко,**  
**n.petenko@ronc.ru**