

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РАЗНОВИДНОСТЯХ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Хасанов Ш.Р.,  
Шаханова Ш.Ш.,  
Асатулаев А.Ф



**Монография**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**



**Хасанов Ш.Р., Шаханова Ш.Ш., Асатулаев А.Ф.**  
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ  
КЛИНИЧЕСКИХ РАЗНОВИДНОСТЯХ МЕЛАНОМЫ  
КОЖИ**  
*(Монография)*



**ТИББИЙОТ КО'ЗГУСИ**

**Самарканд-2023г.**

**ВВК: 55.8**

**UDK: 616.5-006.81**

**СОСТАВИТЕЛИ:**

- Хасанов Ш.Р.** Профессор кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета
- Шаханова Ш.Ш.** Ассистент кафедры онкологии PhD Самаркандского государственного медицинского университета
- Асатулаев А.Ф.** Ассистент кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

- Каримова М.Н.** Доцент кафедры Онкологии Самаркандского Государственного медицинского университета, доцент, кандидат медицинских наук
- Рахматов Д.Б.** Заместитель директора по лечебной части Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, кандидат медицинских наук

**ISBN: 978-9943-8660-1-0**

© Tibbiyot ko'zgusi.

© Ш.Р. Хасанов, Ш.Ш. Шаханова, А.Ф. Асатулаев. 2023г.

**Аннотация.**

В настоящее время вопросы опухолей кожи и меланомы в частности представляют весьма актуальную проблему и требуют тщательного изучения. В монографии изложены проблемные аспекты клинического течения, диагностики и лечения меланом, основанные на литературном анализе достаточно крупных научных работ, а также по результатам собственных исследований. Предложены методы комплексной диагностики и хирургического лечения и прогноза при меланомах, чтобы тем самым улучшить непосредственные и отдалённые результаты прогноза и лечения.

Монография предназначена для врачей онкологов, хирургов и резидентов магистратуры и клинических ординаторов по специальности онкология. Материалы монографии могут быть использованы в учебном процессе кафедр онкологии медицинских ВУЗов.

**Annotation.**

Currently, the issues of skin tumors and melanoma in particular are a very urgent problem and require careful study. The monograph outlines the problematic aspects of the clinical course, diagnosis and treatment of melanomas, based on the literature analysis of fairly large scientific papers, as well as on the results of our own research. Methods of complex diagnostics and surgical treatment and prognosis for melanomas are proposed in order to improve the immediate and long-term results of prognosis and treatment.

The monograph is intended for oncologists, surgeons and residents of the magistracy and clinical residents in the specialty of oncology. The materials of the monograph can be used in the educational process of oncology departments of medical universities.

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ПЕРВИЧНАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ.....	9
Характеристика. Клинических признаков. Однофакторный анализ прогноза жизни.....	11
Однофакторный анализ прогноза метастазов.....	48
Однофакторный анализ прогноза метастазов.....	82
Многофакторный анализ морфологических признаков.....	94
ГЛАВА II.....	109
ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМА КОЖИ И ВЫБОР НА ОСНОВЕ ДАННОГО АНАЛИЗА НАИБОЛЕЕ АДЕКВАТНОГО ПЛАНА ЛЕЧЕНИЯ.....	109
Профилактическая лимфаденэктомия при меланоме кожи в I клинической стадии заболевания.....	109
ГЛАВА III.....	121
АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ В I КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	121
ГЛАВА IV.....	131
МЕЛАНОМА КОЖИ И БЕРЕМЕННОСТЬ.....	131
ГЛАВА V.....	142
АКРАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА.....	142
ГЛАВА VI.....	149
ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ.....	149
ГЛАВА VII.....	160
МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ.....	160
ЛИТЕРАТУРА.....	170

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**США**- Соединённые Штаты Америки

**ВОЗ**- Всемирная организация здравоохранения

**ЕАОИ (ЕАСР)** - Европейская Ассоциация онкологических исследований

**НМИЦ**- Национальный медицинский исследовательский центр

**НММ**- нитрозометилмочевина

**ПХТ**- полихимиотерапия

**МХТ**- монокимиотерапия

**ОВ**- Общая выживаемость

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день злокачественные новообразования кожи остаются одной из главных проблем современного здравоохранения. Данная проблема определяется значительным ростом заболеваемости во всех странах мира, что позволило экспертам ВОЗ характеризовать этот процесс как «тихую эпидемию XX века» (Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pigozzi G., 2013). Особенно высок темп прироста заболеваемости и смертности наблюдается при меланоме (Yavagi B., Mahjub R., Saidijam M., Raigani M., Soleimani M., 2018).

Меланома - злокачественная опухоль из меланоцитов, которая характеризуется высокоагрессивной природой и очень часто метастазирует в отдаленные органы (Robert C., Long G. V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbe C., Charles J., Mihalciou C., Chiarion-Sileni V, Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkov B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A., 2015). Меланома как заболевание известна с глубокой древности. Впервые о злокачественных пигментных новообразованиях пишет Гиппократ в V веке до нашей эры. Меланома кожи составляет от 1 до 4,6% в структуре всех злокачественных заболеваний, а среди опухолей кожи на ее долю приходится от 3 до 10% больных. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, прогноз при распространенной форме меланомы остается плохим, пятилетняя выживаемость у пациентов с отдаленными метастазами составляет всего 16% (Herrada A.A., Rojas-Colonelli N., González-Figueroa P., Roco J., Oyarce C., Ligtenberg M.A., Lladser A., 2012).

Независимо от географической широты у людей с белой кожей (европейцев) меланома встречается в 3 раза чаще, чем у темнокожих. Меланома у негров встречается редко (чаще на подошвах), где меньше меланоцитов. Одной из главных причин возникновения меланомы считают длительную экспозицию открытых частей тела интенсивной ультрафиолетовой

инсоляцией (Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., 2021). В странах с интенсивной солнечной радиацией имеют высокую частоту меланомы Австралия, Новая Зеландия, США – Калифорния, Норвегия, Швеция, в то время как в Японии, Пуэрто-Рико, Сингапуре, Индии, имеющих одинаковый с Австралией тропический климат, но населенной местными, приспособленными к этому климату этническими группами, уровень заболеваемости меланомой составляет 1:100000. Основной причиной неодинаковой заболеваемости меланомой в различных этнических группах южных стран считают далекое продвижение на юг представителей белой расы (Носов А.К., Петров С.Б., Гафтон Г.И. и др., 2017).

По данным Национального Ракового Университета США частота больных меланомой увеличивается на 6% ежегодно как у мужчин, так и у женщин. в США ежегодно выявляют 14000 больных меланомой кожи, что составляет 4,6% от общего числа злокачественных опухолей.

Несмотря на продолжающееся увеличение заболеваемости меланомой во многих странах, в частности в США, прогноз при ней стал лучше благодаря более высокому проценту раннего выявления меланомы с малой толщиной (Поляков А.П., Мордовский А.В., 2020).

Так, до настоящего времени остается спорным вопрос о целесообразности профилактической лимфаденэктомии. Одни авторы считают эту операцию оправданной и необходимой (Anguille S., Smits E.L., Lion E., van Tendeloo V.F., Vermeulen Z.N., 2014) другие наоборот указывают, что подобное вмешательство не улучшает выживаемость больных, а иногда даже ухудшает результаты лечения (Atkinson-Leadbetter, J.J. Yang et al., 2017).

Так же до конца не решен вопрос о целесообразности применения при меланоме кожи адьювантной химиотерапии как в целом, так и в отношении использования таких препаратов, как Дик, просдан, дактиномицин и винкристин. Ряд исследователей считают, что адьювантную химиотерапию следует применять после каждого лечебного хирургического вмешательства (Bandovkina, V.A. Effect of estrogens on growth factors in melanoma and nevi / V.A. Bandovkina, O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, V.A. Sustretov et al., 2018), другие – в связи с отсутствием

соответствующих эффективных препаратов адъювантную химиотерапию считают не целесообразной (El-Safadi S., Estel R., Mayser P., Muenstedt K., 2014).

Кроме того ведутся споры и дискуссии в отношении тактики ведения и оценки прогноза при некоторых редко встречающихся Клинических разновидностях меланомы, а именно: метастатическая меланомы из невыявленной первичной опухоли, акральные меланомы, первично-ножешественные меланомы и меланомы кожи, возникшие на фоне беременности. В отношении последней до настоящего времени неясным остается вопрос о целесообразности прерывания беременности. По данным различных авторов прерывание беременности как в ранние, так и в поздние сроки не улучшает клиническое течение меланомы. Yung E. указывает, что вопрос о сохранении беременности в I клинической стадии должен решаться индивидуально, когда же имеются регионарные метастазы беременность значительно ухудшает прогноз и поэтому должна обязательно прерываться. Однако, некоторые авторы указывают, что ни роды, ни аборт не изменяют прогрессирующего течения меланомы, когда опухоль возникла на фоне беременности (Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Pugachev S.V., Kameneva E.A., Kornelyuk R.A., 2016).

Все вышеизложенное делает проблему весьма актуальной.

## ГЛАВА I. ПЕРВИЧНАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ.

Меланома как заболевание известна с глубокой древности. Впервые о злокачественных пигментных новообразованиях пишет Гиппократ в V веке до нашей эры. Меланома кожи составляет от 1 до 4,6% в структуре всех злокачественных заболеваний, а среди опухолей кожи на ее долю приходится от 3 до 10% больных (Grosenbaugh D.A., Leard A.T., Bergman P.J., Klein M.K., Meleo K., Susaneck S., Hess P.R., Jankowski M.K., Jones P.D., Leibman N.F., Johnson M.H., Kurzman I.D., Wolchok J.D., 2011).

Несмотря на большую частоту меланомы в Австралии, которая в 5 раз больше, чем в среднем по США и почти в 9 раз больше, чем в г. Оксфорде и Иордании, смертность от меланомы кожи в Австралии ниже, чем в Европе и США. Это происходит в основном за счет ранней диагностики. 9% больных начинают лечение при отсутствии инвазии, т.е. в стадии *in situ* и примерно 20% при П-ом уровне инвазии, чем достигнута почти 100% 5-летняя выживаемость у этих пациентов (Smith т. 2019; Holman C.D. et al. 2018; Neenan P.J. et al. 2019).

Независимо от географической широты у людей с белой кожей (европейцев) меланома встречается в 3 раза чаще, чем у темнокожих. Меланома у негров встречается редко (чаще на подошвах), где меньше меланоцитов. Одной из главных причин возникновения меланомы считают длительную экспозицию открытых частей тела интенсивной ультрафиолетовой инсоляцией (Cranbie K. 2015; Schwartz R A, 2009; Balda B.R. 2017). В странах с интенсивной солнечной радиацией имеют высокую частоту меланомы Австралия, Новая Зеландия, США – Калифорния, Норвегия, Швеция, в то время как в Японии, Пуэрто-Рико, Сингапуре, Индии, имеющих одинаковый с Австралией тропический климат, но населенной местными, приспособленными к этому климату этническими группами, уровень заболеваемости меланомой составляет 1:100000. Основной причиной неодинаковой заболеваемости меланомой в различных этнических группах южных стран считают далекое продвижение на юг представителей белой расы (Eastcott D,F, 2018; Waterhouse D, et al. 2015 Milton G. W. 2014).

По данным Национального Ракового Института США частота больных меланомой увеличивается на 6% ежегодно как у мужчин, так и у женщин. в США ежегодно выявляют 14000 больных меланомой кожи, что составляет 4,6% от общего числа злокачественных опухолей, а смертность от них составляет 4300 дольных ( Mysliborski J.A. 2016; Adam U.G. 2013).

Несмотря на продолжающееся увеличение заболеваемости меланомой во многих странах, в частности в США, прогноз при ней стал лучше благодаря более высокому проценту раннего выявления меланомы с малой толщиной (Pitzpatrick T.V. et al, 2010).

По данным И.В.Лев, 2016; Р.Л.Иконописова с соавт., 2017; Cooper 2020 г. 50% смертности от опухолей кожи приходится на меланому. Заболеваемость среди женщин встречается почти в два раза чаще, чем среди мужчин (Анищенко И.С., 2018; Демидов Л.В., 2017). Большую заболеваемость среди женщин также отмечают и другие исследователи (Davis N. C., Sondergard K., Veranesi U., Crombie J.K., Jung E, G., Lee Jah, Griffel M., Palangie A., Oumeish O.O., Drzewiecki K.T. et al. 2018).

Преобладание заболеваемости у женщин, по-видимому связана с эстрогеной зависимостью этой опухоли, что подтверждается высокой частотой заболеваемости у женщин в период эстрогеной активности (Sadoff L. et al., 2015)

Многие авторы считают, что меланома чаще всего встречается в возрасте от 40 до 60 лет (Анищенко И.С., Демидов Л.В., Goldsmith H, S. Sondergaard K, Veronesi U., Schwartz R.A, 2020). Другие - отмечают увеличение случаев злокачественной меланомы среди молодежи в наиболее репродуктивном возрасте (Elwood, M., Anaise et al., Terro L. et al., Blois M.S., 2017).

Наиболее частой локализацией меланомы является кожа. По данным Р.Л.Иконописова с соавт., 2020, 84% меланомой поражается кожа и только 16% всех случаев меланомы располагаются в области заднепроходного отверстия и прямой кишки, наружных половых органов, структур глаз, центральной нервной системы и пр. Относительно частоты локализации меланомы на коже сведения крайне разнообразны по данным

различных исследователей и отчасти могут быть объяснены условиями быта и географическими особенностями.

Так, Magas J. et al. (2014) отметили, что меланома чаще локализуется на спине и шее. Magnin P.n., (2017) указывает, что наиболее частая локализация первичного очага при меланоме - это голова и шея, затем туловище и ноги.

Отмечая различия в частоте локализации меланомы в зависимости от пола, Р.Л.Иконописов с соавт. (2009) указывают, что у женщин преобладает меланома нижних конечностей и лица, а у мужчин - кожи спины, преимущественно в пространстве между лопатками. Сопоставляя локализацию меланомы с различными возрастными группами Stervus R.G. oo. (2018) отметил, что частота меланомы туловища и конечностей увеличиваются с возрастом быстрее, чем меланома лица.

#### **Характеристика. Клинических признаков. Однофакторной анализ прогноза жизни**

**Пол.** В отношении пола и его влияния на прогноз заболевания взгляды большинства исследователей схожи. Среда женщин наблюдается более благоприятный исход заболевания, чем среди мужчин (К.Ш. Качкарева., А.К.Апатенко, Драницкий Ю.С., А.Л.Раков, 2015).

Г.А.Блинова с соавт., 2015 г. считают, что наилучший прогноз можно ожидать у женщин в возрасте до наступления менопаузы. На то, что с увеличением возраста при меланоме кожи прогноз у женщин ухудшается также указывают Drzewiecki K.I.et al, Andersen P.(2012).

При изучении влияния пола на выживаемость у больных меланомой кожи, полученные нами результаты также свидетельствуют, что прогноз и выживаемость у женщин лучше и предпочтительнее, чем у мужчин. 3-, 5- и 10-летняя выживаемость у женщин составила 80,6%, 72,3% и 67,5% соответственно, а у мужчин 72,6%, 63,1% и 5,5% соответственно ( $p < 0,05$ ).

За все сроки наблюдения умерли 81 (32,4%) мужчин и 109(23,2%) женщин. Следует отметить, что основное число летальных исходов как у мужчин, так и у женщин приходилось на первые 3 года после операции 83,9% и 82,5% соответственно.

Вероятность прогноза жизни в зависимости от пола представлена в таблице.

Вероятность летальных исходов к 3-х и 5-летнему сроку у мужчин была больше на 10% и 9% соответственно. С увеличением срока наблюдения до 10 лет вероятность умереть у мужчин преобладала над вероятностью остаться в живых на 14%, а у женщин наблюдается обратная тенденция.

Следует отметить, что пол больных оказался наиболее информативным в 10-летние сроки наблюдения ( $\chi^2 = 6,139$ ).

**Возраст.** Влияет ли возраст больных на прогноз заболевания? Многие авторы отмечают, что возраст больных не имеет прогностического значения (А.И.Раков с соавт., Balch С.М., Levene А., Cachran А.Ж., Menge С, 2012). В своих исследованиях Goldsmith Н, S, 2013 отметил, что у детей до 10 лет 5-летняя выживаемость составила 80%. Ariel J. 2010 указывает, что лучшая 5-летняя выживаемость у лиц до 20 и старше 80 лет, она составляет приблизительно около 50%, в других возрастных группах равна 45%. Другие исследователи указывают на старый возраст как на неблагоприятный фактор (Schreiber Т., McLeod G, R, Г.А.Блинова с соавт., 2016).

Изучая влияние возраста на прогноз жизни у больных меланомой кожи, мы не нашли существенных различий в возрастных группах: 16-19, 30-39, 40-49, 60-69 лет. 6.

Однако относительно высокая выживаемость наблюдалась в возрасте 50-59 лет и низкая 20-29 лет (см. таблицу 2 приложения). 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость в этих возрастных группах составила соответственно: 84,1%, 76,7% и 68,1% против 76,7%, 60,6% и 5,2%. Различия в 5-летней выживаемости статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). В возрасте 20-29 лет на все сроки наблюдения умерли 27 (33,7%), а в возрасте 50-59 лет - 35 (20,1%) больных. Вероятность летальных исходов к 5- и 10-летнему сроку в возрасте 20-29 лет на 5-6% больше вероятности остаться в живых, а в возрасте 50-59 лет наоборот преобладает вероятность остаться в живых на 7-5%.

Нам было также интересно провести анализ выживаемости больных моложе и старше 40 лет. Следует отметить, что больных в возрасте до 40 лет было 239 (33,2%), а старше – два раза больше - 480 (66,8%). 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость у

больных старше 40 лет составила  $79,0 \pm 2,1\%$ ,  $71,7 \pm 2,4\%$  и  $63,7 \pm 3,0\%$  соответственно, она была выше по сравнению с больными моложе 40 лет соответственно  $75,6 \pm 3,1\%$ ,  $64,0 \pm 3,7\%$  и  $58,7 \pm 4,1\%$ . Однако эти различия оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Вероятность летальных исходов к 5- и 10-летнему сроку у больных до 40 лет на 6 и 5% больше вероятности выжить, в то время как на столько же процентов увеличивается вероятность не режить у больных старше 40 лет. Коэффициент информативности клинического признака "возраст" относительно невысок и не имеет существенного значения для прогноза жизни.

Локализация опухоли. Локализация первичного очага меланомы является важным прогностическим показателем. Lang N.P. 2014/ провел ретроспективный анализ 245 больных меланомой кожи, при котором отметил, что локализация первичной опухоли четко влияет на выживаемость. При этом 5-летняя выживаемость при локализации первичной опухоли в области головы и шеи составила 65%, на туловище - 76%, на конечностях - 80%. лишь немногие исследователи считают, что этот фактор не имеет существенного значения (Menge S., Callery C'h. et al., 2012).

Наиболее часто указания о плохом прогнозе мы встречаем при локализации первичной меланомы на туловище (Koszarowski T., Кострова К.В., Демин В.Н. и соавт., 2015; Miaduszevska o. et al. 2014; Раков А.И. и соавт, 2014). Несколько реже встречаются указания о худшем прогнозе при локализации меланомы на голове. Так, Kapelanski D,P. et al. 2014; Schreiber M.M., Blois M. et al., 2013;

Gussack G, et al., 2019; Urist M.M. et al. 2017 считают, что выживаемость больных меланомой головы и шеи хуже и смертность при них составляет на 50% выше, чем при других локализациях. Наряду с вышеуказанным небольшая группа авторов в своих исследованиях пришла к выводу, что прогноз при локализации

Опухоли в области головы и шеи лучше, чем на конечностях и туловище (Koszarowski T. et al., Przywaras S., Wick M.M. et al. 2020; Funk K.W. et a, 2014). Bricle H.A, et al.

2019 в своих исследованиях наиболее благоприятный исход отметили при локализации первичного очага меланомы на конечностях, затем голова и шея и хуже - туловище. На лучшую Выживаемость при локализации меланомы на конечностях также указывают и другие авторы (Schreiber et al., 2014).

Plangie A. et al., (2014) отмечают, что с меланомой голени 10 лет прожили 64% больных, меланомой верхней конечности - 48%, хуже при меланоме головы - 31% и бедра 24%. Изучая выживаемость больных, страдавших меланомой туловища, J.M. Agiel (2015-2016) отметил, что из 296 больных, с меланомой грудной клетки 88 (30%) прожили 10 лет. А из 220 больных с меланомой живота - 60 (27%) здоровы через 10 лет после лечения. Отмечая при этом, что у мужчин 10 лет прожили 22%, а у женщины - 32% больных.

На основании приводимых данных можно прийти к заключению, что исход заболевания наиболее благоприятен при локализации первичной меланомы на конечностях, затем в области головы и шеи и значительно хуже при локализации на туловище. Weaver R.M., Yrimley R.P. (2015) анализировала прогноз заболевания в зависимости от локализации первичной опухоли у 971 больного клеточной кожей I клинической стадией. По показателям 5-летней выживаемости все больные разделены на три прогностические группы: низкого риска, промежуточного риска и низкого риска.

К группе высокого риска относится локализация первичной опухоли на волосистой коже головы, в области нижней челюсти, по средней линии туловища, в верхне-внутренних отделах бедра, на ладонях и подошвах (кроме их свода), на половых органах: 5-летняя выживаемость - 54% на 154 больных. В группе низкого риска относятся больные с локализацией первичной опухоли на предплечьях и бедрах: 5-летняя выживаемость - 93% на 150 больных. Все другие локализации первичной опухоли относятся к группе промежуточного риска: 5-летняя выживаемость 79% на 667 больных.

Yrimley R.P. Weaver R.M., et (2014), анализируя результаты лечения III больных с меланомой I-II ст., наилучшую выживаемость отметили у женщин с опухолью I ст. на нижней

конечности (38,2%-20летнюю выживаемость), при II ст. - 22,2%. При локализации на верхней конечности при опухоли I ст. выживаемость составила 30% мужчин и 18,8% у женщин. Day C.L. и соавт.(2019) наблюдали 107 больных меланомой I ст. верхней конечности и отметил, что ни один из 63 больных с локализацией опухоли на передней поверхности плеча и предплечья не имели рецидивов и метастазов и 5 лет просили 100%. При локализации на кисти и задней поверхности плеча у 44 больных 5-летний срок выживаемости равен 68%. Далее, разделив меланомы как по клиническим стадиям, так и по толщине опухоли Day C.L. и соавт(2013) показали, что при меланоме I ст. с толщиной опухоли 0,85-1,69 мм и при локализации на лице, передней поверхности шеи, конечностях (кроме задне-бокового отдела плеча) и низких отделах туловища 5-летняя выживаемость такая же с 95%), как и при толщине опухоли 0,85 мм при любых иных локализациях. При толщине опухоли 3,65 мм и более и локализации меланомы I ст. на туловище, а также при толщине опухоли 2,75 мм и локализации на кистях и стопах почти все больные погибают.

