



І.Й. Галайчук

## РАНИ В ОНКОХВОРИХ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**Мета роботи** — дослідити можливий зв'язок між особливостями ранового процесу в онкохворих та клінічним перебігом захворювання на прикладі пацієнтів із меланою шкіри.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано перебіг ранового процесу після радикальних хірургічних втручань у 472 хворих на меланому шкіри, з них у 157 (33,3 %) хворих застосовано лише хірургічне видалення меланоми, у 170 (36,0 %) — комбінацію променевої терапії з хірургічним втручанням, у 145 (30,7 %) — неoad'ювантну хіміо-променеву терапію та операцію. За способами пластики операційної рани пацієнтів розподілили на групи: P1 (165 хворих) — звичайне зведення країв операційної рани, P2 (62) — невідкладна або відстрочена автодермопластика, P3 (120) — транспозиційна пластика шкірно-жировими клаптями, P4 (125) — відкриті рани із самостійним загоюванням під мазевими пов'язками з пізньою автодермопластикою.

**Результати та обговорення.** У 353 (74,8 %) хворих операційні рани загоїлися без ускладнень, а у решти спостерігали ранові ускладнення. У 19,4 % хворих групи P1 лінійні шви частково розійшлися у центрі рубця з утворенням хронічної рани. У групі P2 в 21,0 % хворих відзначено лізис автодермотрансплантатів. У групі P3 в 16,7 % хворих ішемічні розлади в транспозиційних клаптях ускладнилися поверхневим або крайовим некрозом. У групі P4 інфекційні ускладнення спостерігали у 43,2 % хворих. Під час диспансерного нагляду у 64 (13,5 %) хворих діагностовано локорегіонарні рецидиви меланоми. Ретроспективне зіставлення перебігу ранового процесу з виникненням локорегіонарних рецидивів меланоми засвідчило, що у пацієнтів з тривалим загоєнням ран рецидиви виникали в 2,55 разу частіше (46 хворих, або 9,7 %), ніж при неускладненому загоєнні операційних ран (18; 3,8 %). При застосуванні транспозиційних методів пластики операційної рани (група P3) локорегіонарні рецидиви спостерігали у 5,8 % хворих, при невідкладній або відстроченій автодермопластиці (P2) — у 9,4—10,0 %, при звичайному зведенні країв (P1) — у 14,5 %, при тривалому загоєнні рани (P4) — у 17,6—24,3 % хворих.

**Висновки.** Патологічні механізми загоєння ран в онкохворих мають складний взаємозв'язок на клітинному і молекулярному рівнях, на яких практично нівелюється межа між фізіологічним і патологічним процесами — репарацією рани, з одного боку, та ініціацією неоплазії — з другого. За допомогою клінічних та морфологічних досліджень встановлено, що існує опосередкований зв'язок між розміром рани, характером її загоєння, внутрішньорановими метаболічними процесами і розвитком локорегіонарних рецидивів меланоми. Наявність хронічного ранового процесу належить до важливих чинників ризику виникнення рецидиву захворювання. Локорегіонарні рецидиви меланоми виникають у 2,5 разу частіше у пацієнтів з хронічним рановим процесом, ніж при звичайному загоєнні ран.

**Ключові слова:** меланома шкіри, рани, способи пластики, патолофізіологія загоєння ран, рецидиви.

Загоєння рани має три фази: запалення, проліферація і репарація (відновлення). У кожній з них клітини крові і тканин відіграють певну роль у процесах запалення, хемотаксису, ангиогенезу, продукції екстрацелюлярного матриксу, формуванні рубця тощо. В регуляції цих процесів беруть участь молекулярні фактори росту, стовбурові клітини, гени, цитокіни і протеази [28, 47, 53, 60, 64].

На стадії запалення тромбоцити, поліморфноядерні лейкоцити і макрофаги продукують у рані низку факторів росту: PDGF, IGF-I, EGF, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , VEGF, TNF- $\alpha$ . Під час проліферативної фази ранового процесу фібробласти, клітини судинного ендотелію, епітеліальні клітини і кератиноцити також виділяють фактори росту і цитокіни: IL-6, bFGF, VEGF, IGF-I, PDGF, TGF- $\beta$ , KGF, TGF- $\alpha$ . У фазі репарації і моделювання рубцевої тканини фібробласти продукують компоненти екстрацелюлярного матриксу, пропілгідроксилази, металопротеїнази та їхні інгібітори. Подібні або такі самі фактори росту, гени і цитокіни беруть участь у пухлинному процесі [10, 14, 18, 26, 31, 35, 40, 48, 56]. З огляду на схожість розвитку строми пухлини і рани, Н. Dvorak [19] образно висловився, що «пухлини — це рани, які не загоюються».

Відомо, що після хірургічного видалення злоякісної пухлини активується розвиток її метастатичних вогнищ. Цьому певною мірою сприяють фактори росту, які необхідні для процесу загоєння рани, а також післяопераційний дисбаланс у системі промоторів та інгібіторів пухлинного ангиогенезу. Високий рівень судинного фактора росту (VEGF) може стимулювати не лише розвиток грануляцій у рані, а й пробудження «сплячих» мікротастазів [25, 27, 32, 44]. Інший механізм злоякісної прогресії — це тимчасова відсутність інгібіторів ангиогенезу, які продукує сама пухлина. Приблизно до п'ятої післяопераційної доби ангиостатин і ендостатин, найбільш сильнодіючі інгібітори ангиогенезу, не визначаються у плазмі крові [27, 45].

