

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56



Современная стратегия лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи

А.П. Поляков¹⁻³, И.В. Ребрикова^{1,2}, А.В. Мордовский¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Андрей Павлович Поляков appolyakov@mail.ru

Меланома – злокачественное новообразование кожи, ассоциирующееся с неблагоприятным клиническим прогнозом. Заболеваемость меланомой кожи ежегодно продолжает увеличиваться. По данным ряда исследований, показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с меланомой кожи головы и шеи ниже, чем у пациентов с меланомой кожи других локализаций. В некоторых исследованиях доказано, что меланома кожи скальпа имеет худший прогноз.

Основной метод лечения резектабельной меланомы кожи в настоящее время – хирургический. Он имеет ряд особенностей, в ряде случаев связанных с необходимостью уменьшения отступа при удалении первичной опухоли, меньшей достоверностью определения сторожевого лимфатического узла ввиду сложности лимфооттока от кожи головы и шеи, изменением стандартных объемов лимфаденэктомии с учетом лимфооттока от кожи головы и шеи. Онкологи должны владеть навыками реконструктивно-пластической хирургии, чтобы не только обеспечивать радикализм хирургического лечения, но и сохранять удовлетворительный внешний вид пациента, особенно если опухоль локализуется в области лица, на открытых участках головы и шеи, ушных раковинах, поскольку это имеет функциональное и эстетическое значение. Назначение адъювантной терапии продолжает вызывать ряд вопросов в тех случаях, когда показана и лучевая, и лекарственная терапия.

В данной публикации описаны основные особенности современной стратегии лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи и обозначены основные проблемы в этой области, не решенные к настоящему моменту.

Ключевые слова: меланома кожи головы и шеи, меланома кожи скальпа, биопсия сторожевого лимфатического узла, лимфаденэктомия, адъювантная терапия

Для цитирования: Поляков А.П., Ребрикова И.В., Мордовский А.В. Современная стратегия лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):50–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56.

Current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma

A.P. Polyakov¹⁻³, I.V. Rebrikova^{1,2}, A.V. Mordovskiy¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Andrey Pavlovich Polyakov appolyakov@mail.ru

Melanoma is a malignant skin tumor associated with a poor clinical prognosis. The incidence of melanoma is constantly rising. Several studies demonstrated that overall and relapse-free survival rates in patients with head and neck melanoma were lower than those in patients with skin melanoma of other locations. Some authors showed that patients with scalp melanoma had the worst prognosis.

Surgery is currently the main treatment option for resectable skin melanoma. It has a number of specific characteristics, such as the need for a smaller resection margin at primary tumor removal in some cases, lower accuracy of sentinel lymph node identification due to the complexity of lymph flow from the scalp and neck, and changes in the standard

volumes of lymphadenectomy considering lymph flow from the scalp and neck. Oncologists should have reconstructive surgery skills, because their aim is not only to ensure complete tumor excision, but also to achieve a satisfactory appearance of the patient, especially if the tumor is located in the face, open areas of the head and neck and ears, since this is of functional and aesthetic importance. The administration of adjuvant therapy still causes some controversy in cases where both radiation therapy and pharmacotherapy are indicated.

In this article, we describe the main characteristics of the current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma and cover the main problems in this area that have not been addressed so far.

Key words: head and neck melanoma, scalp melanoma, sentinel lymph node biopsy, lymphadenectomy, adjuvant therapy

For citation: Polyakov A.P., Rebrikova I.V., Mordovskiy A.V. Current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(2):50–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56.

Введение

Меланома — злокачественное новообразование кожи, ассоциирующееся с неблагоприятным клиническим прогнозом. Заболеваемость меланомой кожи ежегодно увеличивается во всем мире. В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 11 392 новых случая меланомы кожи [1]. В структуре заболеваемости в 2016 г. доля данной патологии составила 1,5 % у мужчин и 2,0 % у женщин [1]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет — 3,74 % у мужчин и 3,04 % у женщин [1]. Меланома кожи головы и шеи составляет примерно 22–46 % меланом кожи всех локализаций [2]. Возраст, пол, распространенность, толщина по Бреслоу, наличие изъязвления и статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ) — основные значимые прогностические факторы, влияющие на выживаемость при данном злокачественном образовании кожи [3, 4].