Day C.L. (2012) и Calvin L. и соавт.(2014) указывают, что прогностически неблагоприятным является локализация первичного очага. меланомы на спине и задней поверхности плеча, задней части шеи и головы при меланоме толщиной от 0,76 до 1,69 мм.

При изучении выживаемости в зависимости от локализации опухоли отметили, что наиболее благоприятно заболевание протекает при расположении первичного очага на коже верхних и нижних конечностей по сравнению с ее локализацией на голове, шее и туловище. На рис.8 представлено количества больных с различной локализацией первичной опухоли и кривые их выживаемости.

Можно отметить, что существенных различий в 3-, 5- и 10-летней выживаемости у больных с опухолями, расположенными на верхних и нижних конечностях не было, также как их не было при сравнении опухолей, локализованных на голове, шее и туловище.

Опухоли, расположенные на коже головы, шеи и туловища имели низкую выживаемость по сравнению с опухолями,

локализованными на верхних конечностях, однако статистически достоверные различия выявлены только при изучении 10-летней выживаемости, соответственно 42,5% на голове и шее, 46,3% - на туловище против 70,8% - на верхних конечностях ( $p < 0,05$ ). См. таблицу 3 приложения. Выявлена более высокая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость при локализации опухоли на коже нижних конечностей, соответственно 83,4%, 78,5% и 775,0% по сравнению с опухолями, расположенными на голове и шее 72,5%, 59,5% и 42,5% и на туловище 72,8%, 60,0% и 46,3%. Различия статистически достоверны ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что локализация опухоли на коже нижних конечностей наиболее благоприятная, 10 лет после операции живут 75% больных, далее верхние конечности 70,8%. Плохой прогноз наблюдается при локализации опухоли в области головы и шеи, при котором 10-летняя выживаемость была равна 42,5% и на туловище 46,3%.

На все сроки наблюдения при локализации опухоли на голове и шее умерло 35 (34,6%), на туловище - 83 (32,2%), на верхних конечностях - 19 (22,9%) и на нижних конечностях 53 (19,1%) больных. Следует указать, что наибольшее количество смертных случаев приходилось при локализации опухоли на голове, шее и на туловище. Вероятность прогноза жизни больных в этих группах представлена в таблице 1

Таблица 1.

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от локализации первичной опухоли*

Локализация первичной опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Голово, шея	13,5	18,5	12,4	18,7	6,6	18,5
Туловище	29,9	41,9	26,5	43,4	15,1	44
Верхние конечности	11,4	9,7	11,3	9,6	13,2	9,2
Нижние конечности	45,2	29,8	49,8	28,3	65,1	28,3
Количество больных	509		423		290	
Значение $\chi^2$	11,377		22,858		46,393	

При локализации опухоли на верхних конечностях на все сроки наблюдения больные имеют почти одинаковую вероятность как умереть, так и выжить. Однако при локализации опухоли на голове, шее и туловище с увеличением сроков наблюдения вероятность летальных исходов увеличивается, а при локализации опухоли на нижних конечностях, наоборот, уменьшается. Особенно сильно эти различия выражены к 10-летнему сроку наблюдения. К этому сроку вероятность умереть при локализации опухоли на голове, шее и туловище составила 12 и 29%, а при локализации опухоли на нижних конечностях на 37% преобладала вероятность выжить.

**Фон меланомы.** Определенный интерес представляется, на каком фоне возникла меланома? На фоне врожденного невуса или приобретенного? Ariel J. 2012 отметил, что из 254 больных, где меланома возникла в области врожденного невуса туловища 10 лет прожили 45% больных, а из 116 - с приобретенным невусом 10 лет прожили всего лишь 27% больных. Другие же исследователи в своих работах отрапиваются лишь перечислением количества врожденных и приобретенных невусов, не останавливаясь на прогнозе пра том или ином происхождении невусов С.Д.Нивинская, Briele H.A., Dus Yupta, Carreras R.O., Hernandez P.E. et al., 2017).

3-, 5- и 10-летняя выживаемость при возникновении меланомой на интактной коже составила 84,5%, 76,1% и 72,0% соответственно по сравнению с опухолями, возникшими на фоне невуса 74,0%, 65,1% и 56,7% соответственно. Различия статистически Достоверны ( $p < 0,05$ ). Ис больных, где меланома возникла на интактной коже умерли на все сроки наблюдениях 51 (19,2%), а на фоне невуса 138 (30%) больных. Вероятность прогноза жизни в этих группах представлена в таблице 2

Вероятность пережить 3-х и 5-летний срок у больк, где опухоль возникла на интактиой коже на 12 и 11% больше вероятности умереть, тогда как при возникновении опухоли на фоне невуса эти же показатели указывали на преобладание леталльных исходов. Данный признак в поздние сроки наблюдениях теряет свое прогностическое значение ( $\chi^2 = 2,208$ ).



Таблица 2

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от фона, на котором возникла меланома*

Фон, на котором возникла меланома	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Интактная кожа	38,2	25,8	38,9	27,1	34,9	26,6
Неvus	61,8	74,2	61,1	72,9	65,1	73,4
Количество больных	509		423		290	
Значение $\chi^2$	6,3		6,236		2,208	

**Анамнез.** В изучении прогноза заболевания внимания заслуживает и такой фактор как длительность анамнеза или длительность существования механоги до начала лечения. Illig L.(2014) отметил, что прогноз при меланоме кожи зависит от двух факторов, обычно связанных со сроком распознавания и хирургическим иссечение опухоли.

Everall J.D., Dowd P.W. (2011) указывают, что прогноз лучше в том случае, если продолжительность заболевания не превышает 6 месяцев.

Menga C., Trojani M.(2019) считают, что продолжительность заболевания до выявления меланомды существенного значения не имеет. Ariel I.M. (2017) получил 33% 10-летней выживаемости при существовании опухоли менее 1 года, при длительности анамнеза 1-2 года - 75% и при 2-5 годах - 37%. Эти результаты свидетельствуют о том, что длительность анамнеза действительно влвает на прогноз, причем как короткий анамнез, так и чрезмерно длинный неблагоприятный, т.к. в первом случае опухоли обладают повышенной биологической активностью, а во втором - длительное существование даже не агрессивных по характеру роста опухолей все-таки приводит и качественному изменению потенциала злокачественности. Поэтому Storck H. 2017 придает ранней диагностике чрезвычайно важное значение, не меньшее, чем другим клинических и морфологических критериям.

Рассматривая прогноз заболевания в зависимости от длительности анамнеза (время от первых проявлений заболевания до начала лечения), а не нашли существенных различий, влияния длительности анамнеза на выживаемость у

больных Амеланомлой кожи в I клинической статьи заболевания.

Несмотря на то, что 3-, 5- и 10-летняя выживаемость была выше при длительности анамнеза 60 и более месяцев и хуже от 3 до 6 месяцев, соответственно 3-летняя -  $89,4 \pm 9,9\%$ , 5- и 10-летняя -  $74,54 \pm 15,9\%$ , медиана на одределяется по сравнению  $73,8 \pm 3,6\%$ ,  $60,0 \pm 4,4\%$  и  $41,3 \pm 5,6\%$ , медиана  $93,4 \pm 69,4$  мес. Различия статистически недостоверных ( $p > 0,05$ ).

Увеличение опухоли при изучении этого клинического признака помимо анамнеза мы рассмотрели всех больных в зависимости от максимального увеличения опухоли в местах. Условно она была разделена на 3 групп: 1) увеличение опухоли до 3 мес.; 2) от 3 до 12 мес.; 3) более 12 месяцев. выживаемости в зависимости от темпов роста между больными, у которых опухоль увеличилась до 3 месяцев и от 3 до 12 месяцев.

Можно заметить, что низкая выживаемость наблюдалась при росте опухоли до 3 месяцев и относительно высокая 12 и более месяцев (сл. таблицу 5 триложения), 3-, 5- и 10-летняя выживаемость у этих больных соответственно составила:  $76,9\%$ ,  $68,4\%$  и  $54,0\%$  по сравнению  $82,9\%$ ,  $72,1\%$  и  $70,4\%$ . Различия в 10-летней выживаемости статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Это еще раз подтверждает, что быстрый рост опухоли отмечается повышенной биологической активностью. При увеличении опухоли до 3 месяцев умерли 2 (29%), до 12 месяцев - 73 (20%) и более 12 месяцев 44 (20) больных. Вероятность прогноза жизни в этих группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от темпов роста опухоли*

Темпы роста опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
До 3 месяцев	36	37,9	31,5	36,8	30,2	37,5
до 12 месцев	34	37,7	37,7	37,9	44,3	39,1
Более 12 месяцев	30	22,6	30,8	25,3	25,5	23,4
Количество больных	509		423		290	
Значение $\chi^2$	2,594		2,065		1,716	

Коэффициент информативности клинического признака темпов роста опухоли на все сроки наблюдения невисок для прогноза жизни.

**Повреждение опухоли.** Представляет интерес и такой фактор как травма опухоли. Влияет ли травма опухоли на прогноз и выживаемость у больных меланомой кожи? к большому сожалению в (2018) доступной литературе мы не нашли работы, посвященной этой теме. Из анамнеза нам удалось выяснить, что у 311 больных травмы опухоли не было, а у 392 больных была различного рода травма первичной опухоли, в том числе у 369 - механическое повреждение и у 23 - интенсивное ультрафиолетовое облучение.

Рассматривая выживаемость больных в зависимости от травмы опухоли, мы отметили, что у больных где травмы не было выживаемость на все сроки наблюдения была выше и составила  $80,8 \pm 2,5\%$ ,  $71,7 \pm 3,1\%$  и  $64,5 \pm 3,8\%$  соответственно по сравнению с больными, у которых была травма опухоли  $75,3 \pm 2,4\%$ ,  $66,6 \pm 2,8\%$  и  $59,543,2\%$  соответственно, однако различия эти были статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). Из больных где была травма опухоли умерло 119 (30%), а там где ее не было умерло 69 (22%) больных. Вероятность прогноза жизни в этих группах представлена в таблице 4

Таблица 4.

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от повреждения опухоли*

Повреждение опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Травма была	56,1	63,9	59,9	62,2	69,2	62,1
Травмы не были	43,9	36,1	40,1	37,8	30,8	37,9
Количество больных	500		416		286	
Значение $\chi^2$	2,776		2,227		2,453	

Можно заметить, что данный признак на все сроки наблюдения не имеет существенного значения в прогнозе жизни ( $\chi=2,776$ ).

**Кровотечение из опухоли.** В группе клинических признаков, влияющих на прогноз при меланоме коже также

определенное значение имеет кровотечение из первичной опухоли. М.Х.Айропетян с соавт. (2014) отметили, что у больных где имелось кровотечение из опухоли Выживаемость была намного ниже по сравнению с теми, у которых кровотечения не было. В наших наблюдениях этот признак также оказался одним из самых информативных.

Можно заметить, что 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость у больных где кровотечения из опухоли не было была на много выше по сравнению с большим, у которых имелось кровотечение 93,0%, 86,2% и 80,7% соответственно против 71,1%, 61,6% и 5,1% соответственно. Различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

Учитывая большую прогностическую значимость данного признака, за провели ее корреляцию с уровнем инвазии у 260 и измерениела Толиран одухоли в лита у 258 больных. Сравнительные данные этих показателей представлена в таблице 5

Таблица 5

Кровотечение из опухоли	Уровень, инвазии %	Толщина опухоли %								
		I	II	III	IV	V	до 0,75	0,75-1,5	1,5-3	3-5
Не было	3,5	38	41,2	17,2	1,1	24,4	44,2	21	6,9	3,5
Было	0,6	10,4	55,5	25,4	8,1	5,8	22,7	34,9	23,2	13,4

Можно видеть, что I и уровня инвазии чаца (42,5%) встречались у больных, где кровотечения из опухоли не было, а там где оно было наблудалось всего лишь 16,4%. Аналогичная картина наблюдалась и с тохириной опухоли, у больных где кровотечения не сыло, толщина опухоли до 1,5 ала была у 68,6%, а там где било - 28,5%.

Независимо от сроков наблюдения у больных с кровоточащей опухолью умерло 164 (33,3%), а там где кровотечения не было - 25 (11,2%) больных. Вероятность прогноза жизни в зависимости от кровотечения из первичной одухотя представлена в таблице 6

Таблица 6

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от кровотечения из первичной опухоли*

Кровотечение из первичной опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Кровотечение не было	35,2	8,1	33,3	12,1	35,8	13
Кровотечение было	64,8	91,9	66,7	87,9	64,2	87
Количество больных	507		421		290	
Значение $\chi^2$	40,309		26,783		25,876	

Вероятность пережить 3-х, 5- и 10-летний срок у больных где кровотечения из опухоли не было на 27%, 21% и 23% соответственно больше вероятности умереть, тогда как при кровотечении из опухоли эти же показатели указали на преобладание вероятности летального исхода. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что кровотечение из опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором.

**Клинические формы роста опухоли.** Большинство исследователей считают, что прогноз более благоприятный при плоских и плоско-выпяченных опухолях и неблагоприятна при экзофитных опухолях и опухолях на ножке (Семенов И.И., Хачатурин И.Л., 2012; Veronesi U. et al. 2009; Davis N.C. et al 2011; Przywara S. et al., 2017).

Рассматривая выживаемость больных в зависимости от клинической формы роста опухоли, а не выявили статистически достоверных различий в выживаемости между больными с плоскоформам роста опухоли и больными, которые имели опухоли на ножке, хотя 10-летняя выживаемость при плоских опухолях была выше, и составила  $70,3 \pm 2,9\%$ , медиана не определяется, по сравнению с  $58,0 \pm 0,1\%$  медиана  $181,6 \pm 10,3$  мес. при опухолях на ножке ( $p < 0,05$ ).

Можно видеть, что при сравнении выживаемости между больными, у которых опухоль имела плоскую форму роста с узловой опухолью, выявлено статистически достоверная высокая 35- и 10-летняя выживаемость при плоских опухолях 83,9%, 25,8% и 70,0% соответственно, медиана не определяется, против 64,3%, 54,5% и 47,1% соответственно, медиана  $90,6 \pm 41,0$  мес. при узловой форме ( $p < 0,001$ ). См. таблицу приложения. При

сравнении Выживаемости больных, которые изделия опухоли на ножках с боыинии узловой формой опухоли, выявлены статистически достоверные различия только при изучении 3-х и 5-летней выживаемости и по медиане, у больных, где опухоль была на ножке, эти показатели были выше и составили  $80,8 \pm 6,6\%$  и  $73,0 \pm 7,8\%$  соответственно, медиана. 181,6-10,3 мес. до сравнению с  $64,3 \pm 3,5\%$  и  $54,5 \pm 3,8\%$  соответственно, медиана -  $90,6 \pm 41,0$  мес. при узловой форме ( $p 0,05$ ).

На все сроки наблюдения при плоских опухолях умерло 89 (18,6%), при опухолях на ножке - 13 (27,1%) и при узловых - 87 (45,3%) больших. Вероятность прогноза жизни в зависимости от клинической формы представлена в таблице 7

Таблица 7

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости От клинических форм роста опухоли*

Клинические формы роста опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Плоские опухоли	66,3	42,7	64,4	46,4	72,4	46,2
Опухоли на ножке	6,3	4,9	7,8	5,4	6,7	6,5
Узловатые опухоли	27,4	52,4	27,7	48,2	20,9	47,3
Количество больных	507		422		289	
Значение $\chi^2$	26,387		18,349		20,518	

Вероятность пережить 3-х, 5- и 10-летний срок при плоских опухолях на 23%, 18% и 26%, соответственно, при узловых опухолях, наоборот, преобладает вероятность умереть в эти сроки на 25%, 20% и 26% соответственно. Достоверные различия вероятности умереть или выжить у больных с опухолью на ножке нами на все сроки наблюдения не выявлены. Согласно полученным результатам наиболее благоприятной клинической формой роста опухоли являются плоские опухоли, несколько хуже заболевания протекает при опухолях на ножке и особенно при узловой форме.

**Цвет первичной опухоли.** Влияет ли цвет опухоли на выживаемость у больных меланомой кожи? В рассмотренной литературе мы не нашли ответа на данный вопрос, в то же время определить прогностическую значимость этого признака является интересным. Визуально в зависимости от

интенсивности пигментации, всех больных по окраске первичной опухоли мы разделили на следующие цвета: коричневый, розовый, серый и черный. Однако такое деление не отражает истинное содержание пигмента в клетках опухоли при морфологическом исследовании препаратов. Определяя выживаемость больных меланомой кожи в зависимости от цвета первичной опухоли мы отметили, что она была высокой у больных где цвет опухоли был черным по сравнению с больными, у которых опухоль была коричневой. См. рис. 15 и таблицу 7 приложения.

3-х, 5- и 10-летняя выживаемость у больных с черным цветом опухоли составила 87,0%, 83,6% и 76,0% соответственно, она была достоверно выше на все сроки наблюдения по сравнению с больными, у которых цвет опухоли был коричневым 75,8%, 65,7% и 58,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Не выявлены достоверные различия в выживаемости как при сравнении опухолей, имеющих розовый и серый цвет, так и при сравнении этих опухолей как с черной, так и коричневой окраской опухоли ( $p < 0,05$ ). На все сроки наблюдения при черной окраске опухоли умерло 17 (12,7%), при розовой - 2 (15%), при серой - 11 (26,6%) и при коричневой 160 (30,4%) больных. Вероятность прогноза жизни в этих группах представлена в таблице 8

Таблица 8

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от цвета первичной опухоли*

Цвет первичной опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Черный	16,7	10,5	17,3	9	11,4	8,7
Розовый	0,8	1,6	0,8	1,3	1,9	1,1
Серый	6,8	6,4	7,5	6	2,9	6
Коричневый	75,7	81,5	74,4	83,7	83,8	84,2
Количество больных	506		420		289	
Значение $\chi^2$	13,379		12,239		4,902	

Вероятность прогноза выжить к 3-х и 5-летнему сроку при черной окраске опухоли больше на 6% и 8% соответственно, тогда как при коричневой окраске наблюдается обратная картина, т.е. у них преобладает вероятность умереть в эти же сроки на 6% и 9% соответственно. К 10-летнему сроку информативность данного признака теряется. Больные с розовой и серой окраской опухоли на все сроки наблюдения принимают промежуточное положение, т.е. имеют одинаковую вероятность как умереть, так и остаться в живых. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогноз более благоприятный у больных с черной окраской первичной опухоли по сравнению с теми, у которых окраска опухоли была коричневой.

**Размеры опухоли.** В группе прогностических факторов также определенное значение имеют величина первичной опухоли в диаметре и возвышение ее над уровнем кожи. Чем меньше размер опухоли, тем лучше прогноз, и наоборот, чем больше увеличивается диаметр опухоли, тем больше отягощается прогноз.

Лишь немногие исследователи считают, что этот фактор не имеет существенного значения в прогнозе заболевания (Д.В.Демидов, 2012; Allen 2014; Heite H.J. 2018). Cascinelli N, et al. 2010, исследуя влияние размера (диаметра) опухоли на 5-летнюю выживаемость установили, что при опухолях с диаметром от 1 до 2 см кривые выживаемости больных примерно одинаковы и находятся в пределах 60-70%, с увеличением опухоли более 2 см выживаемость падает до 45%. Кроме того, авторы исследовали высоту возвышения первичной опухоли над уровнем кожи и показали, что если она не превышает 0,5 см 5-летняя выживаемость находится в пределах 60%. с увеличением высоты опухоли более чем на 0,5 см, выживаемость больных значительно снижается и находится в пределах 40% и менее.

Величина Максимального диаметра опухоли и ее возвышение над уровнем кожи отражает объем опухолевой массы первичного очага и вследствие этого являются очень ценными прогностическими критериями. Именно поэтому большинство исследователей наиболее благоприятными

факторами роста опухоли считают плоские и плоско-возвышенные, а экзофитные опухоли и опухоли на ножке относят к неблагоприятным (Veronesi u. et al., 2011; Davis N.c. et al., 2016; И.И.Семенов с соавт., 2017; Przywara S, et al. 2018).

Eigh J. et al., 2018; Van Der Esch E.P. 2012 провели многофакторный анализ более 200 больных с меланомой кожи, на основании которого сделали вывод, что максимальный диаметр опухоли является ведущим прогностическим фактором, в то время как многие другие клинические признаки теряют свою значимость с увеличением уровня инвазии. Funk w. et al., 2014 от метили, что наиболее важным прогностическим фактором оказалась максимальная приподнятость опухоли над уровнем кожи (в мм), что наиболее четко коррелировалось с толщиной опухоли при ее Микроизмерении по Бреслову.

Определяя горизонтальный и вертикальный размеры опухоли у больных первичной меланомой кожи в I клинической стадии заболевания, мы убедились в прогностической ценности этих факторов. При этом использовались макроскопические описания удаленных препаратов в гистологических заключениях. Количество больных и кривые выживаемости в зависимости от горизонтальных размеров опухоли представлены на рис. 16 и таблице приложения.

Можно заметить, что больные с опухолями размерами до 1 см в диаметре имели достоверно высокую 3-х, 5- и 10-летнюю выживаемость 90,6%, 83,5% и 76,1 соответственно, медиана не определяется, по сравнению с больными где размеры опухоли были 2 и более см соответственно 67,5%, 53,8% и 47,0%, медиана – 73,8+32,0 мес. ( $p < 0,001$ ). Опухоли размерами от 1 до 2 см занимают промежуточное положение, однако выживаемость у этих больных была достоверно ниже на все сроки наблюдения по сравнению с опухолями размерами до 1 см ( $p < 0,001$ ) и выше 5- и 10-летние сроки по сравнению с опухолями более 2 см ( $p < 0,05$ ). Из больных с размерами опухоли до 1 см умерли 26 (14%), от 1 до 2 см – III (28,2%) и при опухолях более 2 см - 50 (38,5%) больных. Вероятность прогноза жизни больных в этих группах представлена в таблице 9.