Велике значення для подальшого перебігу захворювання у пацієнтів зі злоякісними пухлинами шкіри має вибір методу хірургічного втручання і пластики операційної рани. Згідно із сучасним поглядом на патофізіологію ранового процесу в онкохворих, процес загоєння будь-якої рани супроводжується продукцією молекулярних факторів росту: VEGF, bFGF, PDGF, TGF $\beta$ , IGF-1 та ін. Серед них головну роль у розвитку грануляційної тканини відіграють фактор росту фібробластів (bFGF) і судинні ендотеліальні фактори (VEGF-A,C,D) [29, 30, 50, 53], які своєю чергою є ключовими в злоякісному неоангіогенезі [15, 22, 25, 27, 49, 51, 52]. Отже, тривалий процес розвитку грануляційної тканини може сприяти не лише локальному рецидивуванню пухлини, а й бути промотором метастатичного неоангіогенезу в місцях дисемінації окремих злоякісних клітин, що залишилися в організмі в післяопераційний період. Тому

методи хірургічного втручання і способи лікування післяопераційних ран — актуальні питання в онкологічній пластичній хірургії.

**Мета роботи** — дослідити можливий зв'язок між особливостями ранового процесу в онкохворих та клінічним перебігом захворювання на прикладі пацієнтів із меланомою шкіри.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано перебіг ранового процесу після хірургічних втручань у 472 пацієнтів віком від 23 до 70 років із меланомою шкіри. Серед них переважали жінки — 301 (63,8 %).

У 157 (33,3 %) хворих застосовано лише радикальне хірургічне видалення меланому, у 170 (36,0 %) — комбінацію інтенсивного курсу доопераційної променевої терапії з хірургічним втручанням, у 145 (30,7 %) хворих — неoad'ювантну хіміо-променевою терапію та операцію.

Першу і другу стадію ( $T_{1-4}N_0M_0$ ) меланому шкіри виявлено у 194 (41,1 %) хворих, третю ( $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ ) — у 278 (58,9 %).

Усіх пацієнтів прооперовано радикально з широким висіченням меланому електроножем на відстані 2,5–3,0 см від краю пухлини і видаленням м'язової фасції на дні рани. У хворих з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів виконували регіонарні лімфаденектомії.

За способами пластики операційної рани пацієнтів розподілили на групи:

P1 — 165 (35,0 %) хворих, у яких застосували звичайне зведення країв операційної рани з утворенням лінійного шва;

P2 — 62 (13,1 %) хворих, у яких виконали невідкладну автодермопластику операційної рани (30 хворих) або відстрочену пластику (32) після тимчасової (на 8–12 діб) ксенодермопластики операційної рани. Автотрансплантати шкіри, які зрізали з донорських місць електродерматомом, були завтовшки 0,2 мм. На донорські рани накладали ксенодермотрансплантати як біологічну пов'язку;

P3 — 120 (25,4 %) хворих, у яких застосували різні методи транспозиційної пластики операційної рани шкірно-жировими клаптями за способами Лімберга, Шрудде, Шимановського, Дюформентеля, Золтана, Гаррісона — Саад, Піка, Вебстера, Трапезнікова, Хаджистамова, способом «діафрагми» за Блохіним та власні (авторські) способи транспозиційної пластики [5, 6];

P4 — 125 (26,5 %) хворих. З них у 74 рани загоїлися самостійно шляхом гранулювання, контракції і епітелізації при застосуванні мазевих пов'язок, а у решти хворих рани після тривалого (понад 5 тиж) розвитку грануляційної тканини закривали автодермотрансплантатами.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали шляхом оцінки виживання хворих за методом Каплана — Мейєра і логранговим критерієм, методом кореляційного аналізу (коефіцієнт

рангової кореляції Кендалла і Спірмена), побудови довірчих інтервалів (ДІ), відношення шансів ( $\omega$ ), порівняння даних за критерієм Пірсона [1, 3].

### РЕЗУЛЬТАТИ

Із 472 прооперованих пацієнтів у 353 (74,8 %) операційні рани загоїлися без ускладнень, а у решти спостерігали ранові ускладнення (табл. 1). У 19,4 % хворих групи Р1 лінійні шви частково розійшлися у центрі рубця з утворенням хронічної рани, що значно подовжило місцевий рановий процес. У групі Р2 в 21,0 % хворих відзначено лізис автодермотрансплантатів на поверхні рани. У групі Р3 у 1/4—1/3 випадків у перші післяопераційні дні спостерігали ознаки порушення мікроциркуляції у переміщених шкірно-жирових клаптях, що виявлялося гіперемією дистальних ділянок, набряком, ознаками ішемії, серозними виділеннями. Завдяки місцевому лікуванню та призначенню препаратів мікроциркуляторної дії вдалося відновити кровопостачання цих клаптів із загоєнням ран первинним натягом. Однак у 16,7 % хворих ішемічні розлади в транспозиційних клаптях ускладнилися поверхневим або крайовим некрозом, що потребувало проведення додаткової операції — вторинної хірургічної обробки з відповідною пластикою.

У 125 хворих групи Р4 рани вели відкритим способом. Фактично у цих пацієнтів перебіг ран мав більш або менш виражений хронічний характер, інфекційні ускладнення спостерігали у 43,2 % хворих, через це репаративні процеси розвивалися

повільно і в'ялогрануляційна рана зберігалася декілька місяців (див. табл. 1).

Під час диспансерного спостереження у 64 (13,5 %) хворих діагностовано локорегіонарні рецидиви захворювання: рецидив меланоми в ділянці операційного рубця (зокрема після лімфаденектомії) і проміжні (*in transit*) метастази. Ретроспективне зіставлення перебігу ранового процесу з виникненням локорегіонарних рецидивів меланоми виявило, що у пацієнтів з тривалим загоєнням ран рецидиви виникали в 2,55 разу частіше (46 хворих, або 9,7 %), ніж при неускладненому загоєнні операційних ран (18; 3,8 %) (табл. 2). Найближчі строки появи локорегіонарних рецидивів — через 6 міс після операції (14,1 % від усіх рецидивів). Протягом другого року виникло 43,7 % рецидивів, на третьому році після операції — 26,6 %, на четвертому-п'ятому році — 15,6 % рецидивів.