На протяжении нескольких десятилетий ученые обсуждают влияние анатомической локализации меланомы кожи на прогноз заболевания [5–7]. По данным многих исследований, локализация этого новообразования в области головы и шеи ассоциируется с более плохим прогнозом по сравнению с локализацией в других областях [4]. Согласно данным N. Fadaki и соавт., пациенты с меланомой кожи головы и шеи имеют худшие показатели 5-летней безрецидивной (68,3 %) и 5-летней общей (74,4 %) выживаемости по сравнению с пациентами с меланомой кожи конечностей (78,3 и 84,0 % соответственно) и туловища (80,8 и 82,2 % соответственно) [8]. В ряде исследований доказано, что у больных с меланомой кожи скальпа прогноз хуже, чем у больных с меланомой кожи, локализующейся в других областях. В ходе многофакторного анализа J. Ozaо-Chou и соавт. показали, что пациенты с меланомой кожи скальпа имели худшие показатели меланомаспецифической и общей выживаемости по сравнению с пациентами с меланомой туловища, конечностей, лица и шеи [3]. По данным исследования S.P. Leong и соавт., у больных с меланомой кожи в области скальпа рецидивы случались чаще, а смертность была в 3 раза выше, чем у больных с меланомой кожи лица. Наименьшее число рецидивов наблюдалось у пациентов

с меланомой кожи шеи [4]. В настоящее время диагностика и лечение меланомы кожи осуществляются согласно современным мировым стандартам и рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), практическим рекомендациям по лекарственному лечению меланомы кожи Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2019), клиническим рекомендациям Минздрава России (2020) без учета анатомической локализации. С учетом особенностей течения и прогноза меланомы кожи, локализующейся в области головы и шеи, стандартные подходы к лечению пациентов с данной патологией могут быть неоптимальными [3].

Особенности хирургического лечения меланомы кожи головы и шеи

Хирургическое лечение является основным этапом терапии резектабельной меланомы кожи. Главная его цель — радикальное удаление первичной опухоли в пределах здоровых тканей. Адекватные хирургические края, зависящие от толщины опухоли по Бреслоу, необходимы для обеспечения радикальности. Согласно рекомендациям NCCN, RUSSCO (2019), клиническим рекомендациям Минздрава России (2020), при выполнении хирургического лечения необходимы отступы от краев опухоли: при меланоме *in situ* — 0,5–1 см, при меланоме толщиной до 2 мм — 1 см, при меланоме толщиной более 2 мм — 2 см.

Эти рекомендации основаны на результатах крупных рандомизированных исследований, проводимых с целью определения допустимых границ резекции при меланоме кожи разной толщины. В исследовании WHO (World Health Organization, 1988), включавшем 612 пациентов с меланомой толщиной менее 2 мм, сравнивали хирургический отступ 1 и 3 см [9], в исследовании Intergroup (2000), включавшем 740 пациентов с меланомой толщиной 1–4 мм, — хирургические отступы 2 и 4 см [10]. Результаты этих исследований свидетельствовали о том, что отступ 1–2 см при меланоме средней толщины не ухудшает показатели выживаемости. В исследовании J.M. Thomas и соавт. (2004), включавшем 900 пациентов с меланомой толщиной более 2 мм

и сравнивавшим хирургические отступы 1 и 3 см, было показано, что при отступе 1 см регистрировалась более высокая частота рецидивов, но показатель общей выживаемости не отличался в обеих группах [11]. В многоцентровом рандомизированном исследовании P. Gillgren и соавт., проводившемся с 1992 по 2004 г. и включавшем 936 пациентов с меланомами толщиной более 2 мм, сравнивались хирургические отступы 2 и 4 см. Авторы не выявили разницы в показателе 5-летней общей выживаемости (65 %) между двумя группами [12]. В перечисленных исследованиях больные с меланомой кожи головы и шеи отдельно не рассматривались.