Таблица 9

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от горизонтальных размеров опухоли*

Размеры опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
До 1 см	27,5	9,7	26,5	12	31,1	12,5
От 1 до 2 см	56,4	59,4	58,7	58,5	57,6	58,7
2 и более см	16,1	30,6	14,8	29,5	11,3	28,8
Количество больных	509		423		290	
Значение $\chi^2$	23,671		20,82		22,363	

Вероятность прогноза пережить 3-х, 5 и 10-летние сроки при опухолях размерами до 1 см на 17%, 14% и 18%, соответственно, больше вероятности умереть, тогда как при опухолях размерами 2 и более см вероятность умереть в эти же сроки преобладала над вероятностью остаться в живых на 18%, 14% и у 18% соответственно. Достоверные различия в вероятности умереть или выжить у больных с размерами опухоли от 1 до 2 см не выявлены на все сроки наблюдения. Также выявлены статистически достоверные различия при изучении выживаемости в зависимости от вертикального размера опухоли. См. рис 17 и таблицу 9 приложения.

Видно, что выживаемость у больных с опухолями не превышающими 0,5 см над уровнем кожи была намного выше по сравнению с больными, где опухоли превышали 0,5 см при этом 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила: 81,6%, 73,7% и 67,3% соответственно, медиана не определяется, против 60,4%, 47,8% и 37,1% соответственно, медиана 50,8+35,5 мес. ( $p < 0,001$ ).

Из больных с опухолями не превышающими 0,5 см над уровнем кожи умерли 132 (22%), а превышающими 0,5 см - 58 (47%) больных. Вероятность прогноза жизни больных в этих группах представлена в таблице 10.

Таблица 10

**Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от вертикального размера опухоли**

Вертикальный размер опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
До 0,5 см	85,7	67	87,6	68,7	94,3	13
Более 0,5 см	14,3	33	12,4	31,3	5,7	87
Количество больных	509		423		290	
Значение $\chi^2$	21,612		22,575		25,352	

Вероятность пережить 3-х, 5- и 10-летние сроки при опухолях не превышающих 0,5 см над уровнем кожи на 19% и 25% больше вероятности умереть, а при опухолях превышающих 0,5 см, наоборот, меньше. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что по мере увеличения размеров первичной опухоли в диаметре и возвышением ее над уровнем кожи прогноз ухудшается.

**Поверхность первичной опухоли.** Помимо вышеизложенных клинических признаков в литературе имеются указания о большой прогностической значимости поверхности первичной опухоли. Лишь немногие исследователи считают, что поверхность первичного очага ни продолжительность жизни больных сделанодод существенного значения не имеет (Beardmore G.L. et al. 2019; В.В.Яворский, 2015; А.И.Шарипов, 2016). МС. Govern V.J. et al., 2012) исследуя 1818 больных меланомой кожи показали, что изъясление первичной опухоли ухудшает прогноз при всех трех формах меланомы у обоих полов, но особенно у женщин. Аналогичные данные имеют место при сопоставлении поверхности околы от толщины. Valch et al., (2010); Wick M.M. et al., (2010) отметили, что при увеличении размеров первичного очага чаще происходит изъясвление поверхности опухоли и нарастает уровень инвазии. Kuehnl P.C., 2013), изучая 1191 больного с меланомой I клинической стадии пришел к мнению, что у женщин толстая неизъясвленная опухоль идеет лучший прогноз, чем более тонкая, но изъясвленная опухоль. Day C.L. et al., (2012) отметили, что

изъязвление 3 мм не менее 30% случаев приводит к возникновению висцеральных и костных метастазов.

Сводные данные 5-летней выживаемости больных меланомой кожи в зависимости от изъязвления опухоли представлены в таблице 20

Как видно, из приводимой таблицы прогноз при неизъязвленной первичной меланоме намного благоприятнее, нежели у больных с изъязвлением.

При изучении выживаемости в зависимости от поверхности опухоли нами, все больные были разделены на три группы: 1) опухоли с гладкой поверхностью; 2) опухоли с шероховатой поверхностью (гистологически при этих формах опухоли эпидермис был сохранен); 3) опухоли с изъязвленной поверхностью. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогноз заживания и выживаемость была выше в тех случаях, где поверхность опухоли была гладкой или шероховатой по сравнению с больными, у которых опухоль была изъязвленной.

Видно, что существенных различий в выживаемости между больными, у которых опухоль имела гладкую или шероховатую поверхность не выявлено, за исключением 3-летней выживаемости, где она была относительно выше у больных с опухолями, имеющие гладкую поверхность соответственно: 95,0%, медиана не определяется, по сравнению 85,1% медиана также не определяется ( $p < 0,05$ ). Однако, при сравнении выживаемости больных, у которых опухоли имели гладкую и шероховатую поверхность с больными, у которых опухоли имели изъязвленную поверхность, выявлена достоверно высокая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость у больных с гладкой и шероховатой поверхностью опухоли 95,0%, 86,2% и 73,0% соответственно, медиана не определяется и 85,1%, 76,3% и 70,0% соответственно – медиана не определяется против 63,3%, 54,5% и 47,2%, медиана 97,6+73,7 мес. при изъязвленной опухоли ( $p < 0,01$ ). См. таблицу 10 приложения.

Учитывая высокий коэффициент забиративности данного признака, мы решили провести корреляцию ее с уровнем инвазии у 257 и измерение толщины опухоли мы у 255 больных, это данные представлены в таблице 11

Таблица 11

Сравнительные данные больных в зависимости от поверхности опухоли, уровня квазин и толщины опухоли

Поверхность опухоли	Уровень, инвазии %					Толщина опухоли %				
	I	II	III	IV	V	до 0,75	0,75-1,5	1,5-3	3--5	5 мм более
Неязвленная	1,8	24,5	52,8	18,4	2,5	16,1	39,1	28,6	9,2	6,8
язвленная	1	9,5	47,9	29,8	11,7	3,2	14,9	34	32	15,9

Из таблицы можно отметить, что IV—у уровень инвазия чаще (41,5%) встречается при язвленных опухолях, а там где язвления не было этот уровень инвазии встречается в 2 раза меньше (20,9%). Также опухоли толщиной более 3 м чаще (47,9%) встречаются при опухолях с язвленной поверхностью, а там где поверхность не язвлена эти опухоли встречаются в 2,5 раза меньше (16%). Следовательно уровень инвазии и толщина опухоли идет корреляцию с поверхностью опухоли, по мере увеличения уровня инвазии и толщины опухоли поверхность опухоли язвляется.

Независимо от сроков наблюдения при гладкой поверхности опухоли умерло 7 (11,8%), при шероховатой – 80 (20%) и при язвленной 101 (40) больных. Вероятность прогноза жизни больных в этих группах представлена в таблице 12.

Таблица 12

Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от поверхности первичной опухоли

Поверхность опухоли	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
неязвленная	69,2	36,9	68,4	43,3	74,5	45,6
язвленная	30,8	63,1	31,6	56,7	35,5	54,4
Количество больных	505		420		288	
Значение $\chi_1^2$	43,175		27,781		22,29	

\* ПРИМЕЧАНИЕ: Учитывая близкие показатели Выживаемости и отсутствие изъязвления, большие с гладкой и шероховатой поверхностью опухоли рассмотрены вместе как неизъязвленные опухоли.

Состояние поверхности первичной опухоли оказалось одним из самых информативных клинических признаков для оценки прогноза жизни, независимо от продолжительности наблюдения, на протяжении 10 лет. Вероятность пережить 3-х, 5- и 10-летний срок у больных с неизъязвленной поверхностью опухоли на 32,25 и 29% соответственно больше вероятности их умереть, а при изъязвленной, наоборот, меньше.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют, что изъязвленная поверхность первичной опухоли отягощает прогноз заболевания.

Менструальная функция. В литературе имеются отдельные указания об эстрогенной зависимости меланомы (Sadoff L., et al., 2013). Ряд исследователей -И.А.Блинова (2015), Л.В.Демидов 2012), McLeod G.K. (2015), -отмечают, что с наступлением менопаузы прогноз жизни ухудшится. Все это послужило поводом к изучению изменений характера заболевания в зависимости от функции яичников. Менструальная функция яичников нами изучена у 453 больных, из них у 297 (65,6%) менструальная функция была сохранена и у 156 (34,4%) была менопауза. Из 297 менструирующих больных у 288 (97%) она была регулярной (циклической) и у 9 (3) нерегулярной (ациклической). Количество больных и кривые их выживаемости представлены на рис.19

Можно заметить, что существенных различий в выживаемости между женщинами с менопаузой и до наступления ее не выявлено. 3-, 5 и 10-летняя выживаемость у женщин с менопаузой составила  $81,0 \pm 3,6\%$ ,  $75,3 \pm 4,1\%$  и  $73,6 \pm 4,3\%$  соответственно, а у регулярно менструирующих женщин -  $83,0 \pm 2,4\%$ ,  $73,9 \pm 3,0\%$  и  $68,0 \pm 3,5\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Низкие показатели выживаемости наблюдались у женщин с нарушенной менструацией, где 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила  $55,6 \pm 19,4\%$ ,  $55,6 \pm 19,4\%$  и  $27,8 \pm 21,9\%$  соответственно. Выявлена достоверно низкая выживаемость в

10-летние сроки наблюдения у больных с нарушенной менструацией по сравнению с больными в менопаузе ( $p < 0,05$ ).

Низкие показатели Выживаемости у больных с ациклической менструальной функцией яичников по всей вероятности можно объяснить гормональными нарушениями, которые в свою очередь дестабилизируют обменные процессы в организме и этим самым стимулируют рост опухоли.

У больных женщин с меланомой, у которых менструальная функция была регулярной умерли 65 (22,5%), с менопаузой 31 (19,8%) и с нарушенной менструацией 4 (44,4%) больных. Вероятность прогноза жизни больных в этих группах представлена в таблице 13

Таблица 13

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от менструальной функции яичников*

Менструальная функция	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Регулярная	66,1	59,4	65,5	64,4	67,1	65,6
Менопауза	32,7	35,9	33,3	32,2	31,6	30,2
Нарушения	1,2	4,7	1,2	3,4	1,3	4,2
Количество больных	318		258		172	
Значение $\chi^2$	3,855		1,579		1,226	

Вероятность прогноза пережить или умереть как у больных с регулярной менструальной функцией, так и менопаузой существенно не отличаются друг от друга на все сроки наблюдения и поэтому данный признак является неинформативным для прогноза жизни. Следовательно, наши результаты противоречат литературным данным, причиной этого является то, что в изучаемых нами больных самой взрослой было 69 лет и не было больных старческого и преклонного возраста, что само по себе снижает выживаемость за счет различных сопутствующих заболеваний.

Менопауза. Анализ выживаемости больных менопаузой в зависимости от ее сроков показало относительно высокую выживаемость при менопаузе сроком до 10 лет и низкую выживаемость при менопаузе до 5 лет.

Выживаемость при менопаузе до 10 лет на все сроки наблюдения составила  $85,4 \pm 6,0\%$ , а при менопаузе до 5-ти лет, 3-5 и 10-летия выживаемость составила  $82,6 \pm 7,9\%$ ,  $71,9 \pm 9,8\%$  и  $65,4 \pm 10,9\%$  соответственно и при менопаузе более 10-ти лет -  $79,8 \pm 6,9\%$ ,  $68,7 \pm 8,4\%$  и  $68,4 \pm 8,4\%$ , соответственно. Несмотря на высокую выживаемость при менопаузе до 10 лет по сравнению с больными с менопаузой до 5 и более 10 лет статистически достоверные различия между ними не выявлены (р 0,05). Больные менопаузой до 3-х лет занимают промежуточное положение и на всесроки наблюдения выживаемость у них составила  $76,7 \pm 7,8\%$ . Достоверные различия в выживаемости между всеми группами больных нами не выявлены (р) 0,05). Из больных менопаузой до 3-х лет умерли 8 (17%), до 5-ти лет - 7 (26%), до 10-ти лет - 6 (16%) и более 10-ти лет - 10 (23%). Вероятность прогноза жизни больных в этих группах представлена в таблице 14.

Таблица 14

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от сроков менопаузы*

Менопауза	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
До 3-х лет	25,3	30,4	22,8	25	29,2	24,1
До 5-ти лет	20,5	17,4	21	21,4	20,8	24,1
До 10-ти лет	25,3	21,8	28,1	17,9	25	17,3
Более 10-лет	28,9	30,4	28,1	33,7	25	34,5
Количество больных	106		85		53	
Значение $\chi^2$	0,374		1,191		0,961	

Коэффициент информативности данного признака невысок. Следовательно, сроки менопаузы не влияют на прогноз жизни у больных меланомой кожи.

**Предшествующая беременность.** В отношении предшествующих беременностей и их явления на возникшую позднее меланому существуют также различные взгляды. Одни исследователи изучая влияние предшествующей беременности на прогноз жизни пришли к выводу, что статически значимой разницы в 5-летней выживаемости у женщин имевших беременность и не имевших ее при I стадии меланомы кожи

нет (Yung E.C., 2019; Shin M. Et al., 2019; Hersey P. Et al., 2017) Учитывая вышесказанное мы решили провести анализ выживаемости у 290 женщин с меланомой кожи, у которых ранее до заболевания меланомой были беременности и 58 больных, у которых их не было.

3-, 5- и 10-летняя выживаемость у больных, где ранее беременностей не было составила  $87,8 \pm 4,6\%$ ;  $78,3 \pm 6,6\%$  и  $74,4 \pm 7,3\%$ , а у беременных женщин  $80,6 \pm 2,7\%$ ;  $73,4 \pm 3,1\%$  и  $68,2 \pm 3,5\%$  соответственно ( $P < 0,05$ ). Из больных, у которых ранее были беременности на все срока наблюдения умерлих 63 (22%), а у тех где ее не было - 10 (17%) больных. Вероятность прогноза детальных исходов в этих группах представлена в таблице 15

Таблица 15

*Вероятность прогноза летальных исходов в зависимости от предшествующих беременностей*

Предшествующая беременность	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Беременность была	84,2	87,2	83,7	86	79,7	85,9
Беременности не была	17,6	12,8	16,3	14	20,3	14,1
Количество больных	290		193		130	
Значение $\chi^2$	0,626		0,16		0,896	

Вероятность прогноза пережить или умереть уже женщин где ранее до возникновения меланомы беременностей не было и была беременность, существенно не отличались друг от друга. Следовательно, коэффициент информативности этого признака не высок и данный признак не имеет значение в прогнозе жизни больных меланомой кожи.

**Группа крови и резус принадлежность.** При изучении признаков, влияющих на прогноз при меланоме кожи в I клинической стадии заболевания определенный интерес представляют и такие факторы как группа крови и резус принадлежность. В рассмотренной нами литературе мы не

нашли работы, посвященной этой проблеме. В связи с чем у 328 больных мы изучили группу крови и резус принадлежность, а также влияние их на прогноз жизни. С I(0) группой крови было 29,9%, со II (A) - 4,8%, III (B) - 19,8% и с IV (AB) - 8,5% больных. Следует отметить, что наибольшее количество больных было со II(A) группой крови. Изучая выживаемость больных в зависимости от группы крови, мы отметили относительно высокую выживаемость на все сроки наблюдения при IV (AB) и низкую - при III(B) группе крови.

Выявлена достоверно высокая выживаемость в 10-летний срок наблюдения 86,8% у больных с IV (AB) группой крови по сравнению 66,8% во II(A) и 64,5% - с III(B) группой крови ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия в выживаемости как между больными II и I, так и при III группами крови пока не выявлено ( $p > 0,05$ ). Для выяснения причины высокой выживаемости больных с IV (AB) группой крови по сравнению с другими, мы провели корреляцию групповой принадлежности крови с клинико-морфологическими формами опухоли у 190, уровнем инвазии и толщиной опухоли в мм у 196 больных. См. таблицу 27.

Можно отметить, что высокая выживаемость больных с IV группой крови происходит за счет того, что чаще (57,9%) встречается поверхностно-распространяющаяся форма, и уровень инвазии (35%) и толщина опухоли менее 1,5 мм (60%). У больных другой группы крови преобладала узловатая форма меланомы с III-V уровнем инвазии и толщиной опухоли более 1,5 мм.

Независимо от сроков наблюдения из больных с I(0) группой крови умерло II (17,3%), со II(A) - 31 (22,6%), с III(B) 17 (26,1%) и с IV (AB) - 3 (10,7%) больных. Вероятность прогноза жизни больных в этих группах представлена в таблице

Вероятность прогноза пережить или умереть у больных с IV (AB) группой крови на все сроки наблюдения остается невысокой и существенно не отличается друг от друга, тогда как у больных с III(B) группой крови вероятность умереть к 5- и 10-летнему сроку увеличивается на 9 и 14% над вероятностью остаться в живых. Несмотря на вышеназванные различия, коэффициент этого клинического признака невысок и достоверного значения в прогнозе жизни не имеет ( $\chi_1^2 = 4,979$ ).

Таблица 16

Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от группы крови

Группы крови	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
I(O)	29,2	23,9	31	24,1	37,5	23,1
II(A)	42,7	45,7	43,4	43,1	44,6	46,2
III(B)	21,1	23,9	18,6	27,6	12,5	26,1
IV(AB)	7	6,5	7	5,2	5,4	4,6
Количество больных	217		187		121	
Значение $\chi^2$	0,589		2,367		4,979	

При определении резус принадлежности крови у 285 (86,9%) больных он был положительным и у 43 (13,) – отрицательным. Количество больных и кривые выживаемости в зависимости от резус принадлежности крови представлены на рис. 23 и таблице 12 приложения

Можно заметить, что у больных с резус отрицательной крови выживаемость на все сроки наблюдения была выше по сравнению с больными с резус положительной кровью, однако достоверные различия выявлены только лишь в 5-летние сроки наблюдения, соответственно  $90,0 \pm 5,4\%$  против  $73,8 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,01$ ). Для выяснения причины высокой выживаемости больных резус отрицательной кровью, по сравнению с резус положительным, мы попытались провести корреляцию с клинико-морфологическими формами опухоли у 190, уровнем инвазии и толщиной опухоли в мм у 196 больных (см. таблицу 29). Высокую выживаемость у больных резус отрицательной кровью можно объяснить тем, что у них чаще встречалась меланома злокачественная лентито 17,4%, реже – узловая меланома 39,1%, в два раза реже встречается у уровень инвазии и то на опухоли более 3 мм соответственно 3,8% и 15,4% против 7% и 31,8% больных с резус положительной кровью.

Вероятность летальных исходов к 10-летнему сроку у больных с резус положительной крови на 10% больше вероятности остаться в живых, тогда как эти показатели при резус отрицательной крови указывали на преобладание вероятности пережить эти сроки. Данный признак на все сроки

наблюдения для определения вероятности прогноза жизни является малоинформативным в виду отсутствия достоверных различий в сравниваемых группах ( $\chi_1^2 = 3,085$ ).

**Клинико-морфологическая стадия.** Наиболее важным в прогнозе заболевания при меланоме является клинико-морфологическая стадия опухолевого процесса. Pruitt C.V. et al. (2011) указывают, что продолжительность жизни больных после лечения зависит от стадии заболевания. Agiel I.M.(2010), исследуя 453 больных меланомой нижней конечности отметил, что при I стадии 10-летняя выживаемость составила 66%, при II – 24% III – всего лишь 4%. Он же (2012), прослеживая отдаленные результаты лечения меланомой туловища при I стадии 10-летняя выживаемость отметил у 59%, при II - 14% III – 7%. "Sondergaard K., Olsen Y.(2010), наблюдая за 125 больными меланомой стопы, отметил, что 10-летняя выживаемость при I стадии составила 54%, указывая на наихудшую выживаемость при локализации опухоли в подошвенной и параногтевой области. Blois M.S. и соавт.(2013), изучая 5-летнюю выживаемость при I стадии меланомы у 1123 больных, отметил, что у мужчин она составляет 74%, а у женщин – 89%. Habler N. et al(2019), указав, что из 197 больных с I стадией (по Сальвену) 5 лет прожили 59%, а из 54 больных со II стадией – 41% и ни один из 10 больных с III стадией не прожил и 3-х лет. По данным Chang P., Knappner W.H.( 2012), при II стадии 5-летняя выживаемость составила 46% и 10-летняя – 41%, прогноз же при стадии плохой. Weaver R.M. Yrimley R.P.(2013), анализируя 111 больных с I-II стадиями меланомы конечностей, указали на наилучшую 20-летнюю выживаемость у женщин с опухолями I стадии на нижней конечности - 38,2%. При II стадии - 22,2%. При локализации на верхней конечности при опухоли I стадии - 30% у мужчин и 18,8% - у женщин.

Mastrangelo M.J.и соавт.(2019), в зависимости от стадии болезни выделяют следующие прогностические критерии, наиболее важные по их мнению. Для локализованной формы заболевания I-ой клинической стадии: уровень инвазии по Кларку; отсутствие метастазов; пол; возраст; локализация опухоли. Наиболее важными авторами считают первые три пункта. Для второй клинической стадии, когда имеется регионарные

метастазы, наиболее значим следующие критерии: пальпируются метастазы или нет; количество метастазов в лимфоузлах; пол; локализация; время от установления диагноза до появления регионарных метастазов; возраст к моменту появления метастазов. Первые два пункта являются наиболее существенными для этой категории больных. Наконец, при диссеминации процесса в клинической стадии главным является локализация метастазов; иммунный статус; время от установления диагноза до диссеминации процесса; пол и возраст к моменту диссеминации играет менее существенную роль. Именно локализация метастазов решает исход заболевания. Авторы считают, что наиболее безвредных метастазы в коду и подкожную клетчатку, затем легочные метастазы без других висцеральных поражений и наилучший прогноз можно ожидать при висцеральных внелегочных метастазах.

**Лечение.** Относительно выбора метода лечения меланомы большинство исследователей считают, что в настоящее время наиболее адекватным является хирургический метод (Н.Н. Трапезников с соавт., 2011; А.П.Шанин, 2009; Bos M.J. et al., 2012; Adam U.G., 2013; Б.А.Шек, 2019; Novatto s., 2012; Cicl R. 2011; Hersh C. et al., 2019; Jung E, G., 2012; Smits J.G, 2014; Ю.Я. Грицман с соавт., 2019). При этом, объем проведенного хирургического вмешательства оказывает существенное влияние на прогноз.

