

Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов

С.А. Яргунин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>, sdocer@rambler.ru

Я.Н. Шойхет², <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>, starok100@mail.ru

С.Н. Пятаков³, <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>, spyatakov@inbox.ru

¹ Краснодарский онкологический диспансер №1; 350063, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

³ Городская больница №4; 354057, Россия, Сочи, ул. Туапсинская, д. 1

Резюме

Введение. Меланома является одной из самых смертельных опухолей кожи человека, а хирургия остается первым и основным методом в ее комбинированном лечении. Несмотря на кажущийся радикальный характер оперативных вмешательств у пациентов с первичной меланомой кожи, частота локорегионарного рецидивирования и метастазирования остается высокой.

Цель. Проанализировать влияние на выживаемость применения пластических методов закрытия операционного дефекта тканей у пациентов с первичной меланомой кожи после удаления опухоли в сравнении с пациентами, у которых пластика не применялась.

Материалы и методы. В исследовании использованы данные 337 пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIIc стадии, рандомизированных на 2 группы: основную (с применением пластического закрытия послеоперационного дефекта тканей) и группу сравнения (с линейным ушиванием дефекта тканей).

Результаты. Выявлено, что применение пластического способа замещения дефекта тканей у пациентов с локализованными формами меланомы кожи показывает лучшие результаты 5-летней выживаемости без прогрессирования от 22 до 22,6% ($p < 0,050$), а в стадии 0–IIa и в 5-летней скорректированной общей выживаемости до 13,1% ($p < 0,050$).

Выводы. Выполнение пластического замещения дефекта тканей уменьшает натяжение краев раны и грубое рубцевание, ускоряет послеоперационное заживление, может являться независимым прогностическим фактором, улучшающим выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость пациентов с первичной локализованной формой меланомы кожи, а также методом выбора среди прочих методов.

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, пластическое замещение дефекта тканей, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Для цитирования: Яргунин С.А., Шойхет Я.Н., Пятаков С.Н. Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов. *Медицинский совет.* 2022;16(22):120–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-120-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Plastic surgery of skin melanoma as a factor of better survival of patients

Sergey A. Yargunin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>, sdocer@rambler.ru

Yakov N. Shoykhet², <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>, starok100@mail.ru

Stanislav N. Pyatakov⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>, spyatakov@inbox.ru

¹ Krasnodar Oncological Hospital No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350063, Russia

² Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Barnaul, 656038, Russia

³ City Hospital No. 4; 1, Tuapsinskaya St., Sochi, 354057, Russia

Abstract

Introduction. Melanoma is one of the most deadly human skin tumors, and surgery remains the first and main method in its combined treatment. Despite the seemingly radical nature of surgical interventions in patients with primary skin melanoma, the frequency of locoregional recurrence and metastasis remains high.

Objective. To analyze the effect on the survival rate of the use of plastic methods to close the surgical tissue defect in patients with primary melanoma of the skin after tumor removal in comparison with patients in whom plastic surgery was not used.

Materials and methods. The study used data from 337 patients with stage 0–IIIc primary skin melanoma, randomized into 2 groups: the main group (with the use of plastic closure of a postoperative tissue defect) and the comparison group (with linear suturing of a tissue defect).

Results. It was found that the use of plastic replacement of tissue defect in patients with localized forms of skin melanoma shows the best results of 5-year progression-free survival from 22 to 22.6% ($p < 0.050$), and at stage 0–IIa and in 5-year corrected overall survival rate up to 13.1% ($p < 0.050$).

Conclusions. Performing plastic replacement of a tissue defect reduces wound edge tension and rough scarring, accelerates postoperative healing, may be an independent prognostic factor that improves progression-free survival and adjusted overall survival of patients with primary localized skin melanoma, and also be the method of choice among other methods.

Keywords: skin melanoma, surgical treatment, plastic defect replacement, progression-free survival, overall survival

For citation: Yargunin S.A., Shoykhet Ya.N., Pyatakov S.N. Plastic surgery of skin melanoma as a factor of better survival of patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-120-128>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Стандартным методом лечения первичной меланомы кожи (МК) является хирургическая резекция [1]. До конца прошлого века считалось важным широкое иссечение первичной МК до 5 см от края опухоли, а минимизация отступления вела к увеличению рецидивов и снижению выживаемости [2]. Если отступы незначительны, то к пластике прибегать нет необходимости [3–5]. Другие авторы ратуют за повышение радикальности за счет расширения объема иссечения в сторону оттока лимфы из-за метастазов в «пути» [5]. Объем хирургического вмешательства не может являться единственным самостоятельным фактором, от которого зависит прогрессирование заболевания [6]. Многие хирурги голосуют «за» персональный подход при выборе способа хирургии и пластики дефекта, допускающий удаление обширных участков кожи, что увеличивает радикальность вмешательства, минимизирует осложнения, связанные с натяжением краев раны и, как следствие, формированием грубых рубцов, улучшает качество жизни больных и ускоряет реабилитацию пациентов [5, 7]. Любое хирургическое вмешательство неизбежно является по своей сути повреждением тканей, естественной реакцией организма на которое – воспаление, часто сопровождающееся лимфангиогенезом и являющееся необходимым этапом заживления [8].