А. М. Мудунов и М. В. Пак в своем ретроспективном исследовании, в котором участвовали 174 пациента, пришли к выводу, что при хирургическом лечении меланомы кожи головы и шеи хирургический отступ 1 см является адекватным, даже при толщине опухоли более 4 мм. Показатель 5-летней выживаемости был более чем в 2 раза выше в группе, в которой использовался хирургический отступ менее 1 см ($59,4 \pm 4,6$ %; медиана не достигнута), по сравнению с группой, в которой применялся отступ более 1 см ($27,3 \pm 6,5$ %; медиана — 9,15 мес; $p = 0,00003$) [13].

С учетом визуальной локализации и близости меланомы кожи головы и шеи к жизненно важным структурам от хирургов требуется владение навыками реконструктивно-пластической хирургии с целью адекватного радикального удаления опухоли кожи с меньшим количеством рецидивов и положительных краев с последующим замещением дефектов [14].

Концепция выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла и завершённой лимфаденэктомии при меланоме кожи

В дополнение к адекватному хирургическому отступу для обеспечения радикальности хирургического лечения важным фактором является оценка состояния регионарных ЛУ. Раннее выявление регионарных метастазов и своевременное хирургическое лечение имеют решающее значение для увеличения общей и безрецидивной выживаемости. На сегодняшний день биопсия сторожевого ЛУ при меланоме кожи — стандартная диагностическая процедура для выявления скрытых метастазов. Согласно рекомендациям NCCN, RUSSCO (2019), клиническим рекомендациям Минздрава России (2020), основными показаниями к биопсии сторожевого ЛУ являются: любая меланома с изъязвлением; меланома толщиной по Бреслоу более 0,8 мм с изъязвлением или без него; меланома толщиной по Бреслоу менее 0,8 мм без изъязвления при наличии неблагоприятных факторов (высокий митотический индекс 2 мм^2 , лимфоваскулярная инвазия или комбинация этих факторов). Значимость биопсии сторожевого ЛУ была определена в исследовании MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial), включавшем 1560 па-

циентов с меланомой средней (по данным исследования, 1,2–3,5 мм) толщины и с «толстой» (по данным исследования, толщиной более 3,5 мм) меланомой (медиана наблюдения — 10 лет). В исследовании MSLT-I было показано, что выявление скрытых метастазов при биопсии сторожевого ЛУ с последующей лимфаденэктомией улучшает показатели 10-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с меланомой средней толщины ($71,3 \pm 1,8$ %) и с «толстой» меланомой ($50,7 \pm 4,0$ %) по сравнению с группой наблюдения ($64,7 \pm 2,3$ % и $40,5 \pm 4,7$ % соответственно). Показатель 10-летней меланома-специфической выживаемости был выше у больных с меланомой средней толщины в группе биопсии сторожевого ЛУ по сравнению с группой наблюдения ($62,1 \pm 4,8$ % и $41,5 \pm 5,6$ % соответственно; $p = 0,006$) и не отличался у пациентов с «толстой» меланомой в обеих группах ($48,0 \pm 7,0$ % и $45,8 \pm 7,8$ % соответственно; $p = 0,78$) [15].

В современных клинических рекомендациях Минздрава России (2020) и RUSSCO (2019) существуют разногласия по поводу того, нужно ли выполнять завершённую лимфаденэктомию при выявлении скрытых метастазов в сторожевом ЛУ. Согласно практическим рекомендациям RUSSCO (2019), при положительном сторожевом ЛУ следует выполнять лимфаденэктомию. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2020) при обнаружении микрометастазов в сторожевом ЛУ вопрос о выполнении лимфаденэктомии следует тщательно обсудить с пациентом, взвесив потенциальные риски такой операции и ожидаемую пользу с учетом данных исследования MSLT-II [16]. Альтернативой лимфаденэктомии может стать тщательное наблюдение за регионарным лимфатическим коллектором при помощи экспертного ультразвукового исследования.