Порівняння відношення шансів виникнення локорегіонарного рецидиву меланоми залежно від варіанта загоєння рани засвідчило, що ускладнене загоєння рани значно підвищувало ( $\omega = 11,7$ ) відносну можливість розвитку локорегіонарного рецидиву у хворого протягом п'ятирічного періоду спостереження порівняно із звичайним загоєнням рани.

Для визначення можливого зв'язку між методами пластики операційної рани і виникненням локорегіонарних рецидивів меланоми пацієнтів розподілили умовно на дві групи (табл. 3). Першу групу (182 хворих) становили пацієнти з підгруп Р2 та Р3, тобто ті, в яких операційні рани закривали

Таблиця 1  
Тривалість ранового процесу у хворих на меланому шкіри при звичайному і ускладненому загоєнні операційної рани

Група	Звичайне загоєння операційної рани		Ускладнене загоєння операційної рани	
	Кількість хворих	Тривалість ранового процесу, дні	Кількість хворих	Тривалість ранового процесу, дні
Р1 (n = 165)	133 (80,6 %)	12,3 ± 1,2	32 (19,4 %)	67,5 ± 4,8
Р2 (n = 62)	49 (79,0 %)	27,1 ± 4,0	13 (21,0 %)	56,5 ± 6,5
Р3 (n = 120)	100 (83,3 %)	15,5 ± 2,1	20 (16,7 %)	62,7 ± 6,0
Р4 (n = 125)	71 (56,8 %)	49,2 ± 3,5	54 (43,2 %)	84,5 ± 5,3
Разом	353 (74,8 %)	—	119 (25,2 %)	—

Таблиця 2  
Частота і строки виникнення локорегіонарних рецидивів у хворих на меланому шкіри залежно від перебігу ранового процесу

Загоєння рани	Строки виникнення рецидиву				Разом
	6—12 міс	12—24 міс	24—36 міс	Понад 36 міс	
Звичайне	3 (4,7 %)	6 (9,3 %)	6 (9,4 %)	3 (4,7 %)	18 (28,1 %)
Ускладнене	6 (9,4 %)	22 (34,4 %)	11 (17,2 %)	7 (10,9 %)	46 (71,9 %)
Разом	9 (14,1 %)	28 (43,7 %)	17 (26,6 %)	10 (15,6 %)	64 (100,0 %)

транспозиційною пластикою шкірно-жировими клаптями або автодермотрансплантатами, другу — 290 хворих з підгруп Р1 і Р4, у яких операційну рану закривали звичайним зведенням країв з утворенням лінійного шва або залишали рану відкритою для самостійного загоєння.

Порівняльний аналіз частоти виникнення локорегіонарних рецидивів виявив, що в 1-й групі післяопераційні рецидиви мали місце у 7,1 % хворих, а в 2-й — у 17,6 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3). При застосуванні транспозиційних методів пластики операційної рани (Р3) локорегіонарні рецидиви спостерігали лише в 5,8 % хворих, а при невідкладній автодермопластиці або комбінованій ксено-автодермопластиці (Р2) — у 9,4—10,0 %. Завдяки такій хірургічній тактиці ведення операційних ран застосування неoad'ювантних методів протипухлинної терапії не спричиняло збільшення випадків післяопераційних ускладнень.

Якщо операційну рану закривали шляхом звичайного зшивання її країв (Р1), то локорегіонарні рецидиви спостерігали у 14,5 % хворих. У хворих з тривалим загоєнням рани (Р4) рецидиви відзначено у 17,6—24,3 % випадків.

Порівняння відношення шансів виникнення локорегіонарного рецидиву меланоми залежно від способу пластики операційної рани, виявило, що хворі з 1-ї групи мали ризик виникнення рецидиву меланоми 36 % порівняно з хворими 2-ї групи, відносний ризик у яких умовно приймали за 100 %.

Отже, широким висіченням меланоми шкіри з одномоментною пластикою ранового дефекту транспозиційними шкірно-жировими клаптями або автодермотрансплантатами досягають кращих віддалених результатів порівняно з лінійним зведенням країв операційної рани або відкритими методами лікування післяопераційних ран. При цьому в 2,5 разу ( $p < 0,05$ ) зменшується частота виникнення локорегіонарних рецидивів меланоми.

## ОБГОВОРЕННЯ

Як відомо, часова фізіологічна норма завершення ранового процесу для різаних ран становить 7—10 діб, для епітелізації невеликих грануляційних ран — 3 тиж, для грануляційних ран, які вкривають автодермотрансплантатами, — 3—4 тиж [2, 4].

За клінічним перебігом зручно виділяти такі типи післяопераційних ран: відкрита або закрита (у разі застосування різних методів пластики), активногрануляційна, в'ялогрануляційна (хронічна рана), інфікована/нагноєна, некротична (наприклад, після некрозу частини переміщеного шкірно-жирового клаптя), променева виразка-рана; лімфопродукційна (в ділянці лімфаденектомії).

За характером розвитку рани ми розрізняли активний і хронічний рановий процес. Активним вважали такий розвиток ранового процесу, який завершувався впродовж 1 міс після операції. До цієї групи відносили операційні рани із застосуванням різних методів пластики, активногрануляційні рани, розвиток яких закінчувався автодермопластикою або самоепітелізацією, і лімфопродукційні рани з тривалістю лімфореї до 4—5 тиж.

До хронічного ранового процесу належали в'ялогрануляційні і некротичні рани, променеві виразки, лімфопродукційні рани з лімфореєю понад 5 тиж. Високу ймовірність переходу в хронічну фазу мали нагноєні рани. До особливого виду тривалого проліферативного процесу слід віднести гіпертрофічні і келоїдні рубці, які утворюються при неправильно вибраному напрямку лінії швів (проти силових ліній шкіри).

Значні проблеми виникають при загоєнні відкритих операційних ран. За нашими спостереженнями, відкрита рана у 53,7 % випадків переходила в хронічну, а при застосуванні неoad'ювантних методів променевої терапії у 59,2—65,7 % випадків утворювалися хронічні рани або променеві виразки.