Adam et al., 2013; Rosovsky Z. et al., 2016, показали, что нерадикальное хирургическое иссечение меланомы кожи отягощает прогноз. в группе с нерадикальным иссечением без последующей операции в течение 3-х лет умерло 64%, а в группе, подвергнутых повторной радикальной операции, только 21%. Nemeth A. et al. (2010), Mande H. et al. (2013), отметили, что объем хирургического лечения при злокачественной меланоме определяется: глубиной инвазии, толщиной, типом роста и гистологическим строением меланомы. Размеры иссечения внешне здоровых участков кожи на лице достигают 2-3 см, на спине сгибаемой поверхности бедра - 10-12 см. При локализации меланом на пальцах показана ампутация, а при локализации в метатарсальных промежутках - вчленение в

мехиятных или межпозвоночных суставах. При I-II уровнях инвазии фасцию оставляют, при более глубоких проникновениях меланомы она должна быть иссечена.

Kraub J. et al. (2019), также рекомендуют при локализации меланомы на пальцах кисти и стопы ампутацию или экзартикуляцию фаланги, а при наличии метастазов, которые чаще локализуются в подмышечной и паховой областях, - лимфаденэктомию. Strower K.M. et al. (2014), рекомендуют при толщине опухоли 0,76 мм иссекать первичную опухоль, отступив на 1-2 см от ее края. А при толщине опухоли 0,76 мм, отступив на 3-5 см. Аналогичные данные приводят Meskie R. (2012), Landow R, R.(2013), Le Cam et al. (2011), которые считают, что хирургическое иссечение при толщине опухоли 0,85 мм следует проводить отступив 1,5 см от края опухоли, при 0,85-1,69 мм - отступив 3 см. Авторы также отмечают, что четких доказательств целесообразности удаления подлежащей фасции и профилактической регионарной лимфаденэктомии нет. Goldsmith H.S, (2019) в обзоре указывает, что адекватное лечение требует широкого трехмерного иссечения с захватом кожи вокруг опухоли на 4-5 см во всех направлениях с последующей пластикой. При удалении опухоли на голени пластику целесообразно делать через 24 часа. При меланоме III-IV степени инвазии необходимо удалять неопалируемые лимфоузлы одновременно с первичной опухолью. Подлежащая глубокая фасция также удаляется. Показанием к ампутации является: рецидив на месте первично удаленной опухоли в сочетании с опалируемыми лимфоузлами, либо рецидив между первичным иссечением лимфоузлов и первично удаленной опухолью. При подногтевой меланоме, необходимо удалять весь палец, включая метатарзальную или метатарзальную кость и иссекать регионарные лимфоузлы. При меланоме анального канала резекцию нужно производить с учетом лимфооттока в гипогастральные и паховые лимфоузлы. При меланоме вульвы необходима радикальная вульваэктомия с билатеральным иссечением паховой области.

Illig L. (2013), при I-I уровне инвазии при толщине опухоли 0,5 считают достаточным иссечение опухоли отступив на 1 см от края. При I уровне инвазии и толщине опухоли 0,5-0,75

- широкое хирургическое иссечение отступя 3-5 см от края, при II-V уровне и толщине опухоли 0,76-1,5 мм - широкое хирургическое иссечение отступя 5 см, желательное с профилактической лимфаденэктомией. Напротив, Bunte и. (2014), считают, что при толщине опухоли 1,5 мм допустимо отступать 2 см от края опухоли, а иссечение регионарных лимфоузлов необходимо при явных их поражениях. При локализации опухоли по средней линии туловища целесообразно иссечь паховые и подкрыльцовые лимфоузлы с обеих сторон. Cosimi A.V. et al. (2014) полагают, что при p-ш уровне инвазии и при толщине опухоли 0,3-1,2 мм не следует производить широкое хирургическое иссечение первичной опухоли. Многие последователи указывают на целесообразность иссечения опухоли при I-I клинической стадии на расстоянии 3-5 см от макроскопических границ. Больным с увеличенными лимфоузлами рекомендуют регионарную лимфаденэктомию. Напротив, Schmoeckel C. et al., 2013, указывают, что частота метастазов не зависит от ширины хирургического иссечения. Авторы считают, что общепринятое широкое хирургическое иссечение в 5 см от края опухоли не оправдано. Аналогичного мнения придерживается который отметил, что 5-летняя выживаемость была примерно одинаковой при иссечении первичной опухоли, отступя 2-4,5 и 8-10 см от макроскопических границ.

Напротив, глубина иссечения меланомы с мышечной фасцией, безусловно, рациональна. Однако, по показателям 5-летней выживаемости не удалось доказать благоприятное прогностическое влияние удаления подлежащей мышечной фасции при хирургическом лечении меланомы.

Группа ВОЗ по изучению меланомы, считает наиболее целесообразным иссечение на расстоянии не менее 2 см от края опухоли (Rapraep F.2011) и только при толщине опухоли менее 0,75 мм возможно более ограниченное ее иссечение. В случае объемистых опухолей, при рецидиве и злокачественных транзиторных метастазах (между опухолью и регионарными метастазами), захватывающие крупные нервы и сосуды, но при отсутствии отдаленных метастазов, допустимы паллиативные ампутиации, как вынужденная мера. При одиночных

метастазах в мозг или легкие показано их оперативное удаление и дополнительные другие лечения (Veronesi U. et al., 2019). На то, что хирургическое удаление эффективно и целесообразно (также при наличии местных рецидивов, метастазов в регионарные лимфоузлы, а также отделенные солитарные) даже частичное иссечение опухолевой массы указывают в своих исследованиях Montani D. et al. (2013), Paolucci R. et al. (2012).

**Криохирургический метод.** В современной онкологии он все глубже внедряется в клиническую практику. Наиболее часто его используют для лечения больных со злокачественными и доброкачественными опухолями. Еще в 1949 г. было высказано мнение, что при воздействии низкой температуры на патологический очаг в нем возникают токсикоподобные вещества, которые способствуют излучению организма. Большинство авторов считают, что при полной деструкции опухоли практически исключается возможность метастазирования злокачественных клеток, и предполагают использовать криохирургический метод в целях антибластики. С другой стороны криогенный метод, отвечает одному из основных требований онкологии - соблюдению антибластики.

Авторы считали, что применение криодействия – мощного физического фактора, создает условия почти мгновенной фиксации потока дееспособности с последующей их диватализацией. Высказывалась точка зрения, что криодействие может максимально ограничить диссеминацию опухолевых клеток, а также вызвать иммунную реакцию организма Chan W.G.(2015) указал, что глубокое быстрое охлаждение меланомы уже до  $-40^{\circ}$  приводит к ее деструкции, а меланоциты гибнут в первую очередь среди других клеточных элементов. А.Ф.Бровкин с соавт. (2017), Lincoff H.A. (2018), Coode et al.(2011) и другие осуществляли только криогенное лечение меланомы первичной локализации: глаза, слизистой оболочки полости рта, кожи. Авторы отметили эффективность криогенного метода при ближайших наблюдениях за больными (до 1,5 лет). о лечении диссеминированных форм меланом криодействием в сочетании с иммунотерапией сообщили В.В.Яворский (2014), И.Т.Кныш с соавт. (2019). В отечественной литературе о

криогенном лечении меланом, локализующихся в области головы и шеи, имеются сообщения В.В.Шентала и А.И.Пичева (2014, 2015, 2008). В.И.Кныш с соавт. (2014) провели криохирургическое лечение у 7 из 26 больных с меланомой прямой кишки и отметили, что меланома имеет высокую чувствительность к криогенному воздействию, и она может применяться как единственный сфинктеросохраняющий метод лечения, в основном с паллиативной целью в запущенных случаях для аблации. Применение ее возможно также как попытка радикального лечения злокачественных опухолей прямой кишки при отказе больных от наложения колостомы, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний. Литературных сведений относительно прогноза данного метода лечения мало и они требуют дальнейшего изучения.

Из наблюдаемых нами 719 больных первичной меланомой кожи в I клинической стадии заболевания 652 произведено хирургическое вмешательство в различном объеме и 67 криохирургический метод лечения. Распределение больных по виду оперативных вмешательств представлено в таблице 17.

Таблица 17

*Виды операций, применившихся для лечения больных меланомой кожи в I клинической стадии заболевания*

Объем хирургического	Количество больных
Иссечение первичной опухоли менее	115 (16,0%)
Иссечение первичной опухоли более	457 (63,6%)
Иссечение первичной опухоли более 2	74 (10,3%)
Резекция, импутация	6 (0,8%)
Криолеструкция первичной опухоли	67 (9,3%)

Следует отметить, что наибольшему количеству больных (63,6%) произведено радикальное оперативное вмешательство с посечением опухоли более 2 см от во крси. Виды произведенных операций в зависимости от локализации первичной опухоли представлены в таблице.

Рассматривал выживаемость больных от объема хирургического вмешательства, мы отметили достоверно высокую 3-х, 5-и 10-летнюю выживаемость у больных, которым была произведено посечение опухоли более 2 см от краев

опухоли соответственно 85,6%, 79,1% и 3,7% по сравнению с 52,0, 37,1% и 28,7% больными, где опухоль была иссечена менее 2 см от ее края ( $p < 0,001$ ). Кривые выживаемости и количество больных с различным объемом хирургических вмешательств представлены на рис, 18 таблице.

Таблица 18

*Виды произведенных операций*

Локализация опухоли	Виды произведенных операций					Всего
	Иссечение менее 2 см	Иссечение более 2 см	Профилактическая лимфоденэктомия	Ампутация резекция	Криодеструкция	
Голово- шея	17(14,8%)	33(7,0%)	4(5,4%)	2(33,3%)	45(67,1%)	101(14,0%)
Туловище	40(34,8%)	180(40,7%)	21(28,4%)	0	11(16,4%)	258(35,9%)
Верхние конечности	13(11,3%)	55(12,0%)	12(16,2%)	0	3(4,5%)	83(11,6%)
Нижние конечности	45(39,3%)	37(50,0%)	37(50,0%)	4(66,7%)	8(12,0%)	277(38,5%)
Всего:	115(16%)	457(63,6%)	74(10,3%)	6(0,8%)	67(9,3%)	719(100%)

Не выявлены достоверные различия в 3-х, 5- и 10-летней выживаемости между больными, которым было произведено только иссечение опухоли более 2 см от ее края соответственно 85,6%, 9,18 и 73,7% по сравнению 78,1%, 72,3% и 69,8% больными, где одновременно выполнялась профилактическая лимфоденэктомия ( $p > 0,05$ ). Больным, которым произведена криодеструкция первичной опухоли 3-х, 5- и 10-летние сроки выживаемость составила 84,4%, 72,0% и 35,6% она была выше по сравнению 52,06, 37,1% и 8,7% с больными, которым опухоль

посечена менее 2 см от ее края, однако достоверна различия между ними выявлены только лишь при изучении 3-х и 5-летней выживаемости ( $p < 0,001$ ). 3-х, 5-летняя диктуемость у больных, которых произведены резекция и ампутация составила 41,6%. Достоверные различия в выживаемости между больными, которых были произведены резекция, ампутация и эквартуляция и операция иссечение опухоли менее 2 см от ее края на все сроки наблюдения не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Не зависимо от сроков наблюдения при иссечении опухоли менее 2 см от ее края умерло 73 (64%), при иссечении более 2 см - 79 (17,2%), при профилактической лимфаденэктомии - 18(24,3%), при резекции, ампутации - 4(66,6%) и при криодострукции - 16 (29,9%) больных.

Вероятность прогноза летальных исходов при иссечении опухоли менее 2 см от ее края и 3-х, 5-и 10-летнему сроку наблюдения на 26 и 24% больше, чем вероятность остаться в живых, а при иссечении опухоли более 2 см, наоборот, преобладает вероятность выжить на 24% и 22%, чем умереть. Больные с профлак

**Объем хирургического вмешательства.** (Объем проведенного хирургического вмешательства оказывает существенное влияние на прогноз заболевания. Rossovsky Z. et al. (2016), Adam Y.Y. Efrony (2013) показали, что не радикальное хирургическое иссечение меланомы кожи отягощает прогноз. В группе с нерадикальным иссечением без последующей операции в течение 3 лет умерло 64%, а в группе, подтвержденных повторной радикальной операцией, только 21%.

Из наблюдаемых нами 719 больных 700(97,4%) произведено радикальное хирургическое иссечение опухоли в 3-5- и 10-летние сроки выживаемость составила  $79,7\% \pm 1,7\%$ ,  $70,9 \pm 2,0\%$  и  $63,6 \pm 2,5\%$ , она было достоверно выше на все сроки наблюдения по сравнению с  $28,1\% \pm 10,6$ ,  $21,8 \pm 9,9\%$  и  $21,8 \pm 9,9\%$  выживаемость при нерадикальном хирургическом вмешательстве ( $P < 0,001$ ). Независимо от сроков наблюдения при радикальных операциях умерло 24,8% и нерадикальных - 78,9 больных. Вероятность прогноза жизни в этих группах представлена в таблице 19.

Таблица 19

Объем хирургического вмешательства	Исход и %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Радикальная	98,7	89,4	99,2	91,5	99	92,4
Нерадикальная	1,3	10,6	0,8	8,5	1	7,6
Количество больных	509		422		289	
Значение $\chi^2$	23,439		16,361		16,136	

Вероятность прежить 3-, 5- и 10-летние сроки радикальной операции на 9, 8 и 7% больше вероятности умереть, тогда как при нерадикальных операциях эти же показатели указывали на преобладание вероятности летальных исходов. Таким образом полученные данные свидетельствуют о том, что при нерадикальных операциях прогноз жизни неблагоприятных.

Следует отметить, что наиболее адекватным методом хирургического лечения при первичной меланоме в I клинической стадии заболевания является широкое иссечение первичной опухоли отступя более 2 см от ее края, а иссечение регионарных лимфатических узлов необходимо при явных их поражениях, так как профилактическая лимфаденэктомия не улучшает отдаленные результаты наблюдения.

**Вид обезболивания.** Среди различных прогностических признаков, влияющих на выживаемость больных меланомой кожи в I клинической стадии заболевания определенный интерес представляет и такой фактор, как вид обезболивания при различных операциях. Из наблюдаемых нами 719 больных, операции под общим наркозом произведены у 562 (78,1%), под местной анестезией у 114 (15,9%) и у 43 (6%) больных проведена криодеструкция первачко опухоли, Всего криодеструкция проведена 67 больных, из этого числа 24 ранее лечившимся по месту жительства больным у под местной анестезией были проведены нерадикальные операции в связи с чем что больным повторно проведена криодеструкция. По методу обезболивания все 24 больных включены в группу пациентов, которые получили местной анестезию, а по виду оперативного вмешательства вошли в группу больных с криодеструкцией опухоли. Выживаемость больных, у которых

иссечение опухоли было под наркозом 3-х, 5- и 10-летние сроки составила 78,2%, 69,5% и 63,8% соответственно, она была выше по сравнению с 73,8%, 64,5% и 52,6% больными, которые оперировались под местной анестезией, однако достоверные различия между ними на все сроки наблюдения не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Независимо от сроков наблюдения среди больных, у которых операция проводилась под наркозом умерло 141 (25%), а под местной анестезией – 40 (35%).

Из таблицы можно заметить, что коэффициент информативности клинического признака, вид обезболивания, на все сроки наблюдения для вероятности прогноза жизни невысок, следовательно вид обезболивания при иссечении первичной опухоли у больных меланомой в I клинической стадии существенного значения и прогнозе заболевания не имеет.

Таблица 20

*Вероятность прогноза болезни в зависимости от вида обезболивания*

Вид обезболивания	Исход в %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	жив	умер	жив	умер	жив	умер
Наркоз	77,2	75,8	80,2	75,9	82,1	75,5
Местная анестезия	22,8	24,2	19,8	24,1	17,9	24,5
Количество больных	381		419		290	
Значение $\chi^2$	0,098		1,116		1,668	

**Место лечения первичной опухоли.** Место лечения первичной опухоли при ретроспективном анализе нам удалось выяснить у 705 больных. Из этого числа 349 больных получили специализированное лечение в ВОНЦ АМН СССР, в том числе 55 – в поликлинике и 294 – в стационаре. В других лечебных учреждениях по поводу первичной опухоли лечились 356 больных, однако выяснить точное соотношение количества лечившихся в специализированных и внеонкологических учреждениях у этих больных при ретроспективном анализе выяснить нам не удалось.

Можно ответить, что наибольшему количеству (82,3%) больных, которые лечились в других лечебных учреждениях,

была произведена операция иссечение опухоли менее 2 см от ее края.

Таблица 21

Место лечения	Виды произведенных операций					Всего
	Иссечение менее 2 см	Иссечение более 2 см	Профилактическая лимфоденэктомия	Ампутация резекция	Криодеструкция	
ВОИЦ – поликлиника	2(1,7%)	11(2,4%)	0	0	42(68,8%)	55(7,8%)
ВОИЦ – стационар	18(16,0%)	219(48,5%)	41(56,2%)	2(33,3%)	14(32,0%)	294(41,7%)
Другие учреждения	93(82,3%)	222(49,1%)	32(43,8%)	4(66,7%)	5(8,2%)	356(50,5%)
Всего:	113(16%)	452(64,1%)	73(10,4%)	6(0,8%)	61(8,7%)	705(100%)

У больных, которые лечилась в поликлинике к 3-х, 5- и 10-летнему сроку наблюдения, выживаемость составила  $86,5 \pm 5,1\%$ ,  $78,1 \pm 6,5\%$  и  $67,7 \pm 11,2\%$  соответственно, в стационаре –  $89,2 \pm 2,2\%$ ,  $84,8 \pm 5,6\%$  и  $81,4 \pm 2,9\%$  соответственно. Достоверные различия в выживаемости между двумя этими группами больных нами не выявлены ( $p > 0,05$ ).

**Общая выживаемость больных меланомой кожи.** Из 79 больных меланомой кожи в I клинической стадии заболевания после хирургического лечения остались в живых 529 (73,4%) больных, в том числе 169 (67,6%) мужчин и 360 (76,8%) женщин. Сроки жизни от начала лечения составили от 1 до 420 в среднем  $57,8 \pm 1,9$  мес. Умерло 190 (26,43) больных, из них 81 (32,4%) мужчин и 109 23,2% женщин. Наибольшая летальность приходилась на первые 5 лет после операции. В эти сроки погибло 170 (89,5%) больных.

Из 190 умерших больных у 181 (95,3%) причиной смерти явилось прогрессирование заболевания и 9 (4,7%) больных умерли по другой причине. Состояние больных в момент подведения итогов XII 2014 г. по Карновскоглу было следующим:

1) нормальное состояние, нет признаков болезни 522 (72,6%) больных;

2) способен сохранять полную активность, имеются некоторые минимальные признаки заболевания - 2 (0,28%) больных;

3) нормальная активность с усилением, имеются некоторые признаки заболевания - 2 (0,28%) больных;

4) полностью себя не обслуживает, требует спец. Помощи и ухода - 1 (0,14%) больной;

5) полностью себя не обслуживает, нуждается в госпитализации - 1 (0,14%) больной;

6) предсмертное состояние и быстрое прогрессирование процесса - 1 (0,14%) больной;

7) умерло 190 (26,4%) больных.

Таким образом, проведенный нами однофакторный статистический анализ показал, что наиболее информативными клиническими признаками влияющими на прогноз жизни больных меланомой кожи в I клинической стадии являются: пол больных, локализация первичной опухоли, фон на котором возникла меланома, кровоточивость из опухоли, внешний вид опухоли, а так же объем и вид хирургического вмешательства. Менее существенно влияют на прогноз возраст больных, темпы роста опухоли, цвет опухоли, группа крови и резус принадлежность, не имеют значение в прогнозе жизни. Длительность анамнеза, травма опухоли, менструальная функция яичников, менопауза и его сроки, а так же вид обезболивания при осечке ние первичной опухоли.

### Однофакторный анализ прогноза метастазов

Наиболее важным прогностическим признаком от которого зависит течение заболевания, является наличие или отсутствие регионарных или отдаленных метастазов. При появлении у больных регионарных и отдаленных метастазов прогностическая ценность всех других клинических признаков становится невелика и практически не имеет никакого значения при поражении внутренних органов (Mastrangela M.Y. et al., 2019).

Eas Wood Y. et al., 2014, ответили, что более 50% метастазов меланомы приходится на первые два года и 90% от 2 до 5 лет после хирургического лечения первичного очага.

Причем регионарные метастазы как правило возникают раньше, а отдаление несколько позже (С.С.Журовски, 2019; Peter H.H. et al., 2019; Huhn W. et al., 2019; Kulakowski A. et al., 2014). Так Weneleo et al., 2015 указывают на то, что наличие метастазов в лимфоузлах предсказывают более худший прогноз, чем уровень инвазии по Кларку. Так при отсутствии метастазов в лимфоузлах и у уровню инвазии 5 лет прожили 82% больных, в то время как при том же уровне с метастазами - только 27%. Наличие метастазов в лимфоузлах независимо от вида оперативного вмешательства значительно влияет на прогноз.

**Регионарные метастазы.** Из наблюдаемых нами 719 больных, регионарные метастазы после лечения появились у 150. Метастазы возникли в сроки от 1 до 80 месяцев, в среднем  $20,0 \pm 2,9$  месяцев.

Можно отметить, что регионарные метастазы в основном появлялись в первые три года и составили 88%. У 569 больных, у которых метастазов в регионарных лимфатических коллекторах не было, выживаемость в 3-х, 5- и 10-летние наблюдения составили  $91,1 \pm 1,4\%$ ,  $8,1 \pm 2,0\%$  и  $77,4 \pm 2,5\%$ , она была достоверно выше по сравнению с выживаемостью 150 больных метастазами -  $38,0 \pm 4,1\%$ ,  $27,7 \pm 3,8\%$  и  $20,2 \pm 3,7\%$  соответственно ( $P < 0,001$ ).

Интересен факт, что прогноз при меланоме зависит не только от появления или отсутствия метастазов, но и во многом от длительности безметастатического периода. Катаcausis C.P. et al. 2013, указывают на то, что если время между иссечением первичного очага и развитием первого лимфогенного метастаза составляет менее 1 года, то средняя выживаемость равна 15,8 месяцев и 5-лет - 16%, при более длительном бессимптомном интервале эти показатели соответствуют 23,7 месяцев и 30%.