Неразрешенное воспаление, длительный лимфангиогенез приводят к возникновению недоразвитых, патологических сосудов и ухудшению иммунологического состояния, что также ведет к неудовлетворительным результатам [8]. Лимфатические сосуды играют главную роль в санации тканевой жидкости, удалении воспалительных цитокинов и регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [8]. Наличие в лимфоидном инфильтрате большого количества воспалительных клеток, стимулирующих неоангиогенез, является прогностически неблагоприятным фактором, может индуцировать опухолевый рост и способствует повышению инвазивности и агрессивности течения опухолевого процесса [9]. К этому могут приводить такие процессы, как рубцевание и лимфатическая недостаточность, как результат рубцевания лимфатических сосудов после операции [10, 11]. В результате происходит недостаточность как острого, так и хронического иммунного ответа [12]. В патогенезе образования рубцов важное значение имеет механическая сила на растяжение [13]. Дермальные фибробласты человека являются механочувствительными клетками,

которые являются неотъемлемой частью образования гипертрофических рубцов [14]. При усилении жесткости тугая и неэластичная кожа создает напряжение для дермальных фибробластов, что способствует их чрезмерной активации и приводит к усилению генерации коллагена и фибронектина [15], а также к усилению жесткости кожи [16], появляется устойчивая петля положительной обратной связи, а окружающая среда гипоксии в жесткой коже может индуцировать дальнейший ангиогенез [17], который способствует пролиферации клеток, тем самым создавая большую потребность в кислороде. На ранней стадии формирования рубца задействованные факторы воспаления также вносят вклад в ангиогенез [18], в то время как новообразованные микрососуды проявляют эндотелиальную дисфункцию [19], приводящую к стойкому воспалению. Все аспекты сливаются в порочный круг образования рубца, и решающим фактором является патологический ангиогенез [20]. Продолжительное воспаление ведет к повышенной плотности лимфатических сосудов, расширению и гиперплазии лимфатической сосудистой сети [21], увеличению лимфотока [22] и метастазированию в регионарные лимфатические узлы, что коррелирует с худшей статистикой выживаемости [23]. Кроме того, чрезмерное рубцевание может иметь неприятные физические (зуд, скованность, контрактуры рубцов, болезненность и боль), эстетические, психологические и социальные последствия [24].

Соответственно, первоочередной задачей всегда должно быть предотвращение аномального образования рубцов с помощью широкого спектра мер, снижающих воспаление и обеспечивающих быстрое закрытие раны, снижение риска инфекционных осложнений и хирургических приемов, предотвращающих натяжение краев раны. Одним из таких способов является применение пластических приемов в хирургическом лечении первичной МК, влияние которых на выживаемость пациентов еще предстоит выяснить. **Цель** – проанализировать влияние на выживаемость применения пластических методов закрытия операционного дефекта тканей у пациентов с первичной меланомой кожи после удаления опухоли в сравнении с пациентами, у которых пластика не применялась.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано влияние пластического замещения дефекта послеоперационной раны перед классическим «простым» линейным ушиванием у пациентов

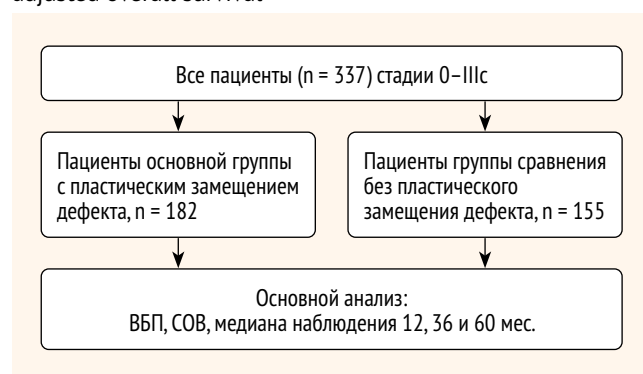
с первичной МК на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и скорректированную общую выживаемость (СОВ) для пациентов с МК, исключая IV стадию. Для проведения исследования разработан его дизайн (рис. 1).

Основным критерием включения в исследование считалось наличие письменного информационного согласия на участие: локальный этический комитет Алтайского государственного медицинского университета, выписка из протокола №8 от 10.07.2017 г.

В исследовании использованы данные 337 пациентов, рандомизированных методом слепого отбора на 2 группы: основную – 182 (54,0%) пациента (операция удаления опухоли заканчивалась пластикой дефекта тканей) и группу сравнения – 155 (46,0%) пациентов (выполнялось линейное ушивание дефекта) с одинаковым отступом от края опухоли в обеих группах. По всей когорте мужчин было 118 (35,0%), из них в основной группе 64 (35,2%) и 54 (34,8%) в группе сравнения; женщин в общей когорте было 219 (65,0%), из них 118 (64,8%) в основной группе и 101 (64,5%) в группе сравнения. Пациентов в возрасте 18–35 лет было 7,7% (26 больных): одинаково по 7,7% в обеих группах; в возрасте 36–55 лет – 32,0% (108 больных): 33% в основной группе и 31,0% в группе сравнения; в возрасте 56–75 – 50,1% (169 пациента): 50,5% в основной группе и 49,7% в группе сравнения; старше 75 лет – 10,1% (34 больных): 8,8% в основной и 11,6% – в группе сравнения. Пациентов с дефицитом массы тела (шкала оценки индекса массы тела А. Кетле) в когорте было 3: (0,5% в основной и 1,3% в группе сравнения); пациентов с нормальной массой тела было 22,8% (77 человек): 22,5% в основной группе и 23,2% в группе сравнения; пациентов с пред- и ожирением 1-й степени было больше всего – 60,2% (203 человека): 59,9% в основной и 60,6% – в группе сравнения; пациентов с ожирением 2–3-й степени было 16% (54 больных): 17% в основной и 14,8% – в группе сравнения. По общей когорте у 13,6% (46) пациентов не зарегистрировано сопутствующей патологии (14,8% в основной группе и 12,3% – в группе сравнения), изолированные заболе-

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования. Влияние пластических приемов в хирургии первичной меланомы кожи на выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость

● **Figure 1.** Study design. Effect of plastic techniques in primary skin melanoma surgery on progression-free survival and adjusted overall survival