Т а б л и ц я 3  
Частота виникнення локорегіонарних рецидивів у хворих на меланому шкіри залежно від способу пластики операційної рани

Група	Спосіб пластики	Хворі з локорегіонарними рецидивами	
		Абс.	% (95 % ДІ)
1-ша		13	7,1 (3,40—10,88)
Р3	Транспозиційна пластика (n = 120)	7	5,8 (1,64—10,03)
Р2	Невідкладна автодермопластика (n = 30)	3	10,0 (0—20,74)
Р2	Ксеноавтодермопластика (n = 32)	3	9,4 (0—19,47)
2-га		51	17,6 (13,20—21,97)
Р1	Накладання лінійного шва (n = 165)	24	14,5 (9,17—19,92)
Р4	Пізня автодермопластика грануляційних ран (n = 51)	9	17,6 (7,18—28,11)
Р4	Самостійне загоєння (n = 74)	18	24,3 (14,55—34,10)

Результати цитологічного вивчення мікропрепаратів мазків-відбитків з поверхні рани та гістологічні дослідження біоптатів її глибоких шарів указували на те, що відкрита рана на 25—30-ту добу ще зберігає основні морфологічні характеристики, необхідні для успішного приживлення автодермотрансплантатів або закриття її шляхом транспозиційної пластики шкірно-жировими клаптями. У пізніші строки рана переходить у хронічну фазу розвитку з виснаженням місцевих регенераторних ресурсів. У разі інфікування синьо-гнійною або кишковою паличкою хронічний рановий процес триває місяцями.

Патогістологічні дослідження біоптатів у хворих з хронічними ранами засвідчили, що грануляційна тканина у таких ранах склерозована, гіалінізована і частково некротизована, а отже, такі рани практично не здатні до самостійної повноцінної епітелізації. Навіть якщо вони загояться, то епітеліальний шар, розташований на склерозованих грануляціях, не має притаманної йому еластичності, і тому тріщини та виразки на поверхні рубця — це вияв хронічного ранового процесу, який триває. Такі хронічні рани можна ліквідувати лише хірургічним шляхом.

Для того щоб відбувся ріст метастазу з окремої групи клітин, необхідна низка умов, зокрема відповідна активність макрофагів, формування нового судинного ложа та ін. Для неоплазії має виникнути сприятливе мікросередовище і мікрооточення. У рані є всі умови для відновлення злоякісного росту, про що свідчать як численні експериментальні, так і клінічні дані. Крім того, рановий процес через фактори росту і цитокіни може впливати на розвиток метастатичних пухлин у місцях, віддалених від самої рани [13, 15—16, 20, 25—27, 36, 49, 54, 62].

Меланома продукує автокринні фактори росту (наприклад, bFGF) для стимуляції свого власного розвитку [55]. З іншого боку, паракринні фактори росту (PDGF, VEGF) спричиняють інвазію пухлини в мікросередовище навколо неї [37]. Прогресування меланоми у вигляді вертикальної фази росту або утворення метастазів супроводжується підвищенням рівнів VEGF і bFGF [7, 21, 55, 59].

Експериментальне моделювання рецидивів V16-меланоми, КНТ-пухлини, Meth-A-саркоми засвідчило, що при ін'єкції в рану піддослідних тварин усього 39 злоякісних клітин ріст пухлини виникав у 82 % випадків, тоді як у нормальну шкіру необхідно було ввести 340 клітин для досягнення такої частоти рецидивів. Зроблено висновок про те, що тканини рани продукують фактори росту пухлини. При цьому одноразові сеанси опромінення рани (5 або 15 Гр) значно зменшували ймовірність виникнення рецидиву [8, 17].

В іншому дослідженні [26] виявлено, що  $10^3$  клітин меланоми V16 — це критична доза, при якій пухлина починає розвиватися в експерименталь-

ній рані, проте не виникає в нормальній шкірі. Автори вивчали вплив екстракту ранового виділення і факторів росту (TGF- $\beta$ , bFGF, IL-6) на ріст пухлини. Зроблено висновок, що інгредієнти ранового виділення, так само як і фактори росту (TGF- $\beta$ , bFGF) в чистому вигляді, значно прискорюють ріст меланоми, тобто медіатори запалення, які продукуються у рані в процесі її загоєння можуть провокувати механізми пухлинного росту після радикальної операції. Застосування з лікувальною метою моноклональних anti-TGF- $\beta$  антитіл в експерименті втричі зменшило кількість метастазів меланоми V16 [61].

У клінічних дослідженнях відзначено, що на другу-третю добу після пластичних операцій з переміщенням шкірно-жирових і шкірно-м'язових клаптів значно зменшується рівень TGF- $\beta$  і bFGF у ранових виділеннях. І навпаки, на поверхні донорських ран, які утворюються після зрізання дерматомом клаптів шкіри, рівень факторів росту (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-6, PDGF) залишається відносно високим протягом першого тижня після операції [28, 43, 46].

Головну роль у розвитку і метастазуванні злоякісних пухлин відводять пухлинній стромі — мікросередовищу, в якому формується пухлина [20, 24, 41, 51]. До компонентів стромі відносять мікросудини, клітини запалення (нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити, макрофаги, мастоцити, дендритні клітини), клітини фібробластичного ряду (фіброласти, міофіброласти, фіброцити, гладеньком'язові клітини) і екстрацелюлярний матрикс (фібрин, фібронектин, колаген, ламінін, протеоглікани та ін.). Такий набір компонентів стромі та їхня різнобічна функціональна взаємодія з паренхімою пухлини наводять на думку про те, що в стромі відбуваються основні процеси розвитку пухлини [11, 35, 39, 51].