Определенное значение в прогнозе жизни при меланоме кожи имеют характер и локализация регионарных метастазов. Так из 5150 больных у которых мы выявили регионарные метастазы меланомы у 21 они располагались внутрикожно и подкожно, у 18 - внутрикожные и подкожные метастазы сочетались с поражением регионарных лимфатических узлов, а у 3 больных были поражены только регионарные лимфатические узлы. 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость при внутрикожных и

подкожных метастазах составила  $52.2 \pm 11.6\%$ ,  $52.2 \pm 11.6\%$ , и  $34.8 \pm 12.7\%$ , при поражении только регионарных лимфатических узлов –  $37.8 \pm 4.7\%$ ,  $26.2 \pm 4.4\%$  и  $18.8 \pm 4.3\%$ , а при одновременном наличии внутрикожных, подкожных и регионарных метастазов –  $29.7 \pm 10.0\%$ ,  $19.8 \pm 8.8\%$  и  $14.8 \pm 7.8\%$  соответственно. относительно высокая выживаемость наблюдалась при внутрикожных и подкожных метастазах и низкая – при сочетании их с поражением регионарных лимфатических узлов. Однако, достоверные различия в выживаемости между этими группами больных выявлены только лишь для 5 – летних сроков наблюдения. ( $P < 0.05$ ) Так же достоверно высокая 5- летняя выживаемость выявлена у больных с метастазами в лимфатические узлы по сравнению с больными, у которых метастазы были в коже, подкожной клетчатке и регионарных лимфатических узлах, ( $P < 0.05$ ). В определении прогноза больным с меланомой кожи определенное значение имеет число пораженных лимфоузлов. Так Cascinelli N. et al. (2014) отметили, что с увеличением числа пораженных лимфоузлов прогноз существенно ухудшается. При поражении 1 лимфоузла показатель 10-летней выживаемости составил 43.4%, а при поражении более 3 лимфоузлов - 26. При локализации метастазов только в части лимфоузла 10-летняя выживаемость составила 64.5%, а при выходе за пределы лимфоузла - 20%. 5-летний срок выживания у больных с метастазами в 1 лимфоузел составил 58%, 2 - 27% и 4 – 10%. Olsen P.M. et al. (2011), также указывает на то, что 5-летняя выживаемость при метастатическом поражении не более двух лимфатических узлов более благоприятная и составляет 53-56%, а при поражении трех и более лимфоузлов достигает только лишь 15%. На то, что прогноз заболевания при меланоме ухудшается с увеличением числа пораженных лимфоузлов указывают и другие исследователи. В наших исследованиях из 150 больных с метастазами меланомы в регионарные лимфатические узлы у 50 было поражено до 2 и у 100 более 2 лимфатических узлов. 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость у больных с поражением не более 2 лимфатических узлов составила  $60.5 \pm 6.7\%$ ,  $54.2 \pm 7.0\%$  и  $44.6 \pm 7.7\%$ . Она была достоверно во для всех сроков наблюдения по сравнению с выживаемостью больных, у которых было

поражено метастазами более 2 лимфатических узлов –  $28.3 \pm 4.6\%$ ,  $16.9 \pm 3.9\%$  и  $10.1 \pm 3.3\%$  соответственно ( $P < 0,001$ ). См. рис. 31 Мы также изучили прогностическую значимость местной диссеминации, т.е. транзиторных внутри кожных и подкожных метастазов, которые возникли в непосредственной близости от места локализации первичной опухоли и зашли не более одной анатомической части тела. Местная диссеминация наблюдалась у 72 из 719 больных. Она возникала в сроки от 1 до 180 месяцев, в среднем  $29.8 \pm 4.5$  мес.

Показатели выживаемости у больных местной диссеминацией по существу были близки к данным больных с отдаленными метастазами и не имели достоверных различий. Как было изложено выше 3-х летняя выживаемость у больных местной диссеминацией составила  $33.7 \pm 5.6\%$ , а при отдаленных метастазах –  $28.4 \pm 4.4\%$ , 5-лет-няя –  $16.0 \pm 4.4\%$  и  $13.5 \pm 3.4\%$  и 10-летняя –  $9.0 \pm 3.6\%$  и  $5.7 \pm 2.4\%$  соответственно ( $P > 0.05$ ). Учитывая вышеизложенное можно прийти к заключению, что местная диссеминация должна расцениваться как разновидность гематогенного метастазирования. Отдаленные метастазы. В наших наблюдениях отдаленные метастазы после хирургического лечения диагностированы у 102 (14.2%) из 719 больных, в том числе у 59 (12.6%) женщин и у 43 (17.2%) мужчин. Сроки возникновения метастазов варьировали от 2 до 180 месяцев, в среднем  $30.3 \pm 3.5$  мес.

Гематогенное метастазирование при меланоме характеризуется чрезвычайным разнообразием локализаций метастазов и времени их появления. Описаны метастазы меланолы в гайморовы пазухи, носовую полость, миндалины, желудок, луковицу 12-перстной кишки, тонкую кишку, общий желчный проток, желчный пузырь, шейку и тело матки, в мочевой пузырь и т.д. Но все же основными органами, которые поражаются при гематогенном метастазировании являются легкие, сердце, печень, головной мозг и кости. Сроки жизни с момента установления гематогенных метастазов колеблются от 1 до 4 месяцев и очень редко превышают один год. (М.М.Нивинская, с соавт., 2011; С.И.Сергеев с соавт., 2014). В среднем продолжительность жизни женщин после появления отдаленных метастазов была больше, чем у мужчин (Rampen F,

et al., 2010). Feun L.G. et al., 2012, изучая 102 больных с меланомой IA стадии отметили, что средний период времени от диагностики меланомы до развития отдаленных метастазов составил 33 месяца, средняя продолжительность жизни после выявления метастазов у всех больных составила 15 месяцев, причем она не зависела от локализации отдаленного метастаза (головной мозг - 15 мес., легкие - 16 мес., органы брюшной полости - 18 мес.). По мнению Patzold U. et al., 2014, метастатическое поражение мозговых оболочек в основном развивалось в течение 1-2 лет после удаления первичной меланомы. Madajewicz et al., 2014, отметили, что средняя продолжительность жизни у нелеченных больных с метастазами в головной мозг составила 3 недели, 6 недель при лечении только кортикостероидами, 9 недель при лучевой терапии и 26 недель после успешного хирургического иссечения солитарного метастаза. В литературе также описаны случаи появления отдаленных метастазов спустя восемь и шестнадцать лет после иссечения первичной меланомы кожа предплечья и туловища (Naroli Y. et al., 2011; Chin Y. et al., 2012). Наиболее излюбленными локализациями отдаленных метастазов по нашим данным являлись легкие - 24, головной мозг - 12, печень - 8 и кости - 4 больных. В остальных наблюдениях отмечалось различное сочетание отдаленных метастазов.

Таблица № 22

*Выживаемость больных при меланоме кожи с различными локализациями отдаленных метастазов*

Локализация метастазов	Число больных	Выживаемость в %		Медиана в месяцах
		3 года	5 лет	
Легкие	24	33.3 ± 9.6	16.2 ± 7.6	24.0 ± 10.4
Головной мозг	12	16.6 ± 10.7	8.3 ± 7.9	20.0 ± 3.8
Печень	8	25.0 ± 15.3	25.0 ± 15.3	21.6 ± 3.4
Кости	4	50.0 ± 25.0	50.0 ± 25.0	120.0 ± 16.9

Можно заметить, что самая низкая выживаемость наблюдалась у больных с метастазами в головной мозг и высокая при локализации метастазов в кости. Выявлена достоверно высокая выживаемость по медиане у больных с метастазами в кости по сравнению с выживаемостью больных с

метастазами в головной мозг, легкие и печень (P 0.001). Многие исследователи отмечают, что в различные сроки наблюдения после иссечения первичной опухоли отдаленные метастазы у мужчин встречаются в два раза чаще, чем у женщин (Briel H.A. et al., 2019; Milton G. et al., 2010; East Wood Y, et al., 2014; Madajewicz S. et al. 2014). Так из исследуемых нами 250 мужчин отдаленные метастазы диагностированы у 43 (17.3%), а из 469 женщин у 59 (12.6%). При этом в 3-х, 5- и 10-летние сроки метастазы зарегистрированы в  $17.7 \pm 2.7\%$ ,  $20.1 \pm 2.9\%$  и  $23.7 \pm 3.5\%$  у мужчин и в  $11.9 \pm 1.7\%$ ,  $14.4 \pm 1.9\%$  и  $16.6 \pm 2.1\%$  соответственно у женщин. Частота возникновения метастазов у мужчин выше, однако эти различия недостоверны (P>0.05). Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от пола представлено в таблице № 22.

Таблица № 22

*Вероятность прогноза возникновения метастазов у больных меланомой кожи в зависимости от пола*

Пол больных	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Мужчины	32.2	47.5	32.3	44.2	32.4	43.3
Женщины	67.8	52.5	67.7	55.8	67.6	56.7
Количество больных	542		458		346	
Значение $\chi_1^2$	5.661		4.008		3.473	

Так как отдаленные метастазы чаще всего (88.2%) возникали в первые 5 лет после иссечения первичной опухоли вероятность прогноза их возникновения мы изучили в сроки наблюдения 2, 3 и 5 лет. Вероятность прогноза появления метастазов у мужчин к 2-х и 3-х летнему сроку наблюдения на 15 и 12% превышает вероятность их отсутствия, а у женщин наоборот. К 5-летнему сроку наблюдения прогностическое значение данного признака утрачивается ( $\chi_1^2 = 3.473$ ). Таким образом, вероятность появления отдаленных метастазов к 2-х и 3-х летнему сроку наблюдения у достоверно выше чем у женщин.

**Возраст.** Л.В.Демидов (2012), на основании однофакторного анализа показал, что вероятность появления

метастазов у больных до 40 лет примерно такая же как и вероятность их отсутствия, у больных в возрасте 41-60 лет она на 20-30% меньше, а у больных старше 61 года на 22-27% больше. Следует отметить, что метастазы возникали чаще в возрасте 20-29 лет и относительно реже - в 50-59 лет. При дальнейшем изучении частоты возникновения метастазов в разных возрастных группах мы разделили исследуемых больных на две группы в возрасте от 16 до 39 лет и от 40 до 69 лет.

Таблица № 23

*Вероятность прогноза возникновения метастазов у больных меланомой кожи в зависимости от возраста*

Возраст	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
16 – 19 лет	33.3	37.7	33.6	36.4	32.4	40.0
40 – 69 лет	66.7	62.3	66.4	63.6	67.6	60.0
Количество больных	542		458		346	
Значение $\chi^2$	0.477		0.218		1.695	

Несмотря на то, что вероятность прогноза возникновения метастазов у больных в возрасте 16-39 лет к 2-х, 3-х и 5-летнему сроку на 4, 3 и 8% больше вероятности их отсутствия, а в возрасте 40-69 лет наоборот меньше, коэффициент информативности этого признака не имеет существенного значения в прогнозе возникновения метастазов. Следовательно частота метастазирования во всех возрастных группах примерно одинакова. Результаты наших исследований несколько противоречат данным, полученным Л.В.Демидовым, что, вероятно, связано с тем, что в изучаемую нами группу больных не были включены пациенты в возрасте старше 70 лет и больные с локализацией первичной опухоли на акральных участках тела.

**Локализация опухоли.** С увеличением сроков наблюдения вероятность появления метастазов при локализации первичной опухоли на туловище и верхних конечностях увеличивается, а на нижних конечностях - наоборот, уменьшается. Особенно сильно эти различия выражены к 10-му году наблюдения (Л.В.Демидов, 2012). По нашим данным у больных, получивших хирургическое лечение развитие метастазов зафиксировано при

локализации опухоли в области головы и шеи в 17% случаев, туловища - в 18.6%, верхних конечностей - в 14.4% и нижних конечностей - в 9% случаев.

Частота метастазирования при локализации опухоли на туловище к 3-х, 5- и 10-летнему сроку наблюдения составила  $19.2 \pm 2.8\%$ ,  $20.9 \pm 3.0\%$  и  $28.4 \pm 4.2\%$ , она была достоверно выше во всех сроках наблюдения по сравнению с частотой возникновения метастазов при локализации первичной опухоли на нижних конечностях –  $9.4 \pm 2.0\%$ ,  $9.4 \pm 2.0\%$ , и  $10.7 \pm 2.1\%$  соответственно, ( $P < 0.01$ ). Также выявлена достоверно высокая частота метастазирования к 5- и 10-летнему сроку при локализациях опухоли в области головы и шеи.  $24.5 \pm 5.6\%$  и  $27.2 \pm 6.0\%$  по сравнению с таковой при локализации опухоли на нижних конечностях ( $P < 0.01$ ). Достоверные различия в частоте метастазирования при локализации опухоли в челюстнолицевой области, туловища и верхних конечностей не выявлены ( $P > 0.05$ ). Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от локализации опухоли представлена в таблице. № 42

Таблица № 24

*Вероятность прогноза возникновения метастазов при меланоме кожи в зависимости от локализации первичной опухоли*

Локализация	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Голова, шея	14.1	9.8	13.1	13.0	12.1	17.8
Верхние конечности	11.4	9.8	11.5	9.1	11.3	11.1
Нижние конечности	42.6	29.6	45.7	28.6	50.0	25.5
Туловище	31.8	50.8	29.7	49.3	26.6	45.6
Количество больных	542		458		346	
Значение $\chi^2$	8.880		12.258		18.320	

Как видно из таблицы, при локализации опухоли на туловище на все сроки наблюдения вероятность появления метастазов увеличивается на 19%, а при локализации на нижних конечностях с увеличением сроков наблюдения вероятность появления метастазов уменьшается на 13, 17 и 25%. Больные с локализацией опухоли в области головы и шеи, верхних конечностей на все сроки наблюдения имеют почти одинаковые

шансы вероятности появления или отсутствия метастазов. Таким образом, проведенные исследования показали, что из всех локализаций первичной опухоли наиболее часто метастазируют меланомы, расположенные на туловище.

**Повреждение опухоли.** В рассмотренной литературе мы не нашли данных по поводу данного вопроса. Как было изложено выше повреждение опухоли не влияло на прогноз жизни больных. При изучении же влияния этого фактора на прогноз возникновения метастазов выявлено следующее: у больных, у которых в анамнезе была травма опухоли метастазы появились в 18.4% случаев, а там, где ее не было метастазы наблюдались в два раза реже - в 9.3% случаев. У больных, у которых наблюдалась травма опухоли частота метастазирования к 3-х, 5- и 10-летнему сроку составила  $17.9 \pm 2.2\%$ ,  $20.9 \pm 2.4\%$  и  $24.2 \pm 2.7\%$ . Она была достоверно выше для всех сроков наблюдения по сравнению с больными, у которых травмы опухоли не было -  $9.8 \pm 1.9\%$ ,  $12.0 \pm 2.2\%$  и  $14.0 \pm 2.6\%$  соответственно ( $P < 0.01$ ).

Таблица №25

*Вероятность прогноза возникновения метастазов при меланоме кожи в зависимости от травмы опухоли*

Травма опухоли	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Травма была	56.2	70.0	55.9	71.1	60.2	69.7
Травмы не было	43.8	30.0	44.1	28.9	39.8	30.3
Количество больных	530		450		303	
Значение $\chi^2$	6.741		7.956		5.398	

Вероятность появления метастазов у больных, у которых была травма опухоли в 2-х, 3-х и 5-летние сроки на 14, 15 и 9% выше вероятности их отсутствия, в отличие от больных, у которых травмы не было. У них превалирует вероятность отсутствия, чем вероятность появления метастазов.

**Темпы роста опухоли.** В рассмотренной нами литературе мы не нашли работы, посвященные частоте метастазирования в зависимости от темпов роста опухоли.

В наших наблюдениях при увеличении опухоли до 3-х месяцев метастазы появились у 17.4%, от 3 до 12 мес. - у 15.7%, от 12 и более мес, - у 8.2% больных. При увеличении опухоли до 3-х месяцев 3-х, 5- и 10-летние сроки метастазы появились у  $16.2 \pm 2.6\%$ ,  $19.4 \pm 2.9\%$  и  $24.4 \pm 3.7\%$ , от 3 до 12 месяцев в  $16.7 \pm 2.6\%$ ,  $18.3 \pm 2.8\%$  и  $21.0 \pm 3.1\%$ . Достоверных различий в частоте метастазирования между этими группами больных не выявлено ( $P > 0.05$ ). Однако частота метастазирования при росте опухоли до 3-х месяцев была достоверно выше на все сроки наблюдения по сравнению с больными, у которых рост опухоли наблюдался медленно (12 и более месяцев), соответственно  $6.7 \pm 1.9\%$ ,  $9.7 \pm 2.5\%$  и  $9.7 \pm 2.5\%$  ( $P < 0.001$ ). Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от темпа роста опухоли представлена в таблице № 44

Таблица № 26

*Вероятность прогноза возникновения метастазов у больных меланомой кожи в зависимости от темпа роста опухоли*

Темпы роста опухоли	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Рост опухоли в течение 3 мес.	33.3	42.2	36.2	40.2	31.2	41.1
Рост опухоли в течение 3-12мес.	37.3	37.7	34.4	44.2	37.9	41.1
Рост опухоли в течение 12 и более месяцев	29.4	19.7	29.4	15.6	30.9	17.8
Число больных	541		458		346	
Значение $\chi^2$	3.287		6.630		7.411	

Вероятность появления метастазов у больных при росте опухоли в течение 3 месяцев к 2-х, 3-х и 5-летнему сроку на 9.4 и 10% больше, а при росте опухоли в течении 12 и более месяцев наоборот, преобладает вероятность отсутствия метастазов на 10, 14 и 13%. Следовательно, при быстром росте опухоли метастазы встречаются чаще. Повреждение опухоли. В рассмотренной литературе мы не нашли данных по поводу данного вопроса. Как было изложено выше повреждение опухоли не влияло на прогноз жизни больных. При изучении этого фактора на прогноз воз. Фон, на котором возникла меланома. В литературе мы не нашли данных, посвященных этому вопросу. При изучении этого клинического признака

выявлено, что у больных, у которых меланома возникла на интактной коже метастазы выявлены в 7.5% случаев, а на фоне невуса - в 18.1%. При возникновении меланомы на интактной коже частота метастазирования в 3-х, 5- и 10-летние сроки составила  $6.9 \pm 1.7\%$ ,  $8.4 \pm 2.0\%$  и  $9.5 \pm 2.2\%$ . Она была достоверно ниже для всех сроков наблюдения по сравнению с больными у которых метастазы возникли на фоне невуса  $17.8 \pm 2.0\%$ ,  $20.9 \pm 2.2\%$  и  $24.5 \pm 2.5\%$  соответственно ( $P < 0/001$ ). Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от фона меланомы представлена в таблице № 27.

Таблица № 27

*Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от фона, на котором возникла меланома*

Фон, на котором возникла меланома	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Интактная кожа	37.6	21.3	38.6	19.5	39.1	18.9
Невус	62.4	78.7	61.4	80.5	60.9	81.1
Число больных	542		458		346	
Значение $\chi^2$	6.272		10.224		12.109	

По мере нарастания сроков наблюдения вероятность появления метастазов у больных, у которых меланома возникла на фоне невуса нарастает на 16, 19 и 20%, а на фоне интактной кожи наоборот, встречается реже. Таким образом, проведенный статистический анализ показал, что наиболее часто метастазируют опухоли, возникающие на фоне невуса.

**Кровотечение из опухоли.** Влияние кровотечения опухоли на частоту и сроки появления метастазов в литературе не освещено. При отсутствии кровоточивости опухоли в анамнезе метастазы зафиксированы у 3.6%, а при наличии ее - у 19.1% больных. При отсутствии кровоточивости первичной опухоли метастазы к 3-х, 5-и 10-летнему сроку появились в  $2.3 \pm 1.1\%$ ,  $3.4 \pm 1.6\%$  и  $4.7 \pm 2.0\%$  больных случаев.

**Внешний вид опухоли.** Работ, посвященных данной проблеме в доступной литературе мы не нашли, анализируя полученный нами материал, мы установили, что при плоских опухолях метастазы отмечены у 10.3%, При опухолях на ножке -

у 20.8% и узловых опухолях - у 22.4% больных. К 3-х, 5- и 10-летним срокам наблюдения при плоских опухолях частота возникновения метастазов составила  $10.8 \pm 1.6\%$ ,  $12.6 \pm 1.8\%$  и  $13.8 \pm 2.0\%$ , при опухолях на ножке -  $15.4 \pm 5.9\%$ ,  $19.3 \pm 6.7\%$  и  $28.5 \pm 80.5\%$ , при узловых опухолях -  $20.8 \pm 3.1\%$ ,  $24.3 \pm 3.4\%$  и  $28.2 \pm 3.9\%$ , соответственно. Выявлена достоверно высокая частота метастазирования у больных с узловыми опухолями по сравнению с плоскими опухолями ( $P < 0.001$ ). В частоте метастазирования опухолей на ножке по сравнению с таковой при плоских и узловых опухолях достоверных различий не выявлено ( $P > 0.05$ ).

Вероятность отсутствия метастазов у больных с плоскими опухолями к 2-х, 3- и 5-летнему сроку наблюдения на 24, 19 и 16% больше вероятности их появления, в то время как при узловых опухолях такие же показатели указывают на преобладание вероятности появления метастазов. Опухоли на ножке занимают промежуточное положение и имеют для всех сроков наблюдения почти одинаковые шансы появления или отсутствия метастазов. Таким образом, наиболее неблагоприятными в плане появления метастазов по нашим данным являются опухоли, имеющие узловую форму.

**Поверхность Опухоли.** Изучая частоту и сроки появления метастазов в зависимости от поверхности первичной опухоли Л.В.Демидов (2012) показал высокую информативность этого клинического признака. Автор указывает на то, что при изъязвленной меланоме метастазы в сроках до 3-х лет появились у 40%, а при неизъязвленных меланомах только у 12.8% больных. В целом метастазы независимо от сроков их появления отмечались у 50% больных с изъязвленными и у 30.7% больных с неизъязвленными опухолями. Проведенные нами исследования также подтверждают высокую информативность этого клинического признака для прогноза метастазирования. Так, независимо от сроков наблюдения при изъязвленной поверхности первичной опухоли метастазы появились у  $24.0 \pm 2.7\%$  больных. Она была достоверно выше по сравнению с частотой возникновения метастазов при опухолях с гладкой и шероховатой поверхностью -  $8.5 \pm 3.6\%$  и  $9.3 \pm 1.4\%$  соответственно ( $p < 0.001$ ).