Для оценки влияния завершённой лимфаденэктомии у пациентов с положительными сторожевыми ЛУ на общую и безрецидивную выживаемость были проведены 2 проспективных рандомизированных многоцентровых исследования III фазы. Рандомизированное многоцентровое исследование German Dermatologic Cooperative Oncology Group trial (DeCOG; ClinicalTrials.gov, identifier: NCT02434107) включало 41 немецкий онкологический центр. С 2006 по 2014 г. в нем участвовали 5547 пациентов с меланомой кожи; всем больным выполнялась биопсия сторожевого ЛУ. Метастазы в сторожевом ЛУ выявлены у 1256 пациентов. В исследование включили 483 больных с этой патологией, которые были рандомизированы на 2 группы: группу наблюдения (241 пациент) и группу, в которой пациентам выполнялась лимфаденэктомия (242 пациента). Медиана наблюдения составила 72 мес. Существенных различий в показателях 5-летней выживаемости без отдаленного метастазирования между группой наблюдения и группой лимфаденэктомии выявлено не было (67,6 и 64,9 %

соответственно; $p = 0,87$). Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость также не отличались в обеих группах [17].

Рандомизированное многоцентровое исследование Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-II; ClinicalTrials.gov, identifier: NCT00297895) включало 63 центра. С 2004 по 2014 г. в нем участвовали 3531 пациент с меланомой кожи; всем больным выполнялась биопсия сторожевого ЛУ. Метастазы в сторожевой ЛУ выявлены у 1939 пациентов. Они были рандомизированы на 2 группы: группу наблюдения (931 пациент) и группу, в которой пациентам выполнялась лимфаденэктомия (824 пациента). Медиана наблюдения составила 43 мес. Существенных различий в показателях 3-летней меланома-специфической выживаемости между группой наблюдения и группой, в которой выполняли лимфаденэктомию, выявлено не было ($86,0 \pm 1,3$ % и $86,0 \pm 1,2$ % соответственно; $p = 0,42$). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости был несколько выше в группе пациентов с лимфаденэктомией, чем в группе наблюдения ($68,0 \pm 1,7$ % и $63,0 \pm 1,7$ % соответственно; $p = 0,05$), в том числе за счет лучших результатов 3-летней выживаемости без регионарного рецидива ($92,0 \pm 1,0$ % против $77,0 \pm 1,5$ %; $p < 0,001$) [16].

Таким образом, завершенная лимфаденэктомия при выявлении скрытых метастазов в сторожевом ЛУ может улучшать показатель выживаемости без регионарных метастазов и способствовать более точному стадированию опухолевого процесса, но она не улучшает показатели меланома-специфической выживаемости, выживаемости без отдаленного метастазирования и общей выживаемости. В исследованиях не было разделения согласно анатомическим локализациям меланомы, а меланома кожи головы и шеи имеет особенности, связанные с регионарным лимфооттоком и процедурой биопсии сторожевого ЛУ.

Особенность регионарного лимфооттока и биопсии сторожевого лимфоузла при меланоме кожи головы и шеи

При меланоме кожи головы и шеи вероятность выявления сторожевого ЛУ на 10 % ниже, чем при меланоме кожи других локализаций (около 85 %) [13, 15, 18]. Ложноотрицательные результаты при биопсии сторожевого ЛУ при меланоме кожи головы и шеи составляют до 32 % [19]. Это может быть связано с тем, что лимфоотток при данном заболевании затруднен [20–23] и сторожевые ЛУ локализуются в разных областях [24]. Н.М. Reynolds и соавт. (Sydney Melanoma Unit), основываясь на обширном анализе данных лимфосцинтиграфии 929 пациентов с локализацией меланомы в области кожи головы и шеи, наметили систему лимфатического дренажа кожи головы и шеи и разработали программное обеспечение для 3D-визуализации. Было выявлено, что отток лимфы в 2 регионарные

области и более имели большинство (71,69 %) пациентов с меланомой кожи головы и шеи, а с меланомой кожи других локализаций – только 32,42 % пациентов [24]. У некоторых больных с меланомой кожи головы и шеи лимфоотток происходит в 5, 6 и даже 8 регионарных областей. Области скальпа, середины передних отделов шеи в 100 % случаев имеют лимфоотток в 2 регионарные области и более. Щечные области демонстрировали самые низкие показатели достоверности регионарного лимфооттока; только у 40 % пациентов с меланомой в области кожи щеки он наблюдался в 1 регионарную область, но и эти регионарные области у разных пациентов различались при одинаковых локализациях [24].