У загоєнні рани вирішальну роль відіграють епітеліальні стовбурові клітини. Волосняні фолікули шкіри є резервуаром для епітеліальних стовбурових клітин і клітин-попередників, які перебувають в окремих «нішах». Експериментально показано, що процеси, які відбуваються під час загоєння рани, мобілізують стовбурові клітини волосняних фолікулів. Мутації стовбурових клітин волосняних фолікулів навколо рани сприяли розвитку базальноклітинного раку. Отже, рана шляхом активації кератиноцитів волосняних фолікулів шкіри посилює епідермальний туморогенез [33, 63].

Меланома не належить до компактних пухлин, її мультифокальність добре видно під час дерматоскопії меланоми *in situ* і меланоми з поверхневим характером росту, що певною чином узгоджується з концепцією «пухлинного поля» Willis, згідно з якою початок злоякісного росту відбувається мультицентрично з подальшим формуванням єдиного пухлинного вузла. В нормі меланоцити фіксовані поодинокі до базальної мембрани епідер-

місу з 5—6 кератиноцитами між ними. Методом флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) виявлено генетично змінені меланоцити (у 84 % випадків) на відстані 4—6 мм від краю інвазивної меланоми та меланоми *in situ*. Такі генетично аномальні меланоцити розглядають як прекурсори локорегіонарного рецидиву [42].

Якщо клітинні паралелі в прогресуванні раку і загоєнні рани вже доведено, то молекулярно-генетичні зв'язки між розвитком раку і загоєнням рани ще остаточно не з'ясовано. У дослідженні Н. Chang та співавт. (2004) показано, що експресія генного профілю фібробластів має свої стереотипні програми, зокрема такі, які відповідають процесам активної рани. Пухлини, для яких властивий «раноподібний» фенотип експресії генів, характеризуються прискореним метастазуванням у хворих на рак молочної залози, легень, шлунка тощо [12].

На важливу роль рани в патогенезі розвитку меланоми шкіри вказує той факт, що в класифікаціях TNM шостого (2002) і сьомого (2009) перегляду виразку (ерозію) на поверхні пухлини віднесено до одного з трьох кардинальних прогностичних факторів первинної меланоми [58].

Питання хірургічної межі висічення меланоми шкіри залишається суперечливим. Проведено декілька міжнародних клінічних досліджень порівняння ефективності видалення меланоми в межах 1,0 см проти 3 см, 2 см проти 4 см, 2 см проти 5 см тощо [9, 34, 38, 57]. Дані останнього дослідження свідчать, що завдяки «вузькій» (2 см) резекції меланоми первинне закриття рани було можливе у 69 % хворих порівняно з 37 % у групі з резекцією в межах 4 см, частка автодермопластик зменшилася із 47 до 12 % [23]. Привертає увагу той факт, що при середній товщині меланом 3,1 мм і стадії ПА-ПС 5-річне виживання становило лише 65 % в обох групах. При цьому локорегіонарні рецидиви виникли у 8,4 % хворих з резекцією пухлин у межах 2 см і в 5,1 % — з резекцією в межах 4 см. Проте спостерігали значне метастатичне ураження регіонарного лімфатичного колектора — у 21,5 і 24,2 % хворих відповідно. Чому ж не отримано ефекту від широкого (4 см) видалення меланоми шкіри? Відповідь на це запитання пов'язана із стандартизованою методикою діагностичної біопсії меланоми, яку практикують у західних країнах. Первинну ексцизію меланоми для гістологічного дослідження здійснюють під місцевою анестезією з відступом 1—3 мм від краю пухлини, а повторну (так звану радикальну) операцію виконують через 4—8 тиж. За цей час ініціюються механізми метастазування, і повторне висічення свіжого післяопераційного рубця з відступом на 2 або 4 см практично не має лікувального значення.

Таким чином, розглядаючи характер хірургічного втручання у хворих на меланому шкіри з урахуванням зазначених патогенетичних механізмів і

процесів, стає очевидним, що такі маніпуляції, як діагностичні трепанобіопсія або крайова ексцизія, неадекватне (вузьке) висічення, кріодеструкція тощо, котрі супроводжуються руйнуванням мікросередовища меланоми і «пухлинного поля», є прогностично небезпечними і не повинні виконуватися. Зрозуміло, що наявність відкритої рани після видалення злоякісної пухлини шкіри не відповідає сучасним поглядам на патофізіологію ранового процесу в онкохворих.

### ВИСНОВКИ

Патофізіологічні механізми загоєння ран в онкохворих мають складний взаємозв'язок на клітинному і молекулярному рівнях, на яких практично нівелюється межа між фізіологічним і патологічним процесами — репарацією рани, з одного боку, та ініціацією неоплазії — з другого. З цих позицій очевидно, що радикальні онкологічні операції слід виконувати за принципом онкопластичних, тобто з відновленням тканин без утворення відкритої рани.

У результаті клінічних та морфологічних досліджень встановлено, що існує опосередкований зв'язок між розміром рани, характером її загоєння, внутрішньорановими метаболічними процесами і розвитком локорегіонарних рецидивів меланоми. Наявність хронічного ранового процесу є важливим чинником ризику виникнення рецидиву захворювання. Локорегіонарні рецидиви меланоми виникають у 2,5 рази частіше у пацієнтів з хронічним рановим процесом, ніж при звичайному загоєнні ран.

Застосуванням транспозиційної пластики операційної рани шкірно-жировими клаптями досягають оптимальних умов повноцінного закриття рани із задовільними функціональними і косметичними наслідками, при цьому зменшується частота виникнення місцевих ранових ускладнень, пов'язаних як з операційною травмою, так і з застосуванням неoad'ювантних методів протипухлинного лікування.

Ретельно сплановане адекватне хірургічне втручання з одномоментним пластичним закриттям операційної рани, відповідною протизапальною, дезінтоксикаційною та антибіотикотерапією дають змогу контролювати рановий процес у межах фізіологічної норми і звести до мінімуму можливий вплив рани на реініціацію неоплазії (рецидиву або метастазів).