Мажно отметить, что частота и сроки появления метастазов у больных с гладкой и шероховатой поверхностью опухоли почти не отличись друг от друга и были достоверно ниже для всех сроков наблюдения по сравнению с таковыми у больных, у которых поверхность опухоли была изъязвлена. (См. таблицу в приложения) ( $P < 0.001$ ).

Вероятность прогноза возникновения метастазов при изъязвленной поверхности первичной опухоли к 3-х, 5- и 10-летнему сроку на 42, 36 и 30% больше вероятности их отсутствия, а при неизъязвленной поверхности — наоборот эти же показатели указывают на преобладание вероятности отсутствия метастазов. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на прогноз метастазирования при изъязвленной поверхности первичной опухоли.

Горизонтальные размеры опухоли. Изучая частоту и сроки появления метастазов в зависимости от горизонтальных размеров опухоли Л.В. Демидов (2012) не выявил достоверные различия между больными размерами опухоли у которых были менее или более 2 см в диаметре. Исходя из этого авторы пришли к выводам, что этот клинический признак не имеет существенного значения в прогнозе метастазов. Однако, полученные нами данные показывают, что по мере нарастания размеров опухоли частота и сроки появления метастазов увеличиваются. Независимо от сроков наблюдения при размерах опухоли до 1 см метастазы появились у 7% больных, от 1 до 2 см — у 15%, 2 см и более — у 21%. Достоверно высокая частота метастазирования выявлена при опухолях размерами от 1 до 2 см и от 2 см и более по сравнению с частотой метастазирования у больных, у которых размеры опухоли не превышали 1 см ( $P < 0.001$ ). Так при опухолях размерами от 1 до 2 см 3-х, 5- и 10-летние сроки метастазы появились у  $14.3 \pm 1.9\%$ ,  $16.7 \pm 2.2\%$  и  $20.0 \pm 2.5\%$ , а при размерах более 2 см соответственно у  $25.5 \pm 3.9$ ,  $24.6 \pm 4.3$  и  $29.3 \pm 5.3\%$  больных, что выше соответствующих процентов метастазирования при опухолях менее 1 см —  $7.0 \pm 2.8$ ,  $9.5 \pm 2.7\%$  и  $9.5 \pm 2.7\%$ . см. рис. 40

Таким образом, можно отметить, что по мере нарастания размеров опухоли частота и сроки появления метастазов при

меланоме кожи увеличиваются. Однако достоверные различия между ними выявлены лишь при сравнении опухолей размерами до 1 см с опухолями размером от 1 до 2 см и от 2 до см ( $P < 0.01$ ).

Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от горизонтальных размеров опухоли представлена в таблице № 28

Таблица № 28

*Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от горизонтальных размеров первичной опухоли*

Горизонтальные размеры опухоли	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
До 1 см	26.8	4.9	27.5	7.8	26.2	12.2
От 1 до 2 см	57.0	54.1	56.2	58.4	59.0	56.7
2 см и более	16.2	41.0	16.3	33.8	14.8	31.1
Число больных	542		458		346	
Значение $\chi^2$	28.733		21.000		15.063	

Вероятность отсутствия метастазов у больных с размерами опухоли до 1 см к 2-х, 3- и 5-летнему сроку на 22, 20 и 14% больше вероятности их появления, тогда как при опухолях размерами 2 см и более наоборот, преобладает вероятность появления метастазов на 25, 17 и 16%. Больные с размерами опухоли от 1 до 2 см занимают промежуточное положение и вероятность появления метастазов у них такая же как и вероятность их отсутствия. Полученные данные указывают на то, что прогноз при опухолях размерами до 1 см более благоприятный, чем при опухолях размерами 2 см и более.

**Вертикальные размеры опухоли.** Л.В.Демидов (2012), изучая влияние этого клинического признака на частоту и сроки появления метастазов отметил, что при высоте опухоли до 0.5 см метастазы не зависимо от сроков их появления зарегистрированы у 27.9%, а при высоте больше 0.5 см - в 83.3% случаев.

Рассматривая частоту метастазирования в зависимости от вертикальных размеров опухоли, мы также отметили высокую информативность этого клинического признака. Так из 595 больных, у которых высота опухоли была менее 0.5 см над

уровнем кожи, метастазы во всех сроках наблюдения появились у 66 (11.1%) больных, а из 123 пациентов, у которых высота опухоли была более 0.5 см – у 36 (29.3%)

Частота метастазирования для всех сроков наблюдения у больных с опухолями, выступающими над уровнем кожи более чем на 0.5 см –  $76.5 \pm 14.5$  – была статистически достоверно выше чем у больных, у которых высота опухоли была менее 0.5 см –  $89.0 \pm 1.4$ ,  $86.6 \pm 1.6$  и  $85.3 \pm 1.8\%$  ( $P < 0.001$ ).

Метастазирование в 3-х, 5- и 10 – летние сроки при опухолях высота которых превышала 0.5 см было достоверно выше, чем у больных, у которых она была менее 0.5 см ( $P < 0.001$ ).

Вероятность прогноза отсутствия метастазов при опухолях, возвышающихся над уровнем кожи менее чем на 0.5 см на 28, 22 и 22% больше вероятности появления их, а при высоте опухоли более 0.5 см наоборот преобладает вероятность появления метастазов.

Полученные результаты указывают на то, что опухоли, которые возвышаются над уровнем кожи более чем на 0.5 см отягчают прогноз, вследствие увеличения частоты метастазирования.

**Менструальная функция яичников.** Изучая этот клинический признак, Л.В.Демидов (2012) пришел к выводу, что больные с менопаузой имеют вероятность увеличения метастазирования к 3-х, 5-летнему сроку на 20-25%. У пациенток с сохраненной менструальной функцией метастазы в первые 3 года после проведенного лечения появились у 17.3%, а в менопаузе - у 36.3%. В целом метастазы независимо от сроков их появления до наступления менопаузы зафиксированы у 28.8% больных, а после нее - у 50% ( $P < 0.05$ )

**Менопауза.** В литературе имеются отдельные указания об эстрогенной зависимости меланомы (Sadaff L.et al. 2013), что и послужило поводом к изучению изменений в характере заболевания под воздействием наступившей менопаузы.

Из 469 женщин которые наблюдались нами менопауза была у 156 (33.2%). Из этого числа с менопаузой до 3-х лет было 47 (30.1%), до 5- лет – 27(17.3%), до 10 лет – 38 (24.4) и более 10 лет – 44 (28.2%) пациенток. К 3-х, 5- и 10- летнему сроку наблюдения метастазы у больных с менопаузой возникли в 12.8

$\pm 6.1\%$  случаев, с менопаузой до 5 лет - у  $7.8 \pm 5.3\%$  и  $15.8 \pm 9.0\%$ , с менопаузой до 10 лет - у  $8.4 \pm 4.6\%$  и с менопаузой более 10 лет -  $16.1 \pm 6.0\%$ . Достоверных различий в частоте метастазирования к 3-х, 5-и 10-летнему сроку наблюдения у больных с различными сроками менопаузы нами не выявлено ( $P > 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения у пациенток с менопаузой до 3-х лет метастазы появились у 5 из 47 ( $10.6 \pm 4.5\%$ ), с менопаузой до 5 лет у 3 из 27 ( $11.1 \pm 6.1\%$ ), с менопаузой до 10 лет - у 4 из 38 ( $10.5 \pm 4.9\%$ ) и с менопаузой более 10 лет у 6 из 44 ( $13.6 \pm 5.2\%$ ) больных. Достоверных различий в частоте метастазирования в зависимости от различных сроков менопаузы нами также не выявлены. ( $P > 0.05$ ). Таким образом сроки менопаузы не влияют на частоту появления метастазов.

**Предыдущая беременность.** При ретроспективном анализе анамнеза больных мы установили, что до возникновения меланомы беременности были у 290 (83%) из 348 больных и у 58 (16.7%) их не было. У больных, где ранее были беременности метастазы к 3-х, 5-и 10-летнему сроку составили.  $11.9 \pm 2.2$ ,  $13.3 \pm 2.4\%$  и  $16.0 \pm 2.7$ , а там, где беременностей не было соответственно  $10.3 \pm 4.3\%$ ,  $13.4 \pm 5.2\%$  и  $13.4 \pm 5.2\%$ . Различия статистически недостоверны ( $P > 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения у больных, у которых ранее были беременности метастазы появились у 34 из 290 ( $11.7 \pm 1.8\%$ ), а у которых беременностей не было - у 6 из 58 ( $10.3 \pm 4.0\%$ ) больных ( $P > 0.05$ ). Следовательно, данный признак не имеет существенного значения в прогнозе появления метастазов.

**Группа крови.** Данный вопрос в литературе не освещен.

Метастазы к 3-х, 5- и 10-летним срокам наблюдения у больных с I(0) группой крови возникли в  $14.5 \pm 4.1\%$ ,  $16.4 \pm 4.4\%$  и  $18.6 \pm 4.8\%$ , с II(A) группой -  $9.8 \pm 3.0\%$ ,  $14.0 \pm 3.7\%$  и  $15.6 \pm 3.9\%$ , с III (B) группой -  $17.9 \pm 5.2\%$ ,  $20.7 \pm 5.7\%$  и  $20.7 \pm 5.7\%$ , с IV (AB) группой - в  $17.9$  в  $5.0 \pm 4.8\%$  случаев для всех сроков наблюдения. Выявлена достоверно высокая частота метастазирования в 10-летние сроки наблюдения для больных с I и IV, а также в 5-и 10-летние сроки наблюдения для больных с 3 и 4 группами крови ( $P < 0.05$ ). Между больными с I, II и III группой крови достоверных различий в частоте метастазирования на все сроки наблюдения нами не выявлено.

Независимо от сроков наблюдения метастазы у больных с I(0) группой крови составили  $15.3 \pm 3.6\%$ , с II (A) Группой –  $10.9 \pm 2.6\%$ , с 3(B) группой -  $16.9 \pm 4.6\%$  и с IV (AB) группой –  $3.5 \pm 3.5\%$ . Наибольшее количество метастазов наблюдалось у больных с 3(B) группой крови и относительно редкое с IV(AB) группой крови. Выявлена достоверно высокая частота метастазирования у пациентов с I(0) и 3 (B) группой крови по сравнению с больными с IV группой крови. ( $P < 0.05$ ).

Таблица № 29

*Вероятность прогноза возникновения метастазов при меланоме кожи в зависимости от группы крови*

Группы крови	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	Нет	есть	Нет	есть	Нет	есть
1 (0)	29.5	30.4	28.8	35.5	31.0	32.4
2 (A)	42.0	30.4	42.9	32.3	43.4	35.2
3 (B)	20.8	34.8	21.2	29.0	18.6	29.7
4 (AB)	7.7	4.4	7.1	3.2	7.0	2.7
Число больных	230		201		166	
Значение $\chi^2$	2.840		2.432		3.052	

Вероятность появления метастазов у больных с I(0) и IV (AB) группами крови почти такая же, как и вероятность их отсутствия. У пациентов с 2(A) и 3 (B) группой крови вероятность появления метастазов к 3-х, 5- и 10-летнему сроку наблюдения на 12-14%, 10-8% и 8-11 больше вероятности их отсутствия. Коэффициент информативности этого клинического признака в вероятности прогноза появления метастазов невысок.

**Резус-фактор.** Данный вопрос в литературе не освещен. У больных с резус-положительным фактором в крови к 3-х, 5-и 10-летнему сроку метастазы составили  $13.8 \pm 2.3\%$ ,  $17.1 \pm 2.6\%$  и  $17.9 \pm 2.7\%$ , а при резус-отрицательной крови –  $3.4 \pm 3.3\%$ ,  $3.4 \pm 3.3\%$  и  $8.8 \pm 6.1\%$ . Выявлена достоверно высокая частота метастазирования к 3-х, и 5-летнему сроку наблюдения у больных с резус-положительной по сравнению с больными с резус-отрицательной кровью ( $P < 0.01$ ). Независимо от сроков наблюдения в целом при резус-положительной крови метастазы появились у 40 из 285, а при резус-отрицательной - у 2 из 43 больных. Выявлена достоверно высокая частота

метастазирования у больных с резус-положительной по сравнению с резус-отрицательной кровью соответственно  $14.0 \pm 2.0\%$  и  $4.6 \pm 3.2\%$  ( $P < 0.01$ ).

Таблица № 30

*Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от резус-принадлежности крови*

Резус-фактор	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	Нет	есть	Нет	есть	Нет	есть
Положительный	87.9	95.6	87.6	96.8	85.3	97.3
Отрицательный	12.1	4.4	12.4	12.4	3.2	2.7
Число больных	230		201		166	
Значение $\chi^2$	1.233		2.241		3.924	

По мере нарастания сроков наблюдения к 5 годам вероятность появления метастазов у больных с резус-положительной кровью увеличивается на 12%, а при резус-отрицательной крови наоборот, уменьшается. Данный иналио признак информативен к 5 летнему сроку наблюдения, а в ранние сроки наблюдения информативность его несущественна. Таким образом, метастазы при резус-положительной крови встречаются чаще, а при отрицательной реже. Клинико-морфологические стадии опухоли. Рассматривая метастазирование в зависимости от клинико - морфологической стадии опухоли мы отметили высокую информативность этого признака, для частоты и сроков появления метастазов. К 3-х, 5- и 10-летнему сроку метастазы при опухоли  $T_{1-2}N_{0}M_{0}$  составили  $0.9 \pm 0.6\%$ ,  $1.5 \pm 0.8\%$  и  $4.1 \pm 1.7\%$ . Она была достоверно ниже на все сроки наблюдения по сравнению с больными, где стадия опухоли была  $T_{3-4}N_{0}M_{0}$  соответственно  $23.4 \pm 2.3\%$ ,  $27.9 \pm 2.7\%$  и  $30.8 \pm 2.9\%$  ( $P < 0.001$ ).

Независимо от сроков наблюдения при стадии опухоли  $T_{1-2}N_{0}M_{0}$  метастазы выявлены у 8 из 279 больных, а при опухоли  $T_{3-4}N_{0}M_{0}$  они обнаружены у 93 из 428 больных. Выявлена достоверно высокая частота метастазирования при стадии опухоли  $T_{3-4}N_{0}M_{0}$  по сравнению с  $T_{1-2}N_{0}M_{0}$  соответственно  $2.4 \pm 1.9\%$  и  $2.8 \pm 0.9$  ( $P < 0.001$ ).

Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от клинико-морфологической стадии опухолевого процесса представлена в таблице №53 У больных со стадией опухоли T<sub>1-2</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> вероятность прогноза пережить 3-х, 5- и 10-летние сроки на 45%, 49% и 52% превышает вероятность летального исхода, а у больных со стадией T<sub>3-4</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> наоборот преобладает вероятность смерти. Прогностическое значение этого клинического признака оказалось высокоинформативным как для прогноза жизни, так и для прогноза метастазов, независимо от сроков наблюдения в течение 10 лет.

Таблица № 31

*Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от клинико-морфологической стадии опухоли*

Клинико-морфологические стадии опухоли	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	46.4	1.6	51.7	2.6	55.1	3.3
T <sub>3-4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	53.6	98.6	48.3	97.4	44.9	96.7
Число больных	542		458		346	
Значение $\chi^2$	45.211		63.976		76.501	

**Место лечения первичной опухоли.** Место лечения первичной опухоли при ретроспективном анализа нам удалось выяснить у 705 больных, Из этого числа 55 больных лечились в поликлинике, 294 – в стационаре и 356 - в других лечебных учреждениях. У больных, которые лечились в поликлинике к 3-х, 5- и 10 летнему сроку метастазы появились у  $4.4 \pm 3.0\%$ ,  $7.9 \pm 4.5\%$  и  $7.9 \pm 4.5\%$ , при стационарном лечении –  $6.5 \pm 1.6\%$ ,  $7.9 \pm 1.8\%$  и  $8.7 \pm 2.0\%$ . Достоверные различия в частоте и в сроках лечения между этими двумя группами больных нами не выявлены, у больных, которые лечились в других лечебных учреждениях к 3-х, 5- и 10-летнему сроку метастазы появились в  $20.8 \pm 2.3\%$ ,  $24.3 \pm 2.6\%$  и  $28.8 \pm 3.1\%$  случаев. Она была достоверно выше на все сроки наблюдения по сравнению с больными, которые лечились в поликлинике и в стационаре ( $P < 0.001$ ). Независимо от сроков наблюдения при лечении больных в поликлинике ВОИД метастазы появились у 3 из 55, в стационаре - у 19 из 294 и в других учреждениях — 79 из 356

больных, Выявлено достоверно высокое метастазирование не зависимо от сроков наблюдения у больных, которые лечились в других лечебных учреждениях  $22.2 \pm 2.2\%$  по сравнению с большими, которые лечились в поликлинике и в стационаре соответственно  $5.4 \pm 3.0$  и  $6.4 \pm 1.4\%$  ( $P < 0.001$ ).

Таблица № 32

*Вероятность прогноза возникновения метастазов в зависимости от места лечения первичной опухоли*

Место лечения первичной опухоли	Метастазы %					
	2 года		3 года		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Поликлиника	10.7	1.6	10.6	2.6	11.4	4.4
Стационар	39.6	18.1	41.7	18.2	46.1	18.9
Другие лечебные учреждения	49.7	80.3	47.7	79.2	42.5	76.7
Число больных	540		456		344	
Значение $\chi^2$	20.956		25.805		35.355	

**Морфологические признаки.** Однофакторный анализ прогноза жизни При анализе прогноза жизни у больных меланомой кожи в I клинической стадии заболевания в настоящее время определенное значение придаётся таким морфологическим признакам как клиноморфологическая форма опухоли, уровень инвазии опухолевых клеток в дерму (по Кларку) и измерения толщины опухоли (по Бреслоу), митотическая активность в клетках опухоли, лимфоидно-плазмочитарная реакция стромы, васкуляризация опухоли, клеточный состав, а также содержание пигмента, в опухоли.

**Клинико-морфологические формы опухоли.** В 2019 году Clark W.H с соавт. предложили гистологическую классификацию меланомы кожи, которая получила широкое признание морфологов и клиницистов и рекомендована для использования в практической медицине. Авторы выделяют три гистологических типа меланом по характеру внутриэпидермального и внутридермального роста:

- 1) меланома типа злокачественного лентиго;
- 2) поверхностно-распространяющаяся меланома;
- 3) узловатая меланома.

На долю этих форм меланомы приходится 80-85% всех меланом, лишь незначительный процент составляют внекожные меланомы. В тех случаях, когда невозможно определить клинико-морфологическую форму опухоли, тогда принято говорить о неклассифицируемом типе меланом. Делению меланомы на вышеизложенные гистологические типы также придерживаются и другие исследователи (Lamberts R, Levine N, 2010; Le Cam N, Civate J 2011). При длительном изучении этих разновидностей меланомы было установлено, что им присуще не только гистологические, но и клинические особенности в совокупности влияющие на прогноз заболевания (Clark W.H et al. 2015; Kenneth R, 2013). Однако, Askerman A.B. (2010) указывает, что ни один клинический или гистологический признак, а также их сочетание, не позволяет дифференцировать один тип меланомы от другого. Все меланомы развиваются единым путем: сначала распространяются в эпидермисе, а затем вертикально прорастают в кожу. Авторы предлагают ограничиться только гистологическим диагнозом “злокачественная меланома” с указанием локализации опухоли.

Наиболее часто встречается поверхностно-распространяющаяся форма меланомы кожи, на ее долю по данным различных авторов приходится от 2 до 75% всех меланом (Clark W.H. et al. 2019; Larsen E. et al, 2008; Goldsmith H.S. 2019; Cristofolini M. et al 2019 Briggs J.C. 2010; Scalco G. et al, 2014). Опухоль обычно развивается в течение периода нескольких лет, при этом имеет место двухфазность ее развития: в начале радиарный рост, длительный период до 12 лет. Вторая – фаза вертикального роста – сопровождается быстро наступающими клиническими изменениями от нескольких недель приходится в среднем на 5 – 6 десятилетия. Magnin P.H. et al. (2013) отметили, что при поверхностно – распространяющейся меланоме чаще наблюдается 3 уровень инвазии и средняя толщина опухоли 1.8 мм. Прогноз при этой форме меланомы относительно благоприятный (Le Cam N. Civate J. 2011; С.М.Паршикова, 2012, Л.В.Демидов. 2012).

К следующей разновидности меланомы относится меланома типа злокачественного лентиго. По данным различных авторов она встречается от 3 до 18% (Л.В.Демидов 2012; Clark

W. H et al., 2015; Larsen E. et al., 2008; Goldsmith H.S., 2019; Cristofolini M. et al., 2019; O Deherly C. et al 2016).

Меланома типа злокачественного лентиго как и меланома поверхностно-распространяющегося типа в своей эволюции претерпевает двухфазность процесса. Причем Кларк с соавт. (2019) указывают, что обе фазы здесь могут продолжаться гораздо дольше, так, первая – радиарного роста – 10, 20 и более лет, а фаза вертикального роста здесь может растягиваться на несколько лет, а не месяцев, как при меланоме поверхностно – распространяющегося типа. При лентиго меланоме чаще встречается толщина опухоли 2 мм. Прогноз при лентигозной меланоме лучше, чем при узловой или поверхностно – распространяющейся форме (С.М.Паршикова, 2012; Л.В.Демидов, 2012; Ketcham A.S, Christopherson W.O, 2019; Puissant A., 2012; Sondergaard K., 2013). Третий тип меланомы – узловая меланома, по данным различных авторов, встречается от 10 до 46% всех случаев (С.М.Паршикова, 2012; Л.В.Демидов, 2012; Clark W.H. et al., 2015; Larsen E. et al., 2008; Goldsmith H.S., 2019; Cristofolini M. et al, 2008; Sondergaard K., 2013). Узловая форма претерпевает только фазу вертикального роста в отличие от поверхностно – распространяющейся и меланомы типа злокачественного лентиго. Фаза вертикального роста обычно характеризуется инвазией меланомных клеток в глубокие слои дермы (уровень инвазии III – IV – V, чаще IV уровень и толщина опухоли 2 мм). При узловой меланоме отсутствует вытритриэпидермальный компонент, что и отличает ее от поверхностно – распространяющейся меланомы в фазе вертикального роста. Этот тип меланомы характеризуется плохим прогнозом (Л.В.Демидов, 2012; С.М.Паршикова, 2012; Hornstein O.P., 2008 Gussack G.S. et al, 2013; Magnin P.H. et al. 2013; Joss R.T. et al., 2010; Avril M.F., 2014). Sondergaard K. (2013) считает, что все три гистологических типа меланомы значительно различаются по скорости роста опухоли, преобладанием типа инвазии клеток и прогнозу. Авторы также указывают, что все три гистологических типа представляют различные разновидности кожной меланомы, отличающиеся клинически и по характеру роста. Наиболее ускоренный рост

отмечается при узловой, затем поверхностно-распространяющейся и лентиго меланоме.