вания сердечно-сосудистой системы зарегистрированы у 59,6% (201) пациентов всей когорты (у 58,2% пациентов из основной и 61,3% пациентов из группы сравнения); сочетание двух или нескольких заболеваний зарегистрировано у 16,3% пациентов всей когорты (у 17,0% пациентов основной группы и 15,5% пациентов группы сравнения); иные патологии зарегистрированы у 10,4% (35) пациентов всей когорты (у 9,9% пациентов основной и 11,0% пациентов группы сравнения). Пациентов с 0 стадией было 22 (6,5%): 6,6% в основной группе и 6,5% больных – в группе сравнения; с I стадией по всей когорте было 67 (19,9%): 19,8% – в основной и 20,0% в группе сравнения (с Ia стадией – по 11,0% пациентов в обеих группах, с Ib стадией: 8,8% в основной и 9,0% в группе сравнения; со II стадией – 215 (63,8%) по всей когорте: 63,7% больных в основной и 63,9% в группе сравнения (со IIa стадией: 11,5% пациентов в основной и 11,6% – в группе сравнения, со IIb стадией: 20,3% пациентов в основной и 20,6% – в группе сравнения; со IIc стадией: 31,9% в основной и 31,6% в группе сравнения); пациентов с III стадией в когорте было 9,8% (9,9% в основной и 9,7% в группе сравнения); с IIIb стадией: 3,8% пациентов в основной и 3,2% в группе сравнения; с IIIc стадией: 6,0% пациентов в основной группе и 6,2% в группе сравнения. Пациентов с IIIa стадией не было зарегистрировано ввиду отсутствия выполнения биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ). МК туловища зарегистрирована у 168 (49,9%) пациентов: у 47,2% пациентов основной и 52,9% – группы сравнения; МК конечностей зарегистрирована у 130 (38,6%) пациентов всей когорты (42,3% в основной и 34,2% – в группе сравнения); опухоли головы и шеи регистрировались у 30 (8,9%) пациентов: у 8,2% пациентов основной и 9,6% пациентов группы сравнения; акральные локализации выявлены в 9 (2,7%) случаях: у 2,2% пациентов основной и 3,2% пациентов группы сравнения. В когорте было зарегистрировано 4 гистологических типа МК: поверхностно-распространенная, по типу злокачественного лентиги, узловая форма и акрально-лентигинозная. Всего зарегистрировано по когорте 76 (22,6%) случаев поверхностно распространенной формы меланомы (24,7% – в основной группе и 20,0% – в группе сравнения), меланома в виде злокачественного лентиги зарегистрирована в 9 (2,7%) случаях (одинаково часто по 2,7% в обеих группах), узловая форма меланомы кожи зарегистрирована в подавляющем большинстве случаев – 74,2% (250 пациентов) (72,5% в основной группе и 76,1% – в группе сравнения), акрально-лентигинозных было всего 2 случая по всей когорте (0,6%) – все они были в группе сравнения (1,3%). В когорте было зарегистрировано 108 (32,0%) пациентов с опухолями ≤ 2 мм: 31,3% в основной группе и 32,9% – в группе сравнения; опухоли толщиной более 2 мм зарегистрированы в 227 (67,4%) случаях: 68,7% – в основной группе и 65,8% – в группе сравнения. С неизвестной толщиной было 2 пациента в группе сравнения (1,3%), что составило 0,6% от всех пациентов когорты. По всей когорте у 188 (55,8%) пациентов опухоль была с изъязвлением: у 55,5% пациентов основной и 56,1% группы сравнения;

у 149 (44,2%) изъязвления в опухоли не было: у 44,5% пациентов основной и 43,9% пациентов группы сравнения. Отсутствие лимфоидной инфильтрации в опухоли было у 32 (9,5%) пациентов: у 9,3% пациентов основной и 9,7% пациентов группы сравнения; слабо-выраженная лимфоидная инфильтрация выявлена у 149 (39,5%) пациентов: 42,3% – в основной группе и 35,5% – в группе сравнения. Не было данных у 21 (6,2%) пациента: 4,4% в основной группе и 8,3% – в группе сравнения. Мутация BRAF определялась у 55 (16,3%), Ki-67 – у 48 (14,2%) пациентов когорты. В общей когорте выполнялись оперативные вмешательства с удалением первичной опухоли (92,6%), одновременным удалением первичной опухоли и регионарной лимфаденэктомией при подтвержденном регионарном метастазировании (7,4%). В основной группе вмешательств 1-го типа было 93,4% (170 случаев), в группе сравнения – 91,6% (142 случая); оперативных вмешательств удаления первичного очага с регионарной лимфаденэктомией в основной группе было 6,6% (12 случаев), в группе сравнения – 8,4% (13 случаев). При иссечении первичной опухоли по всей когорте ($n = 337$) мы руководствовались критериями хирургического отступа от края опухоли индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от локализации опухоли, ее толщины по данным УЗИ и визуальным (в т. ч. дерматоскопическим) признакам наличия или отсутствия изъязвления. При толщине опухоли до 2 мм и отсутствии изъязвления хирургический отступ был не более 1 см от края опухоли и в 46 (13,6%) случаях послеоперационный дефект удалось закрыть без применения пластических методов. Причем на конечностях и туловище, используя линии Лангера, образовывался эллипсовидный дефект кожи, при котором перпендикулярно силовым линиям хирургический отступ составлял до 1 см, а вдоль линии – до 3–4 см. При опухолях более 2 мм и при наличии избытка кожи в окружающих тканях также производился эллипсовидный разрез вдоль линии Лангера, но с отступом до 2 см в поперечнике и до 6–8 см по длиннику дефект зарывался без применения пластики (таких вмешательств было 101 (30,0%)). Направление разреза соответствовало пути лимфооттока от опухоли (для формирования адекватного без натяжения рубца). В тех случаях, когда при иссечении опухоли образовывался дефицит тканей для обычного ушивания без натяжения, потребовалось проведение пластических приемов. Таким образом, в 161 (47,8%) случае был укрыт с использованием перемещения кожно-подкожного лоскута, а в 21 (6,2%) случае прибегли к свободной кожной пластике. В 12 случаях с пластикой после иссечения первичной опухоли произведена регионарная ЛАЭ (в 8 случаях удаления первичного очага с пластикой произведена операция Дюкена, из них в 2 случаях было сочетание с АДП; в 4 случаях произведена подмышечная лимфаденэктомия (ЛАЭ)). При операциях без пластики ($n = 155$) обычных иссечений было 147 (43,6%), из них с регионарной ЛАЭ – 10 (3,0%) (7 – с подмышечной ЛАЭ, 1 – с операцией Крайля и 2 – с операцией Дюкена), 5 (1,5%) операций