Подальші дослідження необхідно спрямувати на вивчення молекулярно-генетичних процесів загоєння ран при комбінованому лікуванні онкохворих, створення комп'ютеризованих моделей хірургічних втручань при різних локалізаціях пухлин та вивчення впливу нових перев'язувальних, шовних матеріалів, ріжучих апаратів на процеси загоєння ран у хворих після радикальних онкологічних і зокрема онкопластичних операцій.

## Література

1. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 2 (46).— С. 113—119.
2. Бульнин В.И., Глухов А.А., Мошуров И.П. Лечение ран.— Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 1998.— 248 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях.— К.: Моріон, 2002.— 160 с.
4. Мишалов В.Г., Храпач В.В., Балабан О.В. и др. Принципы лечения операционной раны // Кліні. хірургія.— 2004.— № 11—12.— С. 69—70.
5. Пат. 65209 А УА, МПК А61В17/00. Спосіб транспозиційної пластики дефекту шкіри і м'яких тканин. Галайчук І.Й.— № 2003065580.— Заявлено 17.06.03.— Опубл. 15.03.2004. Бюл. № 3.
6. Пат. 5664 УА, МПК А61В17/00. Спосіб транспозиційної пластики операційної рани гомілки. Галайчук І.Й.— № 20040706319.— Заявлено 29.07.04.— Опубл. 15.03.2005. Бюл. № 3.
7. Achen M.G., Williams R.A., Minekus M.P. et al. Localization of vascular endothelial growth factor-D in malignant melanoma suggests a role in tumor angiogenesis // J. Pathol.— 2001.— Vol. 193.— P. 147—154.
8. Baker D.G., Masterson T.M., Pace R. et al. The influence of the surgical wound on local tumor recurrence // Surgery.— 1989.— Vol. 106, N 3.— P. 525—532.
9. Balch C.M., Soong S.J., 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.— N 8.— P. 101—108.
10. Berking C., Takemoto R., Schaidt H. et al. Transforming growth factor-beta-1 increases survival of human melanoma through stroma remodeling // Cancer Res.— 2001.— Vol. 61, N 22.— P. 8306—8316.
11. Cattaruzza S., Ferris R. Proteoglycan control of cell movement during wound healing and cancer spreading // Matrix Biology.— 2005.— Vol. 24 (6).— P. 400—417.
12. Chang H.Y., Sneddon J.B., Alizadeh A.A. et al. Gene expression signature of fibroblast serum response predicts human cancer progression: Similarities between tumors and wounds // PLoS Biol.— 2004.— Vol. 2 (2).— P. 206—214.
13. Clarijs R., Schalkwijk L., Hofmann U.B. et al. Induction of vascular endothelial growth factor receptor-3 expression on tumor microvasculature as a new progression marker in human cutaneous melanoma // Cancer Res.— 2002.— Vol. 62.— P. 7059—7065.
14. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // Nature.— 2002.— Vol. 420.— P. 860—867.
15. Crowther M., Brown N.J., Bishop E.T., Lewis C.E. Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors // J. Leukoc. Biol.— 2001.— Vol. 70.— P. 478—490.
16. Dadras S.S., Paul T., Bertocini J. et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival // Am. J. Pathol.— 2003.— Vol. 162.— P. 1951—1960.
17. Dantzer D., Ferguson P., Hill R.P. et al. Effect of radiation and cell implantation on wound healing in a rat model // J. Surg. Oncol.— 2003.— Vol. 83, № 3.— P. 185—190.
18. Dauer D.J., Ferraro B., Song L. et al. Stat3 regulates genes common to both wound healing and cancer // Oncogene.— 2005.— Vol. 24.— P. 3397—3408.
19. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing // N. Engl. J. Med.— 1986.— Vol. 315.— P. 1650—1659.
20. Dvorak H.F. Rous-Whipple Award Lecture. How tumors make bad blood vessels and stroma // Am. J. Pathol.— 2003.— Vol. 162.— P. 1747—1757.
21. Erhard H., Rietveld F.J., Van Altena et al. Transition of horizontal to vertical growth phase melanoma is accompanied by induction of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis // Melanoma Res.— 1997.— Suppl. 2.— S. 19—26.
22. Folkman J. Angiogenesis-dependent diseases // Semin Oncol.— 2001.— Vol. 28.— P. 536—542.
23. 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 randomised, multicentre trial // Lancet.— 2011.— Vol. 378.— P. 1635—1642.
24. Herlyn M., Satyamoorthy K. Molecular Biology of Cutaneous Melanoma // Cancer: Principles & Practice of Oncology.— 6th ed.— New York: Lippincott-Raven, 2001.— P. 2003—2012.
25. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23, N 5.— P. 1011—1027.
26. Hofer S.O.P., Shryer D., Reichner J.S. et al. Wound-induced tumor progression: a probable role in tumor recurrence after tumor resection // Arch. Surg.— 1998.— Vol. 133, N 4.— P. 383—389.
27. Hofer S.O.P., Molema G., Hermens R.A. et al. The effect of surgical wounding on tumour development // Eur. J. Surg. Oncol.— 1999.— Vol. 25, N 3.— P. 231—243.
28. Holzheimer R.G., Steinmetz W. Local and systemic concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines in human wounds // Eur. J. Med. Res.— 2000.— Vol. 5, N 8.— P. 347—355.
29. Josko J., Gwozdz B., Jedrzejowska-Szypulka H., Hendryk S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its effect on angiogenesis // Med. Sci. Monit.— 2000.— Vol. 6, N 5.— P. 1047—1052.
30. Kalluri R., Zeisberg M. Fibroblasts in cancer // Nat. Rev. Cancer.— 2006.— Vol. 6.— P. 392—401.
31. Karpanen T., Egeblad M., Karkkainen M.J. et al. Vascular endothelial growth factor-C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth // Cancer Res.— 2001.— Vol. 61.— P. 1786—1790.
32. Kashani-Sabet M., Shaikh L., Miller J.R. et al. NF- $\kappa$ B in the vascular progression of melanoma // J. Clin. Oncol.— 2002.— Vol. 22, N 4.— P. 617—623.
33. Kasper M., Jaks V., Are A., Bergstrom A. et al. Wounding enhances epidermal tumorigenesis by recruiting hair follicle keratinocytes // PNAS.— 2011.— Vol. 108 (10).— P. 4099—4104.
34. Khayat 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.— Vol. 97.— P. 1941—1946.
35. Kim J.B., Stein R., O'Hare M.J. Tumour-stroma interactions in breast cancer: The role of stroma in tumourigenesis // Tumor Biology.— 2005.— Vol. 26 (4).— P. 173—185.
36. Kortlever R.M., Bernards R. Senescence, wound healing and cancer. The PAI-1 connection // Cell Cycle.— 2006.— Vol. 5 (23).— P. 2697—2703.
37. Lazar-Molnar E., Hegyesi H., Toth S. et al. Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma // Cytokines.— 2000.— Vol. 12.— P. 547—554.
38. Lens M.B., Nathan P., Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials // Arch. Surg.— 2007.— Vol. 142.— P. 885—891.
39. Lorusso G., Ruegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis // Histochem Cell Biol.— 2008.— Vol. 130 (6).— P. 1091—1103.
40. Mantovani A., Savino B., Locati M. et al. The chemokine system in cancer biology and therapy // Cytokine Growth Factor Rev.— 2010.— Vol. 21 (1).— P. 27—39.
41. Mueller M.M., Fusenig N.E. Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer // Nat. Rev. Cancer.— 2004.— Vol. 4.— P. 839—849.
42. North J.P., Kageshita T., Pinkel D. et al. Distribution and significance of occult intraepidermal tumor cells surrounding primary melanoma // J. Invest. Dermatol.— 2008.— Vol. 128.— P. 2024—2030.
43. Ono I., Gunji H., Zhang J.Z. et al. Studies on cytokines related to wound healing in donor site wound fluid // J. Dermatol. Sci.— 1995.— Vol. 10, N 3.— P. 241—245.
44. O'Reilly M.S., Holmgren L., Chen C., Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumours in mice // Nature Med.— 1996.— Vol. 2.— P. 689—692.
45. O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y. et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth // Cell.— 1997.— Vol. 88.— P. 277—285.
46. Pallua N., Ulrich D. Expression of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta 1 in patients with fasciocutaneous and muscle flaps // Plast. Reconstr. Surg.— 2003.— Vol. 111, N 1.— P. 79—83.
47. Park I.H., Arora N., Huo H. et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells // Cell.— 2008.— Vol. 134, No. 5.— P. 877—886.
48. Payne W.G., Naidu D.K., Wheeler C. et al. Wound healing in patients with cancer // E-plasty.— 2008.— Vol. 8.— P. 68—90.
49. Rollins B.J. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression // Eur. J. Cancer.— 2006.— Vol. 42 (6).— P. 760—767.
50. Roman C.D., Choy H., Nanney L. et al. Vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis inhibition and postoperative wound healing in rats // J. Surg. Res.— 2002.— Vol. 105, N 1.— P. 43—47.
51. Ruiter D., Bogenrieder T., Elder D., Herlyn M. Melanoma-stroma interactions: structural and functional aspects // Lancet.— Oncology.— 2002.— Vol. 3, N 1.— P. 35—43.