Таким образом, тип меланомы является клинико – морфологической характеристикой опухоли, во многом определяющей ее прогноз. Лишь отдельные исследователи (Mc Govern V.J. et al., 2019; Drzewiecki K.T. et al., 2010; Askerman A.V., 2010;) высказывают, что тип меланомы не имеет существенного значения в прогнозе заболевания. Сочетание биологических особенностей развития всех типов меланом с локализацией и полом больных частично объясняет тот факт, что при меланоме кожи у женщин на конечностях обладают с хорошим прогнозом потому, что чаще встречается здесь поверхностно-распространяющаяся форма, в то время как меланома кожи у мужчин на туловище самая неблагоприятная, ввиду преобладания здесь узлового типа роста опухоли.

Как видно из вышеизложенного, прогноз заболевания во многом зависит от типа меланомы. Клинико-морфологическая форма опухоли нами определена у 250. больных меланомой кожи, из этого числа меланома типа злокачественное лентиго выявлено у 20 (8%), поверхностно-распространяющийся – у 97 (38.8%) и узловая меланома - у 133 (53.2%) больных. Следует отметить, что наиболее часто встречалась узловая меланома.

Можно заметить, что выживаемость больных с поверхностно-распространяющейся меланомой была намного выше, чем у больных с узловой формой меланомы. При поверхностно-распространяющейся меланоме 3-х летняя выживаемость составила 93.0%, а 5- и 10- летняя – 89.1% при узловой форме соответственно: 77.1%, 72.0% и 64.2% ( $p < 0.01$ ). При меланоме типа злокачественное лентиго 3-х и 5-летняя выживаемость составила 82.5%, она была ниже чем при поверхностно-распространяющейся и выше, чем при узловой форме меланомы, однако достоверные различия в выживаемости между ними не выявлены ( $p > 0.05$ ). Отсутствие достоверных различий в выживаемости между этими группами больных можно объяснить по всей вероятности малым количеством наблюдений меланомой типа злокачественное лентиго. Независимо от сроков наблюдения при меланоме типа злокачественное лентиго умерло 10%, при поверхностно-

распространяющейся – 7.2% и при узловой меланоме – 22.5% больных. Вероятность прогноза жизни в этих группах больных представлена в таблица 33.

Таблица 33

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от клинико-морфологической формы опухоли*

Формы	И с х о д, %					
	3 года		5 года		10 лет	
	Жив	Умер	Жив	Умер	Жив	Умер
Поверхностно-распространяющаяся	50.4	17.3	49.2	21.2	56.0	19.4
Злокачественное лентиго	4.5	6.9	-	-	-	-
Узловая	45.1	75.8	50.8	78.8	44.0	80.6
Количество больных	104		98		61	
Значение $\chi^2$	10.329		7.172		8.734	

Вероятность прогноза пережить 3-х, 5- и 10-летние сроки наблюдения у больных с поверхностно-распространяющейся формой борлол меланомы на 33%, 28% и 37% больше, чем вероятность умереть, тогда так при узловой форме меланомы почти такие же показател указывали на вероятность преобладания летальных исходов. Полученные данные указывают на то, что прогноз жизни у больных с поверхностно-распространяющейся и меланомой типа злокачественное лентиго относительно благоприятный по сравнению с узловой формой меланомы кожи, у которых отмечата преобладание летальных на все сроки наблюдения.

**Инвазия опухолевых клеток в дерду.** Помимо клинико-морфо-логических форм опухоли Clark W. H. и соавт. (2019) также предложили все вышизложенные формы делить на У уровней инвазии в зависимости от анатомического строения кожи. См. рис.1

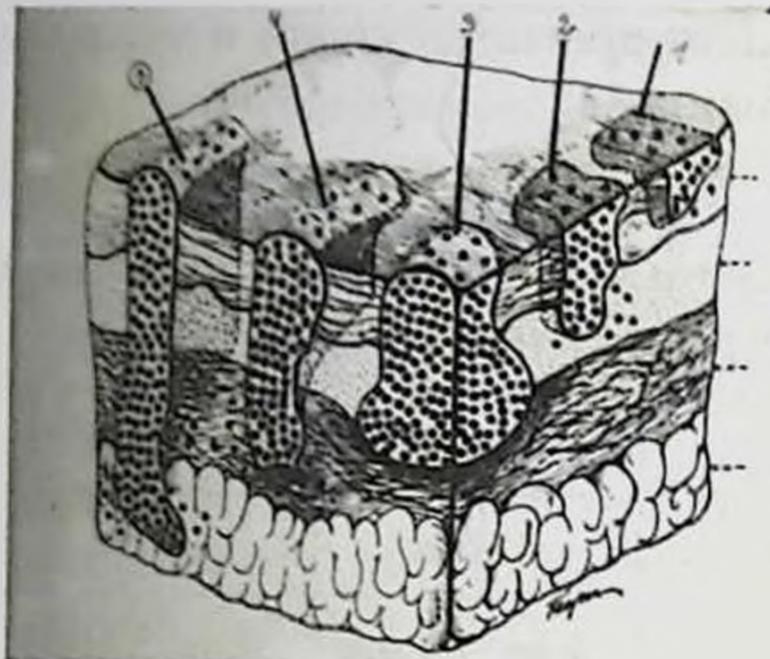


Рис. 1. Уровень прорастания слоев кожи меланомой (схема Кларка).

I уровень инвазии – меланома локализуется над базальной мембранной эпидермиса – меланома “in situ”; II уровень – инвазивная меланома характеризуется проникновением опухолевых клеток через базальную мембрану и достигает сосочкового слоя дермы; III уровень – распространение меланомы по сосочковому слою вдоль границы с ретикулярным слоем без проникновения в последний; IV уровень – меланома проникает в ретикулярный слой дермы;

V уровень – инвазия меланомы в подкожно-жировую клетчатку. Достоверные различия в выживаемости между больными с I и II уровнем инвазии нами не выявлены. Так, при I уровне инвазии выживаемость на все сроки наблюдения составила 100%, а при II – 93.5 и 87.1% ( $p > 0.05$ ). У больных со II уровнем инвазии выживаемость была выше по сравнению с больными III уровнем инвазии, где 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 88.8%, 80.2% и 77.4% соответственно, различия в 5-летние сроки наблюдения статически достоверны ( $p < 0.05$ ). Выживаемость у больных со II уровнем инвазии была так же достоверно выше в 3-х и 5-летние сроки наблюдения по сравнению с IV ( $p < 0.01$ ) и на все сроки наблюдения по сравнению больными с V уровнем инвазии ( $p < 0.01$ ). У больных с IV уровнем инвазии 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 71.7% и 66.4% она была намного выше по сравнению 37.7 на все сроки наблюдения больными с V уровнем инвазии, однако достоверные различия между ними не выявлены ( $p > 0.05$ ). Отсутствие достоверных различий в этих группах по всей

вероятности можно связать неравноценным количеством больных в сравниваемых группах. Независимо от сроков наблюдения при I уровне инвазии летальных исходов нами не выявлено. При II уровне инвазии умерло 5.9% при III – 13.7%, при IV – 23.7% и при V – 40% больных. Следует отметить, что наибольшее количество летальных исходов 63.7% приходилось на больных с IV-V Уровнем инвазии. Вероятность прогноза жизни в зависимости от уровня инвазии опухолевых клеток в дерму представлена в таблице 66. Вероятность благоприятного течения заболевания при I-II Уровнях инвазии на 23% больше, вероятности летальных исходов, эта закономерность отмечается на протяжении 5 лет, а в 10- летние сроки наблюдения она составила 16%. Вероятность летальных исходов к 3-летнему сроку у больных с III уровнем инвазии на 17% больше, чем пережить, а к 5-и 10-летнему сроку данный признак теряет свое прогностическое значение. Вероятность летальных исходов к 3- летнему сроку у больных с IV уровнем инвазии в 2, а с V уровнем инвазии в 8 раз выше вероятности пережить этот срок, а к 5-и 10-летнему сроку она становится больше почти в 2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что I-II уровень инвазии является благоприятным в отношении прогноза жизни. III уровень занимает промежуточное положение, однако смертность при этом уровне намного больше, чем при II и реже, чем при IV- V уровне инвазии. Следует отметить, что информативность определения уровня инвазии к 10-летнему сроку теряет свое прогностическое значение ( $\chi^2_1 = 4.225$ ).

Таблица 34

*Вероятность прогноза жизни в зависимости от уровня инвазии опухолевых клеток в дерму*

Уровень инвазии	Исход, %					
	3 года		5 года		10 лет	
	Жив	Умер	Жив	Умер	Жив	Умер
I – II	26.5	3.2	28.2	5.4	23.1	7.5
III	52.1	35.5	45.1	43.2	46.1	42.5
IV	19.7	41.9				
Количество больных	148		108		66	
Значение $\chi^2_1$	26.651		10.386		4.225	

Учитывая малое количество больных и близкие показатели при IV- V уровне инвазии в 5-10-летние сроки рассмотрены вместе. Толщина Опухоли. Breslow A. и соавт предложил дополнить информативность уровня инвазии по Кларку, комбинируя их с измерением толщины опухоли в миллиметрах. Он же с соавт. (2010) отметили, что существует высокая статистическая значимость линейной зависимости между толщиной опухоли и смертностью. После предложения Breslow A. и соавт (2019) прогнозировать течение заболевания меланомы с помощью измерения толщины опухоли окуляр- микрометром на гистологических срезах, появилось большое количество работ, показавших, что прогноз и показатели выживаемости при меланоме обратно пропорциональны толщине опухоли (Fitzpatrick T.V. et al, 2015).

Многие исследователи (Ketcham A.S. et al (2019); Briggs J.C. (2010); Sondergaard K. Olsen es (2010); Puissant A. (2012); Lemish W.M et al (2013)) считают, что при толщине опухоли 0.75 мм после хирургического иссечения прогноз благоприятный, наблюдается 100% выживаемость. Другие Breslow A. и соавт (2019); Wanebo H.J. et al (2015); Schmoeckel C. et al (2013); Trau H et al (2013); Woods J.E. et al (2013) Naruns P. et al (2016) указывают, что мнение о 100% выживаемости больных с меланомой кожи при толщине опухоли 0,75 мм является ошибочным.

По данным Steigleder G.K., Kleine W (2017) 5- летняя выживаемость больных с толщиной опухоли менее 0.7 мм составляет 92%, в пределах увеличения толщины от 1.41 до 2.1 мм – 68% и лишь 31% для группы больных с толщиной опухоли 2.8 мм Kuehnl P.C. et al (2013), исследуя 8- летнюю выживаемость у 1191 больного в зависимости от пола, толщины опухоли и изъязвления выделили три прогностические группы: I- с хорошим прогнозом (30% из них женщины) с меланомой толщиной 1.5 мм 8 лет прожили 93%; II- с удовлетворительным прогнозом - 9% это мужчины, с неизъязвленной меланомой толщиной опухоли менее 1.5 мм, 8 лет прожили 75%; III - с плохим прогнозом 61% это все больные с меланомой толщиной опухоли более 1.5 мм, и мужчины с изъязвленной меланомой прожили – 46%. Дав С.И., / 2012 /, отметил, что при опухоли

толщиной 0.75-1.5 мм 5-летняя выживаемость равна 90%. На основании данных Janoll K.A. et al /182/, 5 - летняя выживаемость при толщине опухоли до 1.49 мм составила 100.%; 1.5-2.99 мм – 84.5%; 3.0-4.0 мм – 75% и более 4.0 мм – всего лишь 50%. Van Der Esch E.P. et al /2012/, изучая прогностический фактор у больных с меланомой кожи I стадии, пришли к выводу, что наибольшую прогностическую значимость имела максимальная толщина опухоли менее 2 мм 5-летняя выживаемость превышала 80%; от 2.1 – 4.0 мм она варьировала от 50 до 80% и при более высоких показателях она была менее 50%. Veranosí U et al /2010/ отметили, что при опухолях толщиной менее 2 мм общая 5-летняя выживаемость у мужчин и женщин была 80%, а при толщине более 2 мм 50-65%. Palangie A et al /2011/, выявили, что при опухолях толщиной менее 2 мм 85% больных прожили 10 лет, а с опухолями толщиной более 2 мм только лишь 35%. Авторы пришли к выводу, что толщина поражения менее или более 2 мм имеет более важное прогностическое значение, чем уровень инвазии и гистологический тип меланомы Chastoud e e al /2013/, также пришли к мнению, что основным прогностическим фактором при меланоме кожи является толщина опухоли, так как при ее исследовании различными патологоанатомами отмечается наименьшая частота расхождения, чем при определении уровней инвазии. На основании этого они выделили две прогностические группы: I – толщина опухоли < 2 мм и II- 2 мм, от чего зависит ширина хирургического иссечения и прогноз. На то, что толщина опухоли является наиболее ценным морфологическим критерием, чем уровень инвазии опухолевых клеток по Кларку при меланоме I клинической стадии также указал в своих исследованиях: Sbrano E.(2011). Magnin P.H. et al. (2013) отметили, что чаще всего у пациентов наблюдается средняя толщина опухоли 3.1 мм. Day C.L., et al. (2012) указывают, что 50% больных, с меланомой I клинической стадии и толщиной опухоли > 3 мм умирают в течение 5 лет. На то, что меланома толщиной >3 мм имеет высокий риск также указывают и другие авторы (Watzig et al., 2013; Schmoeckel C. et al.,2013). Большое внимание заслуживает исследование Wanebo H.J. et al (2015).

которые получили следующие цифры 5-летней выживаемости и появления метастазов по мере роста толщины опухоли.

Еще в 2011 году Lamberts R., Levine N. отметили, что главное достижение в изучении меланомы за последние 10 лет - это гистологическое определение глубины инвазии и толщины опухоли, разработанные Кларком и Бреслоу. Они предложили использовать глубину инвазии и толщину опухоли как критерий для определения стадии меланомы. Толщина опухоли по Бреслоу Нелли определена у 258 больных, из этого числа с толщиной опухоли менее 0.75 мм было 31 (12%), 0.75-1.49 мм - 77 (29.8%), 1.5-2.99 мм 78 (30.2%), 3-4.99 мм - 46 (18%), 5 мм и более - 26 (10%) больных. Необходимо отметить, что большинство больных (58%) при поступлении на лечение имели толщину опухоли 1.5 мм и более. По мере увеличения толщины опухоли в мм выживаемость при меланоме кожи снижалась. См. рис. 47 и таблицы 19 приложения. При толщине опухоли 0.75 мм выживаемость на все сроки наблюдения составила 100%. Достоверных различий в выживаемости между больными, которые имели толщину опухоли  $\leq 0.75$  мм и от 0.75 до 1.5 мм нами не выявлены ( $p > 0.05$ ). 3-х и 5-летняя выживаемость у больных с толщиной опухоли от 0.75 до 1.5 мм составила 96.3%, а 10-летняя - 90.4% она была достоверно выше на все сроки наблюдения, чем у больных с толщиной опухоли от 1.5 до 3 мм, соответственно: 83.1%, 75.0% и 71.0% ( $p < 0.05$ ).

Выживаемость у больных с толщиной опухоли от 0.75 до 1.5 мм была также достоверно выше на все сроки наблюдения по сравнению с больными с толщиной опухоли от 3 до 5 мм и от 5 и более мм ( $p < 0.05$ ). Достоверные различия в выживаемости между больными, которые имели опухоли толщиной от 1.5 до 3 мм и от 3 до 5 мм нами не выявлены ( $p > 0.05$ ). Однако, больные с толщиной опухоли от 1.5 мм до 3 мм имели достоверно высокую 3-х, 5- и 10-летнюю выживаемость, по сравнению с больными, которые имели толщину опухоли 5 и более мм ( $p < 0.05$ ). 3-х летняя выживаемость у больных с толщиной опухоли от 3 до 5 мм составила 73.1%, а 5- и 10-летняя - 65.0%, при толщине опухоли 5 и более мм. 3-х и 5-летняя выживаемость составила 42.3%, а 10-летняя - 21.1%. Несмотря на то, что выживаемость у больных с опухолью толщиной от 3 до 5 мм

была намного выше по сравнению с больными, у которых толщина опухоли была 5 мм и более, достоверные различия между ними выявлены только в 3-х и 10-летние сроки наблюдения ( $p < 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения при толщине опухоли менее 0.75 мм летальных исходов не было. При толщине опухоли 0.75-1.49 мм умерло 3.9%, при 1.5-2.99 мм – 19.2%, при 3-5.99 мм – 26%, при толщине опухоли 5 мм и более умерло 38.5%. Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от толщины опухоли представлена в таблице 35

Таблица 35

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от толщины опухоли в мм*

Толщина опухоли	Исход, %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	Жив	Умер	Жив	Умер	Жив	Умер
До 1.5 мм	49.1	6.7	47.9	5.6	34.6	7.7
1.5 – 5 мм	46.6	63.3	47.9	69.4	61.5	66.7
5 и более мм	4.3	30.0	4.2	25.0	3.9	25.6
Количество больных	146		107		65	
Значение $\chi^2$	28.386		23.929		10.567	

Учитывая отсутствие достоверных различий в выживаемости между больными с опухолями толщиной {0.75 и 0.75-1.5 мм, а также 1.5-3 и 3-5 мм, они рассмотрены вместе.

У больных с толщиной опухоли до 1.5 мм 3-х, 5- и 10-летние сроки летальных исходов на 42% и 27% меньше, а при толщине опухоли 5 и более - на 36% и 21% больше. Гибель больных при толщине опухоли от 1.5 до 5 мм к 3-х и 5-летнему сроку на 17% и 21% больше вероятности пережить, а к 10-летнему сроку этот признак теряет свое прогностическое значение. Проведенный статистический анализ показал, что при толщине опухоли менее 1.5 мм прогноз жизни относительно благоприятный, а при толщине опухоли более 1.5 мм – неблагоприятный. Следовательно, информативность определения толщины опухоли более высокий, чем уровня инвазии. Митотическая активность в клетках опухоли. отражает способность опухоли к быстрому или медленному росту, что является важным прогностическим признаком при

меланоме кожи. Ввиду гистологического полиморфизма меланом количество митозов в них весьма вариабельно. Практическое значение данного фактора в своем сообщении еще на УШ Международном противораковом конгрессе подчеркивали Эфекинд и Ниптер. Эти авторы, разбив свой материал по возрастающему числу митозов, получили 5-летнюю выживаемость 72%, 51%, 34% и 18% соответственно. Средний срок жизни в группе умерших больных был при этом равен 5.9 лет, 3.3 года, 2 и 1.6 года. (М.М. Нивинская, 2017). Mioduszezewska O., Pluta J (2012) получили следующие достоверные результаты выживаемости больных при митозах менее 1 на поле зрения выживаемость составила 56%, а более 1 - всего лишь 29%. Cristofilini.M. et al. (2019) считают, что для определения прогноза заболевания митотическую активность полезно сочетать с толщиной опухоли. Хорошего прогноза, по их мнению, можно ожидать при максимуме 4 митозах на мм.кв. и толщине опухоли менее 0.9 мм. Day C.L. et al. (2012), наблюдая 117 больных выделили 4 факторы, которые оказались прогностически ценными и разделили больных в зависимости от этого на две группы риска. К группе высокого риска, у которой вероятность появления висцеральных метастазов в течение 5 лет более 30% они относят: митоз более 6 на 1 мм<sup>2</sup>, независимо от локализации первичной опухоли или локализация на предплечье и ноге с изъязвлением более 3 мм или микроскопические сателлиты. К группе низкого риска они относят больных с количеством митозов менее 6 на 1 мм<sup>2</sup>, локализация на ноге и предплечье с отсутствием сателлитов и больших изъязвлений. Lee U.T.M.et al. (2010) обнаружили корреляцию между выживаемостью: количеством митозов, метастазами в лимфоузлы и глубиной инвазии опухоли. Таким образом, почти все исследователи (Л.В.Демидов, 2012-2013; Bekker T.G. 2011; Sondergaard K. et al., 2011; Ven Der Esch C.P., 2012; Sober A.J. et al., 2013; Semoeckel c.et al., 2013; Bailly c. et al, 2013; East Wood J. et al.,2014), занимающиеся этой проблемой, показали зависимости выживаемости больных от митотической активности в клетках опухоли, и мы нашли лишь только одну работу ( Drzewieski et al. 2010), где считают, что митотическая активность не играет существенной роли в прогнозе

заболевания. Митотическая активность в клетках опухоли нами определена у 158 больных, из этого числа она была низкой у 66 (41.8%), средней - у 35 (22.1%) и высокой - у 57 (36.1%) больных. 3-4, 5- и 10-летняя выживаемость у больных с низкой митотической активностью в клетках опухоли составила 95.2%, 90.0%, и 85.8% соответственно, она была достоверно выше на все сроки наблюдения по сравнению с больными, у которых митотическая активность в клетках, опухоли была высокой соответственно 68.9%, 63.9% и 60.4% ( $p < 0.01$ ) и в 3-х летние сроки по сравнению с больными, где митотическая активность клеток, опухоли была средней ( $p < 0.05$ ). 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость у больных средней митотической активностью в клетках опухоли составила 77.1%, 73.9% и 68.4%. Достоверные различия в выживаемости между группами больных, у которых митотическая активность в клетках опухоли была средней и высокой нами не выявлены ( $p > 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения при низкой митотической активности клеток опухоли умерло 9.1%, при средней - 28.6% и при высокой 35.1% больных.. Вероятность прогноза жизни в этих группах представлена в таблице 69

Таблица 36

*Вероятность прогноза жизни больных, в зависимости от митотической активности клеток опухоли*

Митотическая активность клеток	Исход, %					
	3 года		5 года		10 лет	
	Жив	Умер	Жив	Умер	Жив	Умер
Низкая	43.9	11.5	41.5	15.6	45.8	17.1
Средняя	25.5	30.8	27.7	28.1	20.8	28.6
Высокая	30.5	57.7	30.8	56.3	33.4	54.3
Количество больных	124		97		59	
Значение $\chi^2$	10.159		7.920		5.768	

У больных с низкой митотической активностью вероятность пережить 3-х, 5- и 10-летние сроки на 32%, 26% и 28% больше летальных исходов, а при высоком наоборот, вероятность летальных исходов преобладает на 27%, 26% и 21% вероятности остаться з живых, больные с средним митозом занимают промежуточное положение, однако смертность при

этот больше, чем при низком и реже, чем при высоком митозе.