экзартикуляций пальцев стопы, из которых 2 в сочетании с операцией Дюкена, 3 (0,9%) операции выполнены на ушных раковинах: 2 – с сегментарными резекциями ушной раковины и 1 – с ампутацией и операцией Крайля.

Группы статистически были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии, стадии заболевания, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуре, толщине, изъязвлению, лимфоидной инфильтрации, а также структуре оперативных вмешательств и адъювантному лечению ($p > 0,050$).

Группы сравнения были разделены на подгруппы, соответствующие стадиям: 0–IIa, IIb–IIc и IIb–IIIC. Оценивалась выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов, на которую влияла негативная динамика (НД) течения заболевания: момент возникновения местного рецидива, транзиторных, регионарных или отдаленных метастазов. Оценивалась скорректированная общая выживаемость (COB) пациентов, на которую влияла смерть пациента от МК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи в группах сравнения

Из всех пациентов когорты в первый год наблюдения НД была отмечена у 30,6% пациентов. В период 3-летнего наблюдения НД выявлена у 45,7% больных. В период 5-летнего наблюдения НД выявлена у 49,3% пациентов, а ВБП в эти периоды составила 69,4, 54,3 и 50,7% соответственно. У пациентов с первичной МК из основной группы с пластикой по сравнению с пациентами из группы без пластики в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше на 10,3% (74,2 и 63,9% соответственно, $p = 0,041$), на 15,7% (61,5 и 45,8% соответственно, $p = 0,004$) и на 19,9% (59,9 и 40,0% соответственно, $p < 0,001$) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, а в группе сравнения достигнута на 30-м (13,9–46,1) мес. наблюдения (табл. 1, рис. 2, 3).

При подгрупповом анализе по стадиям у пациентов с 0–IIa стадией в основной группе в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше, чем у пациентов в группе сравнения, на 11,1% (94,2 и 83,1% соответственно, $p = 0,045$), на 17,0% (89,9 и 72,9% соответственно, $p = 0,013$) и на 22,6% (87,0 и 64,4% соответственно, $p = 0,003$) соответственно. Медиана выживаемости не достигнута в обеих группах сравнения (табл. 1, рис. 4).

У пациентов с МК в основной группе по сравнению с пациентами из группы сравнения со IIb–IIc стадией в период наблюдения до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше на 14,8% (64,2 и 49,4% соответственно, $p = 0,048$), на 17,0% (44,2 и 27,2% соответственно, $p = 0,020$) и на 22,0% (44,2 и 22,2% соответственно, $p = 0,002$) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе достигнута на 23-м мес. (14,8–31,2), в группе сравнения – на 12-м мес. (8,5–15,5) (табл. 1, рис. 5).

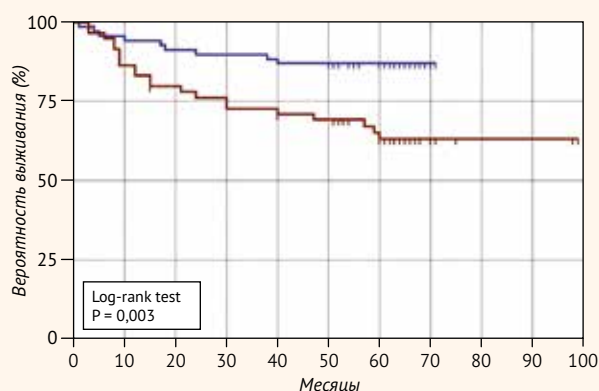
● **Таблица 1.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи сравниваемых групп за период 60 мес. (абс., % от n по группам)

● **Table 1.** Progression-free survival of patients with melanoma of the skin compared groups over a period of 60 months (abs, % of n by group)

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (мес.)					
		12		36		60	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Основная (n = 182)	0–IIa, n = 69	65	94,2	62	89,9	60	87,0
	IIb–IIc, n = 95	61	64,2	42	44,2	42	44,2
	IIIb–IIIC, n = 18	9	50,0	8	44,4	7	38,9
Всего по основной группе		135	74,2	112	61,5	109	59,9
Сравнения (n = 155)	0–IIa, n = 59	49	83,1	43	72,9	38	64,4
	IIb–IIc, n = 81	40	49,4	22	27,2	18	22,2
	IIIb–IIIC, n = 15	10	66,7	6	40,0	6	40,0
Всего по группе сравнения		99	63,9	71	45,8	62	40,0
Всего, n = 337		234	69,4	183	54,3	171	50,7
vs (основной группой и группой сравнения), p		$\Delta 10,3$ 0,041		$\Delta 15,7$ 0,004		$\Delta 19,9$ <0,001	
vs (основной группой и группой сравнения в стадии 0–IIa), p		$\Delta 11,1$ 0,045		$\Delta 17,0$ 0,013		$\Delta 22,6$ 0,003	
vs (основной группой и группой сравнения в стадии IIb–IIc), p		$\Delta 14,8$ 0,048		$\Delta 17,0$ 0,020		$\Delta 22,0$ 0,002	
vs (между пациентами основной группой и группой сравнения в стадии IIIb–IIIC), p		$\Delta 16,7$ 0,334		$\Delta 4,4$ 0,799		$\Delta 1,1$ 0,945	