52. Ruiters D.J., van Krieken J.H., van Muijen G.N., de Waal R.M. Tumour metastasis: is tissue an issue? // *Lancet*.— Oncol.— 2001.— Vol. 2, N 2.— P. 109—112.
53. Ruzsaczak Z., Schwartz R.A. Modern aspects of wound healing: an update // *Dermatol. Surg.*— 2000.— Vol. 26, N 3.— P. 219—229.
54. Schafer M., Werner S. Cancer as an overhealing wound: An old hypothesis revisited // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*— 2008.— Vol. 9.— P. 628—638.
55. Straume O., Akslen L.A. Importance of vascular phenotype by basic fibroblast growth factor, and influence of the angiogenic factors basic fibroblast growth factor / fibroblast growth factor receptor-1 and ephrin-A1/EphA2 on melanoma progression // *Am J Pathol.*— 2002.— Vol. 160, N 3.— P. 1009—1019.
56. Thomas G.J., Nystrom M.L., Marshall J.F.  $\alpha\beta 6$  integrin in wound healing and cancer of the oral cavity // *J. Oral Pathol. Med.*— 2006.— Vol. 35 (1).— P. 1—10.
57. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350.— P. 757—766.
58. TNM Classification of Malignant Tumours.— 7th ed. / Ed. by L. Sobin, M. Gospodarowicz, Ch. Wittekind.— Wiley-Blackwell, 2009.— 328 p.
59. Ugurel S., Rappl G., Tilgen W., Reinhold U. Increased Serum Concentration of Angiogenic Factors in Malignant Melanoma Patients Correlates With Tumor Progression and Survival // *JCO.*— 2001.— Vol. 19, N 2.— P. 577—583.
60. Witte M.B., Barbul A. General principles of wound healing // *Surg. Clin North Am.*— 1997.— Vol. 77.— P. 509—528.
61. Wojtowicz-Praga S., Verma U.N., Wakefield L. et al. Modulation of B16 melanoma growth and metastasis by anti-transforming growth factor beta antibody and interleukin-2 // *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.*— 1996.— Vol. 19, N 3.— P. 169—175.
62. Wolf K., Friedl P. Molecular mechanisms of cancer cell invasion and plasticity // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 154.— P. 11—15.
63. Wong S.Y., Reiter J.F. Wounding mobilizes hair follicle stem cells to form tumors // *PNAS.*— 2011.— Vol. 108 (10).— P. 4093—4098.
64. Yamaguchi Y., Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update // *L. Dermatol.*— 2001.— Vol. 28.— P. 521—534.