Кроме разнообразных путей лимфооттока в области головы и шеи, сложность представляет процедура биопсии сторожевого ЛУ ввиду его небольшого размера, а также повышенного риска ятрогенных осложнений двигательных нервов в зоне операции. В 25 % случаев биопсию сторожевого ЛУ необходимо выполнять в околоушной области, что повышает риск повреждения ветвей лицевого нерва [18]. Вымывание лимфы в области головы и шеи происходит быстрее из-за усиленного кровоснабжения. Кроме того, сторожевые ЛУ в этой области часто расположены вблизи первичного участка меланомы, что также осложняет их визуализацию [24].

Таким образом, вероятность пропустить скрытые метастазы при меланоме кожи головы и шеи выше, чем при меланоме кожи других локализаций.

Особенность лимфаденэктомии при меланоме кожи головы и шеи

При наличии метастазов в регионарные ЛУ необходимо выполнить адекватный объем регионарной лимфаденэктомии, который при меланоме кожи головы и шеи отличается от объема лимфаденэктомии, выполняемого при других локализациях злокачественных новообразований головы и шеи. Также необходимо учитывать сложный лимфоотток от кожи головы и шеи [24].

P.S. Andersen и соавт. сравнили показатели выживаемости при выполнении радикальной, радикальной модифицированной и селективной лимфаденэктомии в области шеи. Медиана наблюдения составила 127 мес. Анализ результатов показал, что при выполнении 3 разных объемов лимфаденэктомий не было статистически значимых различий в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости (11 % – при радикальной, 24 % – при радикальной модифицированной, 23 % – при селективной; $p > 0,05$) и 5-летней общей выживаемости (56 % – при радикальной, 61 % – при радикальной модифицированной, 48 % – при селективной; $p = 0,613$). Многофакторный и однофакторный анализ показал, что уровень 5-летней выживаемости среди пациентов с метастазами в сторожевые ЛУ был выше, чем среди

пациентов с клинически определяемыми метастазами (70 % против 36 %; $p = 0,008$) [25].

При выполнении лимфаденэктомии следует учитывать все вероятные пути лимфооттока от соответствующего фрагмента кожи головы и шеи, которые можно оценить с помощью программного обеспечения для 3D-визуализации в режиме онлайн [24].

Адьювантное лечение при меланоме кожи головы и шеи

Адьювантная лучевая терапия на область первичной опухоли может быть рекомендована пациентам при положительном крае резекции или невозможности выполнения резекции. Согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению меланомы кожи RUSSCO (2019), предложены следующие режимы проведения дистанционной лучевой терапии: 60–66 Гр за 30–33 фракции в течение 6–7 нед; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед.

Адьювантная лучевая терапия на область удаленных регионарных ЛУ, согласно NCCN, клиническим рекомендациям RUSSCO (2019) и Минздрава России (2020), показана при меланоме кожи головы и шеи с целью снижения частоты локальных рецидивов без влияния на общую выживаемость при наличии факторов риска, таких как экстракапсулярное распространение, поражение 1 околоушного ЛУ и более, 2 шейных ЛУ и более (или при размерах ЛУ более 3 см).