● **Рисунок 4.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с 0–IIa стадией. Меланома кожи в группах сравнения. ДИ 95%

● **Figure 4.** Progression-free survival in patients with stage 0–IIa. Skin melanoma in comparison groups. CI 95%

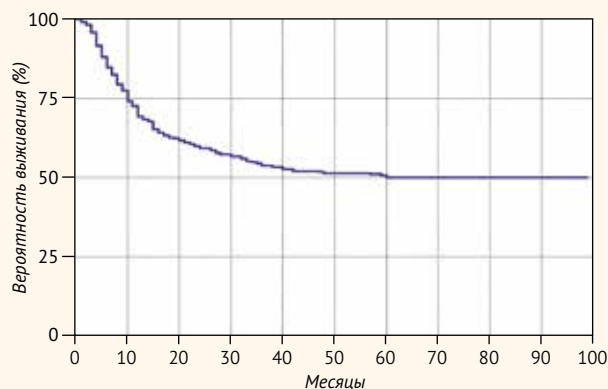


Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа										
69	65	63	62	60	59	49	3	0	0	0
Группа сравнения										
59	51	46	42	40	39	30	4	2	2	0

● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи всей когорты

● **Figure 2.** Progression-free survival of patients with melanoma of the skin of the entire cohort

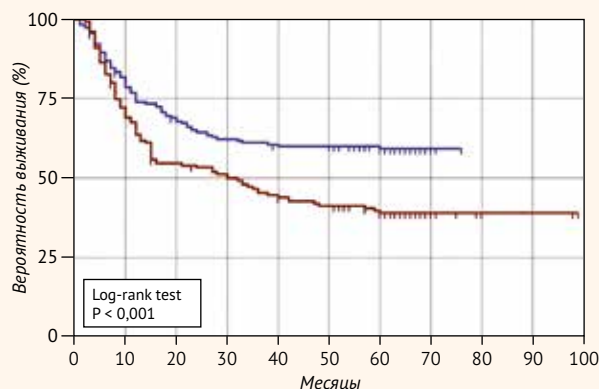


Количество пациентов без прогрессирования

337	247	204	186	171	166	135	19	2	2	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	---	---	---

● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи. ДИ 95%

● **Figure 3.** Progression-free survival of patients with melanoma of the skin. CI 95%



Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа										
182	141	121	111	106	105	88	12	0	0	0
Группа сравнения										
155	106	83	75	65	61	47	7	2	2	0

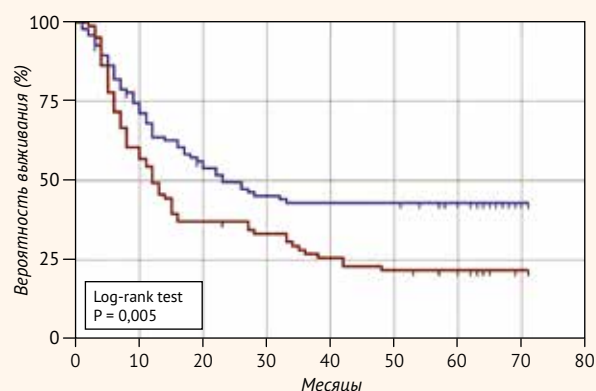
У пациентов с IIIb–IIIC стадией МК в основной группе по сравнению с пациентами из группы сравнения ВБП в период наблюдения до 12 мес. была меньше на 16,7% (50,0 и 66,7% соответственно, $p > 0,050$). В период до 36 мес. была больше на 4,4% (44,4 и 40,0% соответственно, $p > 0,050$). В период наблюдения до 60 мес. была меньше на 1,1% (38,9 и 40,0% соответственно, $p > 0,050$). Медиана выживаемости в основной группе достигнута на 12-м мес. (0–34), в группе сравнения – на 15-м мес. (5,9–58,5) (табл. 1, рис. 6).

Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи

По всей когорте в период до 12 мес. COB у пациентов составила 95,8%, в период до 36 мес. – 79,5%, в период до 60 мес. – 70,9%, а медиана выживаемости не достиг-

● **Рисунок 5.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIb–IIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 5.** Progression-free survival in patients with stage IIb–IIc skin melanoma in comparison groups. CI 95%



Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа									
95	66	49	41	39	39	33	7	0	
Группа сравнения									
81	46	30	26	20	17	12	1	0	

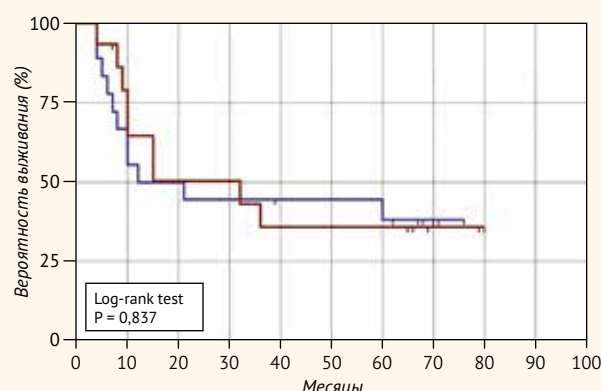
● **Таблица 2.** Скорректированная общая выживаемость у больных меланомой кожи в группах сравнения за период 60 мес.