І.І. Галайчук

## РАНЫ У ОНКОБОЛЬНЫХ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**Цель работы** — исследовать возможную связь между особенностями раневого процесса у онкобольных и клиническим течением заболевания на примере пациентов с меланомой кожи.

**Материалы и методы.** Проанализировано течение раневого процесса у 472 больных меланомой кожи после радикальных хирургических вмешательств, из них у 157 (33,3 %) больных применили только хирургическое удаление меланомы, у 170 (36,0 %) — комбинацию лучевой терапии с хирургическим вмешательством, у 145 (30,7 %) — неoadъювантную химио-лучевую терапию и операцию. В зависимости от способа пластики операционной раны пациентов распределили на группы: P1 (165 больных) — обычное сведение краев операционной раны, P2 (62) — неотложная или отсроченная аутодермопластика, P3 (120) — транспозиционная пластика кожно-жировыми лоскутами, P4 (125) — открытые раны с самостоятельным заживлением под мазевыми повязками или с поздней аутодермопластикой.

**Результаты и обсуждение.** У 353 (74,8 %) больных операционные раны зажили без осложнений, а у остальных наблюдали раневые осложнения. У 19,4 % больных группы P1 линейные швы частично разошлись в центре рубца с образованием хронической раны. В группе P2 у 21,0 % больных отмечен лизис аутодермотрансплантатов. В группе P3 у 16,7 % больных ишемические расстройства в транспозиционных лоскутах усложнились поверхностным или краевым некрозом. В группе P4 инфекционные осложнения наблюдали у 43,2 % больных. Во время диспансерного наблюдения у 64 (13,5 %) больных диагностированы локорегионарные рецидивы меланомы. Ретроспективное сопоставление течения раневого процесса с возникновением локорегионарных рецидивов меланомы показало, что у пациентов с длительным заживлением ран рецидивы возникали в 2,55 раза чаще (46 больных, или 9,7 %), чем при несложненном заживлении операционных ран (18; 3,8 %). При применении транспозиционных методов пластики операционной раны (группа P3) локорегионарные рецидивы наблюдали у 5,8 % больных, при неотложной или отсроченной аутодермопластике (группа P2) — у 9,4—10,0 %, при обычном сведении краев (группа P1) — у 14,5 %, при длительном самостоятельном заживлении раны (группа P4) — у 17,6—24,3 % больных.

**Выводы.** Патофизиологические механизмы заживления ран у онкобольных имеют сложную взаимосвязь на клеточном и молекулярном уровнях, на которых практически нивелируется грань между физиологическим и патологическим процессами — репарацией раны, с одной стороны, и инициацией неоплазии — с другой. На основании клинических и морфологических исследований установлено, что существует опосредованная связь между размером раны, характером ее заживления, внутрираневыми метаболическими процессами и развитием локорегионарных рецидивов меланомы. Наличие хронического раневого процесса относится к важным факторам риска возникновения рецидива заболевания. Локорегионарные рецидивы меланомы возникают в 2,5 раза чаще у пациентов с хроническим раневым процессом, чем при обычном заживлении ран.

**Ключевые слова:** меланомы кожи, раны, способы пластики, патофизиология заживления ран, рецидивы.

I.I. Galaichuk

## WOUNDS IN CANCER PATIENTS: PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

**The aim** — to examine a possible correlation between the wound healing characteristics in cancer patients and disease clinical course in case of patients with melanoma.

**Materials and methods.** The wound healing in 472 patients with melanoma after radical surgery was analysed, of whom 157 (33.3 %) patients only surgical removal of melanoma, in 170 (36.0 %) — a combination of radiation therapy with surgery, at 145 (30.7 %) — neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy and surgery were performed. Depending on the wound surgical plastic patients were



divided into groups: P1 (165 patients) – with the usual wound edges reduction, P2 (62) – with urgent or delayed autodermoplasty, P3 (120) – with plastic skin and fat grafts transposition, P4 (125) – with open wounds with self-healing ointment under bandages or later autodermoplasty.

**Results and discussion.** In 353 (74.8 %) patients the wound healed without complications, and in the rest wound complications were revealed. In 19.4 % of patients at P1 linear sutures partially gapped in the centre of the scar to form a chronic wound. In the P2 group 21.0 % patients had autodermograft lysis. In 16.7 % patients from P3 group ischemic disorders in transposition flaps were complicated by surface or edge necrosis. In the group P4 infectious complications were observed in 43.2 % of patients. During the follow-up in 64 (13.5 %) patients loco-regional recurrence of melanoma was diagnosed. A retrospective comparison of wound healing process with the melanoma loco-regional recurrence emergence showed that patients with prolonged wound healing recurrence rate was 2.55 times higher (46 patients, or 9.7 %) than in patients with uncomplicated surgical wounds healing (18; 3.8 %). In applying the transposition surgical wound plastic methods (group P3) loco-regional recurrence was observed in 5.8 %, in patients with acute or delayed autodermoplasty (group P2) – in 9.4–10.0 %, with the normal edges (group P1) – in 14.5 %, with long-term self-healing wounds (group P4) – in 17.6–24.3 % of patients.

**Conclusions.** Pathophysiological mechanisms of wound healing in cancer patients have a complicated relationship at the cellular and molecular levels, which almost leveled the distinction between physiological and pathological processes – the repair of wounds, on the one hand, and the initiation of neoplasia – on the other. Based on clinical and morphological studies have established that there is indirect connection between the size of the wound, the healing nature, internal wound metabolic processes and loco-regional melanoma recurrence. The presence of chronic wound healing process is important risk factors for disease recurrence. Loco-regional recurrences of melanoma occur 2.5 times more frequently in patients with chronic wound healing process than in normal wound healing ones.

**Key words:** melanoma, wounds, plastics methods, pathophysiology of wound healing, relapses.