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ANZMTG 01.02/TROG 02.01 (Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy; ClinicalTrials.gov, identifier: NCT00287196), включавшем 250 пациентов из 16 центров с высоким риском регионарного рецидива, которым выполнялась лимфаденэктомия по поводу метастазов меланомы кожи в регионарные ЛУ, было показано, что уровни общей и безрецидивной выживаемости не различались у пациентов в группе наблюдения и группе адьювантной лучевой терапии. Кроме того, у 22 % больных в группе адьювантной лучевой терапии развились токсические реакции III–IV степени [26]. В группе адьювантной лучевой терапии, регионарные рецидивы наблюдались у 23 (21 %) больных, в группе наблюдения – у 39 (36 %) ($p = 0,023$).

Адьювантная лекарственная терапия рекомендована пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования опухолевого процесса после радикального хирургического лечения (т. е. пациентам с ПВ – III стадией), а также после полного удаления всех отдаленных метастазов (IV стадия) при отсутствии противопоказаний (практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи RUSSCO (2019), клинические рекомендации Минздрава России (2020)).

Наличие метастазов в регионарные ЛУ является показанием для назначения адьювантной лекарственной терапии в зависимости от стадии заболевания и мутационного статуса. Ее следует начинать не позднее 3 мес после оперативного лечения. Назначение адьювантной лекарственной терапии у пациентов с меланомой III стадии зависит от наличия мутации в гене *BRAF*, которая встречается у 30–60 % больных с меланомой кожи [27].

Результаты 4 крупных рандомизированных клинических исследований (COLUMBUS, coBRIM, COMBI-V, COMBI-D) продемонстрировали, что применение комбинации ингибитора *BRAF* и ингибитора *MEK* улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с монотерапией ингибитором *BRAF* [28–30].

У пациентов с IIIA-D стадией с мутацией в гене *BRAF* рекомендуется в адьювантном режиме использовать комбинацию ингибиторов протеинкиназ *BRAF* и *MEK* (дабрафениб + траметиниб) и монотерапию моноклональными антителами – ингибиторами *PD1* (пембролизумаб при IIIA-D стадии, ниволумаб при IIIB-D стадии); при отсутствии мутации в гене *BRAF* – монотерапию моноклональными антителами – ингибиторами *PD1* (пембролизумаб при IIIA-D стадии, ниволумаб при IIIB-D стадии) (практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи RUSSCO (2019), клинические рекомендации Минздрава России (2020)) [30].

Назначение адьювантной терапии в ряде клиник продолжает вызывать ряд вопросов в тех случаях, когда показана и лучевая, и лекарственная терапия.

Заключение

Меланома кожи наиболее часто локализуется на открытых участках тела, в том числе в области головы и шеи. Пациенты с меланомой кожи головы и шеи имеют худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с больными с меланомой кожи других локализаций [8].

Некоторые ученые отмечают, что меланома именно кожи скальпа ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Исследования показывают, что такие пациенты имеют худшие показатели меланома-специфической и общей выживаемости по сравнению с больными с меланомой кожи других областей [3, 4]. Причинами этого могут быть: выявляемость меланомы большей толщины в области скальпа; неадекватное иссечение меланомы кожи скальпа, что приводит к большому количеству местных рецидивов; лимфоотток от кожи скальпа в 2 области и более, что в 100 % случаев повышает вероятность пропуска скрытых метастазов при биопсии сторожевого ЛУ [3, 24].

Единственным радикальным методом лечения меланомы кожи является хирургический метод, при котором

важно не только обеспечить радикальность за счет широкого иссечения опухоли, но и сохранить удовлетворительный внешний вид пациента, особенно если опухоль локализуется в области лица, на открытых участках головы и шеи, ушных раковинах, поскольку это имеет функциональное и эстетическое значение [31].

В ряде исследований – World Health Organization (1988), Intergroup (2000), J.M. Thomas и соавт. (2004), P. Gillgren и соавт. (2004), А.М. Мудунов, М.Б. Пак (2017), А. Yamasaki и соавт. (2020) – доказано, что уменьшение отступа при хирургическом лечении меланомы кожи не снижает уровень общей выживаемости. Экономное иссечение опухоли в области головы и шеи может улучшить результаты устранения дефектов, но следует учитывать локализации с неблагоприятным прогнозом, например на коже скальпа.