● **Table 2.** Adjusted overall survival in melanoma skin patients in comparison groups over a period of 60 months

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (мес.)					
		12		36		60	
		абс. число	% от п	абс. число	%	абс. число	%
Основная (n = 182)	0–IIa, n = 69	69	100,0	67	97,1	64	92,8
	IIb–IIc, n = 95	89	93,7	73	76,8	61	64,2
	IIIb–IIIIc, n = 18	15	83,3	11	61,1	10	55,6
Всего по основной группе		173	95,1	151	83,0	135	74,2
Сравнения (n = 155)	0–IIa, n = 59	58	98,3	49	83,1	47	79,7
	IIb–IIc, n = 81	78	96,3	59	72,8	49	60,5
	IIIb–IIIIc, n = 15	14	93,3	9	60,0	8	53,3
Всего по группе сравнения		150	96,8	117	75,5	104	67,1
Всего, n = 337		323	95,8	268	79,5	239	70,9
vs (между основной группой и группой сравнения), p		$\Delta 1,7$ 0,434		$\Delta 7,5$ 0,090		$\Delta 7,1$ 0,123	
vs (между пациентами основной группы и группы сравнения в стадии 0–IIa), p		$\Delta 1,7$ 0,277		$\Delta 14,0$ 0,007		$\Delta 13,1$ 0,029	
vs (между пациентами основной группы и группы сравнения в стадии IIb–IIc), p		$\Delta 2,6$ 0,435		$\Delta 4,0$ 0,542		$\Delta 3,7$ 0,613	
vs (между пациентами основной группы и группы сравнения в стадии IIIb–IIIIc), p		$\Delta 10,0$ 0,381		$\Delta 1,1$ 0,949		$\Delta 2,3$ 0,895	

● **Рисунок 6.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIIb–IIIIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 6.** Progression-free survival in patients with skin melanoma in comparison groups with stages IIIb–IIIIc. CI 95%



Количество пациентов без прогрессирования

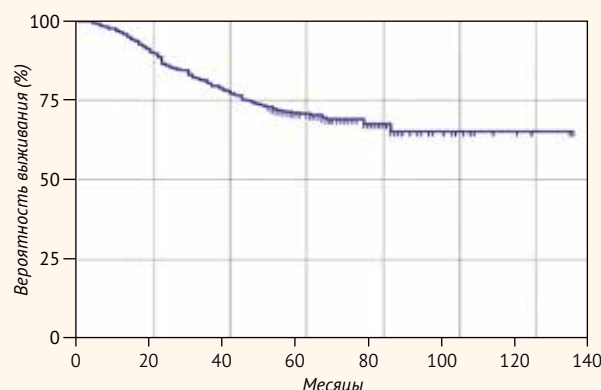
Основная группа									
18	10	9	8	7	7	6	2	0	0
Группа сравнения									
15	9	7	7	5	5	5	2	0	0

нута (табл. 2, рис. 7). У пациентов с МК из основной группы с пластикой по сравнению с пациентами из группы без пластики COB в период наблюдения после операции до 12 мес. была ниже на 1,7% (95,1 и 96,8% соответственно, $p > 0,050$), в период до 36 и 60 мес. была выше на 7,5% (83,0 и 75,5% соответственно, $p > 0,050$) и на 7,1% (74,2 и 67,1% соответственно, $p > 0,050$) соответственно. Медиана выживаемости не достигнута (табл. 2, рис. 8).

При подгрупповом анализе по стадиям. У пациентов с МК с 0–IIa стадией в основной группе с пластикой по сравнению с пациентами без пластического замещения дефекта показатели COB в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 мес. были выше на 1,7% (100,0 и 98,3%

● **Рисунок 7.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи всей когорты. ДИ 95%

● **Figure 7.** Adjusted overall survival of patients with melanoma of the skin of the entire cohort. CI 95%

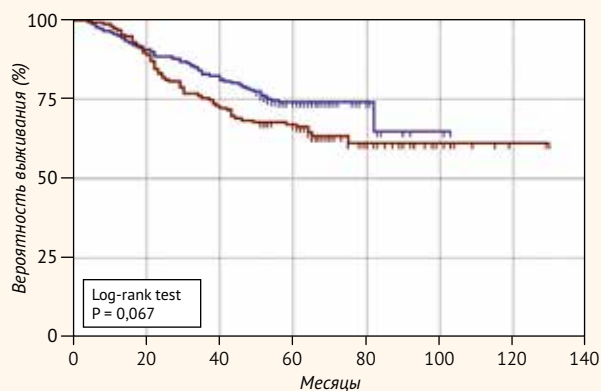


Количество пациентов без прогрессирования

337	303	260	211	31	10	2	0
-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

● **Рисунок 8.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения. ДИ 95%

● **Figure 8.** Adjusted overall survival of patients with skin melanoma in comparison groups. CI 95%

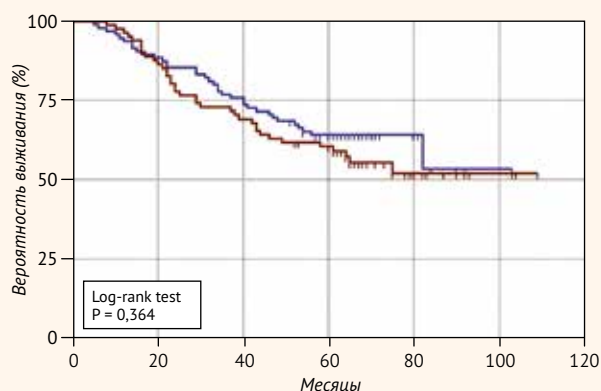


Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа							
182	165	148	117	10	2	0	0
Группа сравнения							
155	138	112	94	21	8	2	0

● **Рисунок 10.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIb–IIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 10.** Adjusted overall survival of patients with melanoma of the skin in stage IIb–IIc comparison groups. CI 95%



Количество пациентов без прогрессирования

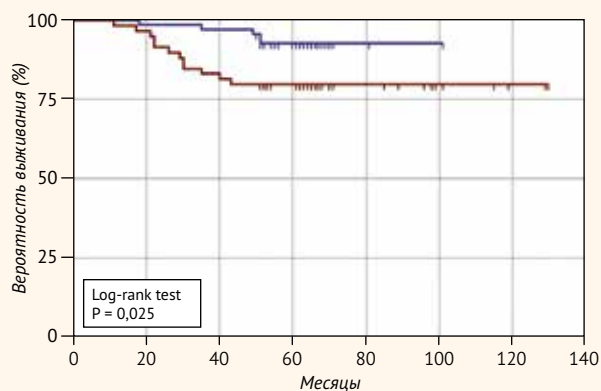
Основная группа						
95	84	70	56	7	1	0
Группа сравнения						
81	70	56	44	11	3	0

соответственно, $p > 0,050$), на 14,0% (97,1 и 83,1% соответственно, $p = 0,007$) и на 13,1% (92,8 и 79,7% соответственно, $p = 0,029$) соответственно. Медиана выживаемости в группах не достигнута (табл. 2, рис. 9).