Вероятность пропустить скрытые метастазы при меланоме кожи головы и шеи выше, чем при меланоме кожи других локализаций, поскольку выявляемость сторожевого ЛУ составляет 85 %, что на 10 % ниже, чем при меланомах кожи других локализаций, а ложноотрицательные результаты биопсии сторожевого ЛУ при меланоме кожи головы и шеи могут составлять до 32 % [13, 15, 18, 19].

Сложность регионарного лимфооттока в области кожи головы у 71,69 % пациентов приводит к метастазированию меланомы кожи в несколько регионарных областей [24]. Лимфатические узлы в области головы и шеи имеют небольшие размеры и расположены в сложных анатомических областях, в том числе в 25 % случаев – в проекции ветвей лицевого нерва, что повышает частоту ятрогенных осложнений при биопсии сторожевого ЛУ [18].

Вымывание лимфы в области головы и шеи происходит быстрее ввиду усиленного кровоснабжения.

Сторожевые ЛУ в этой области часто расположены возле первичного участка меланомы, что затрудняет их визуализацию [24].

При выполнении лечебных лимфаденэктомий следует учитывать все вероятные пути лимфооттока от соответствующего фрагмента кожи головы и шеи [24]. Для оценки адекватных путей лимфооттока можно использовать программное обеспечение для 3D-визуализации, которое позволяет в режиме онлайн определить вероятность лимфооттока от соответствующего фрагмента кожи [24].

При наличии метастазов в регионарные ЛУ необходимо проводить адьювантную терапию, причем лекарственная терапия предпочтительнее. Адьювантная лучевая терапия на область первичной опухоли показана при невозможности выполнения резекции при положительном крае, на область лимфатических коллекторов – при повышенном риске рецидива метастазов в регионарные ЛУ. Назначение адьювантной терапии продолжает вызывать ряд вопросов в тех случаях, когда показана и лучевая, и лекарственная терапия.

Таким образом, течение меланомы кожи головы и шеи имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при выборе подхода к ее лечению. Так, нужно определить адекватные допустимые отступы при хирургическом лечении, не ухудшающие выживаемость. Учитывая меньшую точность определения сторожевого ЛУ и высокий риск развития метастазов, особенно при «толстых» меланомах (более 40 %), в ряде случаев необходимо рассмотреть вопрос о выполнении профилактических селективных лимфаденэктомий, принимая во внимание особенности лимфооттока. Также нужно проводить исследования с определением прогностических факторов при меланоме кожи головы и шеи с целью уточнения стандартных подходов к ее лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Демидов Л.В. и др. Опухоли головы и шеи: клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2013:60–9. [Paches A.I., Brzhezowskij V.Zh., Demidov L.V. et al. Tumors of the head and neck: clinical guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. Pp. 60–9. (In Russ.)].
3. Ozao-Choy J., Nelson D.W., Hiles J. et al. The prognostic importance of scalp location in primary head and neck melanoma. *J Surg Oncol* 2017;116(3):337–43. DOI: 10.1002/jso.24679.
4. Leong S.P., Accortt N.A., Essner R. et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(4):370–3. DOI: 10.1001/archotol.132.4.370.
5. Weinstock M.A., Morris B.T., Lederman J.S. et al. Effect of BANS location on the prognosis of clinical stage I melanoma: new data and meta-analysis. *Br J Dermatol* 1988;119:559–565.
6. Law M.M., Wong J.H. Evaluation of the prognostic significance of the site of origin of cutaneous melanoma. *Am Surg* 1994;60:362–6.
7. Garbe C., Buttner P., Bertz J. et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;75:2492–98. DOI: 10.1002/1097-0142(19950515)75:10<2492::aid-cnrcr2820751015>3.0.co;2-w.
8. Fadaki N., Li R., Parrett B. et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):3089–97. DOI: 10.1245/s10434-013-2977-7.
9. Veronesi U., Cascinelli 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. DOI: 10.1056/NEJM198805053181804.
10. Balch C.M., Soong S., Ross M.I. et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate

- thickness melanomas (1,0 to 4,0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000;7:87–97. DOI: 10.1007/s10434-000-0087-9.
11. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757–66. DOI: 10.1056/NEJMoa030681.
 12. Gillgren P., Drzewiecki K.T., Niin M. et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: A randomized, multicenter trial. *Lancet* 2011;378:1635–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61546-8.
 13. 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. *Клиническая онкология* 2017;19(4):22–7. [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. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2017;19(4):22–7. (In Russ.)].
 14. Hu A.C., Lee S.A., Clark E.G. et al. Impact of immediate surgical reconstruction following wide local excision of malignant head and neck melanoma. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020;8(2):e2661. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002661.
 15. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460.
 16. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210.
 17. Leiter U., Stadler R., Mauch C. et al. Final analysis of DeCOG-SLT Trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2019;37(32):3000–8. DOI: 10.1200/JCO.18.02306.
 18. Chao C., Wong S.L., Edwards M.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):21–6.
 19. Miller M.W., Vetto J.T., Monroe M.M. et al. False-negative sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:606–11. DOI: 10.1177/0194599811411878.
 20. Fincher T.R., O'Brien J.C., McCarty T.M. et al. Patterns of drainage and recurrence following sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:844–8. DOI: 10.1001/archotol.130.7.844.
 21. Lin D., Franc B.L., Kashani-Sabet M., Singer M.I. Lymphatic drainage patterns of head and neck cutaneous melanoma observed on lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy. *Head Neck* 2006;28:249–255. DOI: 10.1002/hed.20328.
 22. Klop W.M., Veenstra H.J., Vermeeren L. et al. Assessment of lymphatic drainage patterns and implications for the extent of neck dissection in head and neck melanoma patients. *J Surg Oncol* 2011;103:756–60. DOI: 10.1002/jso.21865.
 23. De Wilt J.H., Thompson J.F., Uren R.F. et al. Correlation between preoperative lymphoscintigraphy and metastatic nodal disease sites in 362 patients with cutaneous melanomas of the head and neck. *Ann Surg* 2004;239:544–52. DOI: 10.1097/01.sla.0000118570.26997.a1.
 24. Reynolds H.M., Smith N.P., Uren R.F. Three-dimensional visualization of skin lymphatic drainage patterns of the head and neck. *Head Neck* 2009;31(10):1316–25. DOI: 10.1002/hed.21089.
 25. Andersen P.S., Chakera A.H., Thamsborg A.K.M. et al. Recurrence and survival after neck dissections in cutaneous head and neck melanoma. *Dan Med J* 2014;61(12):A4953.
 26. Henderson M.A., Burmeister B.H., Ainslie J. et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1049–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00187-4.
 27. Zaman A., Wu W., Bivona T.G. Targeting Oncogenic BRAF: Past, present, and future. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1197. DOI: 10.3390/cancers11081197.
 28. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:603–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
 29. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B. et al. coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF^{V600} mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med* 2015;13(1):O4. DOI: 10.1186/1479-5876-13-S1-O4.
 30. Luke J.J. Comprehensive clinical trial data summation for BRAF-MEK inhibition and checkpoint immunotherapy in metastatic melanoma. *Oncologist* 2019;24(11):e1197–e1211. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0876.
 31. Yamasaki A., Wu M.P., Emerick K.S. Outcomes of cartilage-sparing wide local excision for primary melanoma of the external ear. *OTO Open* 2020;4(1):2473974X20903124. DOI: 10.1177/2473974X20903124.

Вклад авторов

А.П. Поляков, И.В. Ребрикова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.В. Мордовский: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

A.P. Polyakov, I.V. Rebrikova: reviewed relevant publications, drafted the manuscript;
A.V. Mordovskiy: reviewed relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>
И.В. Ребрикова / I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
А.В. Мордовский / A.V. Mordovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.12.2020. **Принята к публикации:** 31.03.2021.
Article submitted: 08.12.2020. **Accepted for publication:** 31.03.2021.