У пациентов с IIb–IIc стадией МК из основной группы в сравнении с пациентами из группы без пластики СОВ в период наблюдения до 12 мес. СОВ были ниже на 2,6% (93,7 и 96,3% соответственно, $p > 0,050$). В период до 36 и 60 мес. была выше на 4,0% (76,8 и 72,8% соответственно, $p > 0,050$) и на 3,7% (64,2 и 60,5% соответственно,

● **Рисунок 9.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с 0–IIa стадией. ДИ 95%

● **Figure 9.** Adjusted overall survival of patients with melanoma of the skin in comparison groups with stage 0–IIa. CI 95%

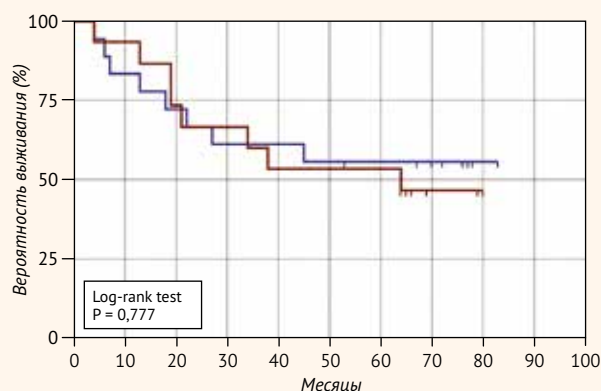


Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа							
69	68	67	53	2	1	0	0
Группа сравнения							
59	57	48	42	10	5	2	0

● **Рисунок 11.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIIb–IIIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 11.** Adjusted overall survival of patients with skin melanoma in comparison groups with stages IIIb–IIIc. 95% CI



Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа									
18	15	13	11	11	10	9	7	1	0
Группа сравнения									
15	14	11	10	8	8	8	2	0	0

$p > 0,050$) соответственно. Медиана выживаемости в группах не достигнута (табл. 2, рис. 10).

У пациентов МК с IIIb–IIIc стадией из основной группы в сравнении с пациентами из группы без пластики СОВ в период наблюдения до 12 мес. была меньше, чем в группе сравнения, на 10,0% (83,3 и 93,3% соответственно, $p > 0,050$). В период до 36 и 60 мес. была больше на 1,1% (61,1 и 60,0% соответственно, $p > 0,050$) и на 2,3% (55,6 и 53,3% соответственно, $p > 0,050$) соответственно. Медиана выживаемости в группах не достигнута (табл. 2, рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентов основной группы с пластикой, которая явно исключала натяжение краев раны в области оперативного вмешательства, наблюдалось предотвращение образования грубых послеоперационных рубцов, что, по нашему мнению, улучшало кровоснабжение в зоне резекции и уменьшало местную ишемию тканей и процент возникновения локорегионарных рецидивов, что соотносится с литературными данными [8–10], а, соответственно, ВБП была выше, чем в группе без пластики в период наблюдения до 12, 36 и 60 мес., на 10,3% ($p = 0,041$), 15,7% ($p = 0,004$) и 19,9% ($p < 0,001$) соответственно с тенденцией к улучшению этого показателя в долгосрочной перспективе (табл. 1, рис. 3) без влияния на COB в целом по группам (табл. 2, рис. 11).

При подгрупповом анализе по стадиям ВБП была больше у пациентов с выполненной пластикой по сравнению с пациентами без пластики на всем протяжении наблюдения до 5-летнего рубежа. У пациентов с 0–IIa стадией в период до 12, 36 и 60 мес. разница между группами составила 11,1% ($p = 0,045$), 17,0% ($p = 0,013$) и 22,6% ($p = 0,003$) соответственно (табл. 1, рис. 4). Причем в этой подгруппе обнаруживается статистически достоверная разница и в COB через 18 мес. после операции, которая сохраняется до конца периода наблюдения: в период до 36 и 60 мес. на 14,0% ($p = 0,007$) и 13,1% ($p = 0,029$) соответственно, в пользу пациентов с пластикой по сравнению с пациентами без пластики (табл. 2, рис. 4). У паци-

ентов с МК с IIb–IIc стадией из основной группы с пластикой по сравнению с пациентами из группы без пластики в период до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше на 14,8% ($p = 0,048$), 17,0% ($p = 0,020$) и 22,0% ($p = 0,002$) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе достигнута в 23 мес. (14,8–31,2), в группе сравнения – в 12 мес. (8,5–15,5) без влияния на COB в обеих группах (табл. 2, рис. 10).

ВЫВОДЫ

Использование пластических методов закрытия дефекта тканей у пациентов с первичной меланомой кожи уменьшает натяжение краев раны и грубое рубцевание, ускоряет послеоперационное заживление.

У пациентов с локализованными стадиями меланомы кожи 0–IIc стадии при первичном иссечении опухоли использование пластических методов закрытия дефекта тканей улучшает показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования от 22 до 22,6% ($p < 0,050$), а в стадиях 0–IIa и в показателях 5-летней скорректированной общей выживаемости – на 13,1% ($p < 0,050$) по сравнению с пациентами без использования пластических методов закрытия дефектов тканей.

Пластическое замещение дефекта тканей при иссечении первичной локализованной меланомы кожи может являться операцией выбора.

Поступила / Received 13.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2022

Принята в печать / Accepted 11.10.2022

Список литературы / References

- Agarwala S.S. An update on pegylated IFN- α 2b for the adjuvant treatment of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(11):1449–1459. <https://doi.org/10.1586/era.12.120>.
- Eggermont A.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol.* 2007;34(6):509–515. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2007.09.003>.
- Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J. et al. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350(8):757–766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030681>.
- Gillgren P., Drzewiecki K.T., Niin M., Gullestad H.P., Hellborg H., Månsson-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):1635–1642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61546-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61546-8).
- Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A., Eggermont A.M.M. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl. 6):vi22–vi29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp257>.
- Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология.* 2013;15(2):58–61. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26911>. Demidov L.V., Utyashev I.A., Harkevich G.Y. The role of vemurafenib in the treatment of disseminated skin melanoma. *Journal of Modern Oncology.* 2013;15(2):58–61. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26911>.
- Пржедецкий Ю.В. Пластическое устранение дефектов кожи у онкологических больных. *Онкохирургия.* 2010;2(2):17–23. Режим доступа: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2010/02/index.pdf>. Przhedekij Y.V. Plastic repair of skin defects in cancer patients. *Oncosurgery.* 2010;2(2):17–23. (In Russ.) Available at: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2010/02/index.pdf>.
- Abu-Nab Z., Grunfeld E.A. Satisfaction with outcome and attitudes towards scarring among women undergoing breast reconstructive surgery. *Patient Educ Couns.* 2007;66:243–249. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.12.008>.
- Tan S., Khumalo N., Bayat A. Understanding Keloid Pathobiology From a Quasi-Neoplastic Perspective: Less of a Scar and More of a Chronic Inflammatory Disease With Cancer-Like Tendencies. *Front Immunol.* 2019;10:1810. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01810>.
- Rutkowski J.M., Moya M., Johannes J., Goldman J., Swartz M.A. Secondary lymphedema in the mouse tail: lymphatic hyperplasia, VEGF-C upregulation, and the protective role of MMP-9. *Microvasc Res.* 2006;72:161–171. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2006.05.009>.
- Zampell J.C., Yan A., Elhadad S., Avraham T., Weitman E., Mehrara B.J. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS ONE.* 2012; 7:e49940–e49940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>.
- Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:235–241. <https://doi.org/10.1196/annals.1413.021>.
- Southern B.D., Grove L.M., Rahaman S.O., Abraham S., Scheraga R.G., Niese K.A. et al. Matrix-driven myosin II mediates the pro-fibrotic fibroblast phenotype. *J Biol Chem.* 2016;291:6083–6095. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.712380>.
- Kubow K.E., Vukmircic R., Zhe L., Klotzsch E., Smith M.L., Gourdon D. et al. Mechanical forces regulate the interactions of fibronectin and collagen I in extracellular matrix. *Nat Commun.* 2015;6:8026. <https://doi.org/10.1038/ncomms.9026>.
- Backs J., Song K., Bezprozvannaya S., Chang S., Olson E.N. CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest.* 2006;116:1853–1864. <https://doi.org/10.1172/JCI27438>.
- Humphrey J.D., Dufresne E.R., Schwartz M.A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:802–812. <https://doi.org/10.1038/nrm3896>.
- Salica J.P., Guerrieri D., Maffia P., Croxatto J.O., Chuluyan H.E., Gallo J.E. Transglutaminase binding fusion protein linked to SLPI reduced corneal inflammation and neovascularization. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:12. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-15-12>.
- Chun Q., ZhiYong W., Fei S., Xi Qiao W. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *Int Wound J.* 2016;13:257–262. <https://doi.org/10.1111/iwj.12283>.

19. Wang X., Abraham S., McKenzie J.A.G., Jeffs N., Swire M., Tripathi V.B. et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF-beta signaling. *Nature*. 2013;499:306–311. <https://doi.org/10.1038/nature12345>.
20. Bengtsson E., Lindblom K., Tillgren V., Aspberg A. The leucine-rich repeat protein PRELP binds fibroblast cell-surface proteoglycans and enhances focal adhesion formation. *Biochemical J*. 2016;473:1153–1164. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160095>.
21. Harrell M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol*. 2007;170(2):774–786. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060761>.
22. Abouelkheir G.R., Upchurch B.D., Rutkowski J.M. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242(8):884–895. <https://doi.org/10.1177/1535370217697385>.
23. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J.C., Pepper M.S., Jackson D.G., Fox S.B. et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer*. 2006;95(12):1611–1625. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>.
24. Bakker A., Maertens K.J., Van Son M.J., Van Loey N.E. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(3):361–371. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.12.006>.

Информация об авторах:

Яргунин Сергей Анатольевич, к.м.н., заведующий 6-м онкологическим отделением, врач-онколог, Краснодарский онкологический диспансер №1; 350063, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; syargya@yandex.ru

Шойхет Яков Нахманович, чл.- корр., д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; starok100@mail.ru

Пятаков Станислав Николаевич, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская больница №4; 354057, Россия, Сочи, ул. Туапсинская, д. 1; spyatakov@inbox.ru

Information about the authors:

Sergey A. Yargunin, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of General Oncology, Krasnodar Oncological Hospital No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350063, Russia; syargya@yandex.ru

Yakov N. Shoykhet, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Head Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Barnaul, 656038, Russia; starok100@mail.ru

Stanislav N. Pyatakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for the Medical Department of the City Hospital No. 4; 1, Tuapsinskaya St., Sochi, 354057, Russia; spyatakov@inbox.ru