Таким образом, наиболее благоприятный прогноз при меланоме кожи на I клинической стадии заболевания наблюдается при низкой и плохой прогнозе при высокой митотической активности клеток опухоли. Проведенный статистический анализ показал, что митотическая активность опухоли имеет существенную роль в прогнозе заболевания.

Лимфоидно-плазмоцитарная реакция стромы или как часто принято называть лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация в зоне роста опухоли. Свообразным проявлением защитных сил организма против опухоли является выраженность лимфоидно-плазмоцитарной реакции в зоне ее роста. Некоторые исследователи указывают на достоверное влияние степени выраженности лимфоидной инфильтрации на выживаемость; при уменьшении степени инфильтрации прогноз ухудшается (Allen A.C. 2014; Schreiber T., Stettner R 2010; Schreiber M.M., 2011; Day C.L. et al., 2012; Hacene K. et al., 2013).

Thompson P.C., (2013), разделив в зависимости от выраженности лимфоидной инфильтрации исследуемых им больных (131 пациента) на три группы, получил, что смертность в группе больных с выраженной лимфоидной инфильтрацией равнялась 14%, с умеренной – 37% и со слабой реакцией – 54%. В.В.Анисимов (2013) отметил, что величина лимфоидного инфильтрата влияет на частоту местных рецидивов. Hansen M.G. McCarten A.B. (2014) указал, что инфильтрация и толщина опухоли является наиболее важным прогностическим фактором при меланоме кожи. Наряду с этим имеются отдельные работы, которые не выявили значения лимфоидной инфильтрации в прогнозе заболевания (Л.В. Демидов и С.М. Паршикова, 2014; Balch C.M. et al., 2008; Van Der Esch E.P. et al., 2012). Таким образом, на сегодняшний день не существует по этому вопросу единого мнения и тем не менее он заслуживает внимания и дальнейшего изучения. Лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация в зоне роста опухоли нами определена у 181 больного, из этого числа она была выраженной у 64 (35.4%), умеренной - у 50 (27.6%), слабой у 63 (34.8%) и отсутствовала у 4 (2.2%) больных. По мере уменьшения

лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации в зоне роста опухоли выживаемость при меланоме кожи снижалась.

У больных, где лимфоидно-плазмочитарная реакция была вырезанной 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 95.2%, 92.2% и 92.2% соответственно, она была достоверно выше по сравнению с больными, у которых инфильтрация была умеренной соответственно 72.7%, 72.7% и 69.7% и слабой 80.4%, 69.1% и 59.9% ( $p < 0.01$ ). 3-х и 5-летняя выживаемость у больных с отсутствием инфильтрации составила 66.6%. Достоверные различия в выживаемости между больными, у которых инфильтрация была умеренной, слабой и отсутствовала, нами не выявлены ( $p > 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения при выраженной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации умерло 6.2%, при умеренной - 28%, при слабой - 27% и при отсутствии инфильтрации - 25% больных.

Таблица 37

*Вероятность прогноза жизни больных в зависимости от степени лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации*

Лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация	Исход, %					
	3 года		5 года		10 лет	
	Жив	Умер	Жив	Умер	Жив	Умер
Выраженная	35.4	7.6	30.9	9.4	37.5	8.6
Умеренная	31.3	46.2	39.7	40.6	41.6	40.0
Слабая или отсутствует	33.3	46.2	29.4	50.0	20.8	51.4
Количество больных	125		100		59	
Значение $\chi^2$	7.581		6.761		9.286	

Учитывая малое количество и близкие показатели в группе больных с отсутствием и слабой инфильтрацией рассмотрены вместе. у больных с выраженной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией стромы 3-х, 5 и 10-летние сроки, вероятность летальных исходов на 28%, 21% и 29% меньше а при слабой или отсутствие инфильтрации на 13%, 21% и 31% больше. Вероятность летальных исходов у больных с умеренной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией к 3-х летнему сроку на 15% больше, чем пережить, а к 5- и 10-летнему сроку данный признак теряет свое значение. Проведенные нами исследования показали, что прогноз жизни при выраженной лимфоидно-

плазмоцитарной инфильтрации благоприятный, а при слабой или отсутствии инфильтрации прогноз отягчается. Больные с умеренной инфильтрацией занимают промежуточное положение.

### Однофакторный анализ прогноза метастазов

**Клинико-морфологические формы опухоли.** При поверхностно-распространяющейся форме меланомы в фазе радиарного роста метастазирование наблюдается не более 5%, а в фазе вертикального роста опухоли метастазы появляются от 35 до 75%, в зависимости от уровней инвазии и других, клеточных параметров (Clark W.H. et al., 2019-2015). Меланома, типа злокачественного лентиго в связи с медленным ростом резкие изменения в биологическом поведении опухоли не наблюдается, что не таит в себе такой опасности развития метастазов (Clark W.H. et al., 2019). При узловой меланоме отсутствие внутриэпидермального компонента приводит к высокому потенциалу развития метастазов (Gussack G.S. et al., 2013; Magnin P.H., 2013; Avril M., 2014;). По нашим данным при поверхностно-распространяющейся меланоме метастазы обнаружены у 4 из 97, при меланоме типа злокачественное лентиго – у 1 из 20 и при узловой меланоме – у 16 из 133 больных. При поверхностно-распространяющейся и меланоме типа злокачественное лентиго метастазы появились в первые 3 года и на все сроки наблюдения составили  $5.5 \pm 3.7\%$  и  $11.7 \pm 11.0\%$  соответственно. При узловой меланоме к 3-х, 5- и 10-летнему сроку наблюдения метастазы появились  $12.9 \pm 3.4\%$ ,  $14.9 \pm 3.9\%$  и  $17.7 \pm 4.7\%$ . Выявлена достоверно высокая частота метастазирования в 10-летние сроки наблюдения у больных с узловой по сравнению с поверхностно-распространяющейся формой меланомы кожи ( $p < 0.05$ ). Меланома типа злокачественное лентиго не имела достоверных различий в частоте метастазирования как при сравнении его с поверхностно-распространяющейся, так и узловой формой меланомы кожи ( $p > 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения при поверхностно-распространяющейся меланоме метастазы появились у 4.1%, при меланоме злокачественное лентиго - у 5%, и при узловой меланоме - у 12% больных.

Таблица 38

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от клинико-морфологических форм опухоли*

Формы опухоли	Метастазы, %					
	3 года		5 лет		10 лет	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
Поверхностно-распространяющаяся	42.8	15.4	50.5	23.5	47.7	21.0
Злокачественное лентиго	9.4	0	4.5	5.9	3.0	5.3
Узловая	47.8	84.6	45.0	70.6	49.3	73.7
Количество больных	159		111		67	
Значение $\chi^2$	8.272		5.114		4.812	

При поверхностно-распространяющейся меланоме вероятность отсутствия метастазов к 2-х летнему сроку на 27% больше, их появления, а при узловой - на 37% меньше их отсутствия. Меланома типа злокачественное лентиго занимает промежуточное положение. Полученные результаты еще раз указывают на благоприятный прогноз при поверхностно-распространяющейся и меланоме типа злокачественное лентиго и плохой прогноз при узловой меланоме.

Уровень инвазии. Изучая частоту метастазирования в зависимости от различных клинико-морфологических признаков многими исследователями было показано, что большое значение для появления метастазов имеет тот же критерий, что и при выживаемости больных - это уровень инвазии и толщина опухоли. С увеличением этих компонентов, увеличивается склонность к метастазированию (Bride H. A. et al., 2019; Day C.L. et al., 2011; Smith T. J. et al., 2013; Андей Л.Л., 2013; East Wood J. et al., 2014).

Уровень инвазии опухолевых клеток по Кларку в высокой степени коррелируется с гистологически обнаруженными метастазами в регионарные лимфоузлы. Так при I уровне инвазии частота метастазов (при клинически неувеличенных лимфоузлах) составляет 2%, при III уровне - 15-20%, при IV уровне - 40-50% и при V уровне - 75-80%. Rosato F.E. et al. (2010) отметили, что при III уровне инвазии лимфоузлы метастазами поражаются в 50%. иале. На нашем материале при I уровне инвазии ни у одного из 4 больных не были

обнаружены метастазы. При II уровне инвазии метастазы появились у 1 из 51, при III уровне - у 7 из 131, при IV уровне - у 7 из 59 и при V уровне - у 5 из 15 больных. При II и V уровнях инвазии метастазы появились в первые 3 года и на все сроки наблюдения составили 2.5% и 43.3% соответственно. При III и IV уровнях инвазии метастазы до 3-х лет появились в 6.7% и 13.6%, до 5 лет - 8.5% и 13.6%, до 10 лет - 8.5% и 19.1% соответственно.

Выявлена достоверно высокая частота метастазирования у больных с IV по сравнению с II уровнем инвазии ( $p < 0.05$ ). Также выявлена достоверно высокая частота метастазирования на все сроки наблюдения между больными II-V уровнем инвазии ( $p < 0.01$ ) и III-V уровнем инвазии ( $p < 0.02$ ). Достоверные различия в частоте метастазирования между больными II и III уровнем, III и IV уровнем, а также IV и V уровнем инвазии нами не выявлены ( $p > 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения при II уровне инвазии метастазы появились у 1.9%, при III уровне - у 5.3%, при IV уровне - у 11.8% и при V уровне - у 33.3% больных.

Таблица 39

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от уровня инвазии опухолевых клеток в дерму*

Уровень инвазии	Метастазы, %					
	2 года		3 года		5 лет	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть
II	23.0	0	24.6	5.9	26.1	5.3
III	52.0	23.0	53.5	29.4	46.4	36.8
IV	23.0	38.5	20.2	35.3	24.6	31.6
V	2.0	38.5	1.7	29.4	2.9	26.3
Количество больных	178		131		88	
Значение $\chi^2$	43.108		27.709		14.618	

Вероятность прогноза отсутствия метастазов при III уровне инвазии к 2-х летнему сроку на 29% больше вероятности их появления, в то же время при IV и V уровнях инвазии вероятность прогноза появления метастазов на 15% и 36% преобладает над вероятностью их отсутствия. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что при I уровне инвазии после хирургического лечения метастазы практически не

встречаются. При II и III уровнях инвазии метастазы встречаются редко. Наиболее неблагоприятным в прогнозе появления метастазов являются IV и V уровни инвазии.

**Толщина опухоли.** Roses D.F. et al. (2012), исследуя связь между толщиной первичной меланомы и метастазами в регионарные лимфоузлы у 119 больных с I клинической стадией отметили, что при толщине опухоли 1.0 мм ни у одного из 15 больных не были обнаружены метастазы, при толщине опухоли 1-1.49 мм они имелись у 8 из 31 больного, при 1.5-1.99 мм – у 6 из 19, при 2-2.49 мм – у 5 из 15, при 2.5-2.99 мм – у 2 из 8, при 3-3.49 мм – у 1 из 7, при 3.5-3.99 мм – у 1 из 6 и при толщине опухоли 4.0 мм эта частота достигает 50% (9 из 18 больных). При этом, если исключить больных с локализацией меланомы на верхней конечности, то при толщине опухоли более 4 мм частота метастазов в лимфоузлы достигала 63%. Milton G. et al (2010) при исследовании 970 больных с меланомой кожи, оперированных в I клинической стадии, отметили, что в дальнейшем метастазы при толщине опухоли 3мм возникают у всех больных в течение 6 лет, при этом у 50% больных они появились в течение 1 года независимо от толщины опухоли. На то, что с увеличением толщины опухоли 4 мм вероятность появления отдаленных метастазов составляет 70%, указывают в своих исследованиях (Lee Y.T.N.2010; Medina J.E.,2014; Braun-Falco, Schmaeckel C.2011; Martijn H. et al.,2013).

По нашим данным при толщине опухолей до 0.75 мм после хирургического лечения первичной опухоли ни одного из 31 больного метастазы не появились. При толщине опухоли 0.75-1.49 мм они появились у 1 из 77, при толщине 1.5-2.99 мм – у 6 из 78, при толщине 3-4.99 мм - у 6 из 46 и при толщине опухоли 5 мм и более метастазы появилась у 8 из 26 больных. При толщине опухолей от 0.75 до 1.5 мм и от 1.5 до 3 мм метастазы появились в первые 3 года и на все сроки наблюдения составили 2.2% и 9.4% соответственно. При толщине опухолей от 3 до 5 мм, а также 5 мм и более метастазы до 3-х лет появились 13.4% и 37.9%, до 5 лет – 18.3% и 37.9% и до 10 лет - 18.3% и 62.7% соответственно.

Выявлена достоверно высокая частота метастазирования к 5-л 10-летнему сроку наблюдения при толщине опухоли 3-4.99

мм по сравнению с опухолями толщиной 0.75-1.49 мм ( $p < 0.05$ ). Несмотря на то, что естота метастазирования при толщине опухоли 5 мм и более была намного выше по сравнению с опухолями толщиной 3-4.99 мм, различия между ними выявлены только лишь в 10-летние сроки наблюдения ( $p < 0.05$ ). Опухоли толщиной 5 мм и более имели достоверно высокую частоту метастазирования на все сроки наблюдения по сравнению с опухолями толщиной от 0.75 до 3.0 мм ( $p < 0.01$ ). Достоверные различия в частоте метастазирования между опухолями толщиной от 0.75 до 1.5 мм и от 1.5 до 3.0 мм нами не выявлены ( $p > 0.05$ ). Независимо от сроков наблюдения при толщине опухоли от 0.75 до 1.49 мм метастазы появились у 1.3%, при толщине от 1.5 до 3 мм – у 7.7%, при толщине от 3 до 5 мм – у 13% и при толщине опухоли 5 мм и более – у 30.8% больных.

Таблица 40

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от толщины опухоли*

Толщина опухоли в мм	Метастазы, %					
	2 года		5 года		5 года	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
0,75 - 1,5	36	0	40,4	5,9	40,3	5,3
1,5 - 3,0	39	15,4	35,4	23,5	32,3	26,3
3,0 - 5	19,1	30,8	19,2	29,4	22,6	31,6
5 и более	5	53,8	5	41,2	4,8	36,8
Количество больных	154		116		81	
Значение $\chi^2$	46,653		30,379		22,38	

Можно заметить, что вероятность прогноза возникновения метастазов в значительной мере зависит от толщины опухоли в мм. Так, при толщине опухоли от 0.75 до 1.5 мм вероятность отсутствия метастазов к 2-х летнему сроку

наблюдения на 36,9% больше, чем вероятность их появления, тогда как при опухолях Толщиной 5 мм и более, наоборот, на 49% преобладает вероятность появления метастазов. Таким образом, результаты статистического анализа показали, что три толщине опухоли до 0,75 о после хирургического лечения первичной опухоли метастазы практически не встречаются. Наиболее неблагоприятными в прогнозе появления метастазов являются опухоли толщиной 3 мм и более, а опухоли толщиной от 0.75 до 3 мм являются прогностически благоприятными, так как в этих случаях метастазы встречаются значительно реже.

Лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация. Большинство исследователей указывают, что при выраженной лимфоидной инфильтрации вокруг первичной опухоли реже возникают метастазы (Hasen M.G. et al, 2014; Hellström K.E. et al., 2014; Prehn R, T., 2017; Schreiber M., 2011; Sober A.J. et al., 2013; Wotzig V. et al., 2013).

Day C.L. et al. (2010) отметили, что при полном отсутствии или минимальной лимфоидной инфильтрации наблюдается более быстрое развитие висцеральных и костных метастазов.

При выраженной и умеренной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации метастазы появились в первые 3 года и на все сроки наблюдения составили 1,9% и 17,1% соответственно. При слабой инфильтрации к 3-х, 5- и 10-летнему сроку метастазы 11,6%, 15% и 19,8% и при отсутствии инфильтрации метастазы появились в течение одного года и на все сроки наблюдения составили 28,5%. Выявлена достоверно высокая частота метастазирования при слабой и умеренной инфильтрации по сравнению с выраженной инфильтрацией ( $p < 0,01$ ). Достоверные различия в частоте метастазирования между больными, которые имели слабую и умеренную инфильтрации нами не выявлены ( $p > 0,05$ ). Несмотря на то, что частота метастазирования при отсутствии инфильтрации была намного выше, чем при выраженной, умеренной и слабой инфильтрациях различия между ними также не выявлены. Независимо от сроков наблюдения при выраженной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации метастазы появились у 3,1%, при умеренной - у 16%, при слабой - 12,7% и при отсутствии инфильтрации - у 25% больных.

Таблица 40

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от степени лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрации лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрации*

Лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация	Метастазы, %					
	2 года		5 лет		5 лет	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Выраженная	37,5	0	35,3	6,7	30,9	5,9
Умеренная	27,9	58,3	31,3	53,3	39,7	47
Слабая или отсутствуют	36,4	41,7	33,4	40	29,4	47,1
Количество больных	152		114		85	
Значение $\chi^2$	10,356		7,621		5,366	

При выраженной лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрации вероятность отсутствия метастазов к 5-летнему сроку на 25% больше, а при слабой или отсутствие инфильтрация, наоборот, на 8,0% меньше. При умеренной инфильтрации вероятность появления метастазов на эти сроки становятся больше всего лишь на 7%.

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают мнение вышеизложенных исследователей и указывают на то, что при выраженной лимфоидной инфильтрации вокруг первичной опухоли метастазы встречается реже, а при умеренной, слабой инфильтрации, а также при ее отсутствие метастазы встречаются значительно чаще.

**Митотическая активность в клетках опухоли.** Многие исследователи указывают на прямую зависимость появления метастазов, от количества митозов, с увеличением его числа, частота метастазов увеличивается, и наоборот, с уменьшением его метастазы встречаются реже (Tucker J. et al., 2010; Jefferey J. et al., 2013; Heane K. et al., 2013). Мы смогли найти лишь одну работу (Drzewieski et al., 2010), где считают, что митотическая активность не играет существенной роли в возникновении метастазов.

На нашем данным, при низкой митотической активности в клетках опухоли метастазы обнаружены у 2 из 66, при среднем – у 7 из 35 и при высоком – у 10 из 57 больных. При низком и высоком митозе метастазы появились в первые 3 года и на все сроки наблюдения составили 3,5% и 17,9% соответственно. При

среднем митозе 3-х, 5- и 1-летние сроки наблюдения метастазы появились в 14,7%, 18,3% и 23,4% наблюдениях. См. рис. 56 и таблицу в приложения.

Независимо от сроков наблюдения при низкой митотической активности в клетках опухоли метастазы появились у 3%, при средней - у 20% и при высокой - у 17,5% больных.

Таблица 41

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от митотической активности в клетках опухоли*

Митотическая активность клеток	Метастазы, %					
	2 года		5 года		5 года	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Низкая	45,9	8,5	43,9	6,7	41,5	11,8
Средняя	20	41,7	25,5	33,3	27,7	35,8
Высокая	34,1	50	30,6	60	30,8	52,9
Количество больных	147		113		82	
Значение $\chi^2$	6,801		8,181		5,517	

Вероятность отсутствия метастазов при низком затозе к 3-х летнему сроку на 37% больше вероятности их появления, тогда как при высоком и среднем митозах появление метастазов превалирует над их отсутствием на 29 и 16%. Полученные данные свидетельствуют о том, что митотическая активность в клетках опухоли четко влияет на прогноз метастазов, по мере нарастания числа митозов частота метастазов увеличивается.

**Клеточный состав опухоли.** В ряде работ имеется указания, что при эпителиоидном и смешанноклеточном вариантах опухоли чаще наблюдаются метастазы почти до 50%, так как клетки в опухоли связаны рыхло, а при веретеноклеточном строении меланома метастазы, наоборот, встречаются реже (Раков А.И. с соавт., 2011-2012; Вагнер Р.И. с соавт., 2014).

Результаты наших исследований несколько противоречат литературным данным, так при эпителиоидном строении опухоли метастазы появились у 2 из 141, при смешанноклеточном - у 10 из 74, при веретеноклеточном - у 3 из 29 и при невусоидном - у 2 из 10 больных. При

эпителиоидно-клеточном и неусоподобном строении опухоли метастазы появились в первые 3 года в на все сроки наблюдения составили 1,9% и 25,4% соответственно. При смешаноклеточном строении опухоли к 3-х и 5-ти годам метастазы составили 15,5%, ак 10-ти годам - 18,3%. При веретенноклеточном строении опухоли к 3-м годам метастазы составили 17,2%, ак 5- и 10-ти годам - 25,5%. См. рис. 57 и таблицу 27 приложения.

Высокая частота метастазирования наблюдалась при неусоподобном, веретенноклеточном и смешаноклеточном и низкая - при эпителиоидно-клеточном строение опухоли. Выявлена достоверно высокая частота метастазирования на все сроки наблюдения при смешаноклеточном строении опухоли по сравнению с эпителиоидноклеточными опухолями ( $p < 0,001$ ). Веретенноклеточные опухоли имела так же достоверно высокую частоту метастазирования 5-и 10-летнему сроку наблюдения по сравнению с эпителиоидноклеточными опухолями ( $p < 0,05$ ).

При эпителиоидноклеточных опухолях вероятность отсутствия метастазов к 2-х летнему сроку на 43% больше вероятности их появления, а при смешаноклеточных, неусоподобных и веретенноклеточных опухолях, наоборот, в эти сроки на 29% и 14% преобладает вероятность появления метастазов.

Таблица 42

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от клеточного состава опухоли*

Клеточный состав опухоли	Метастазы, %					
	2 года		5 года		5 года	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Эпителиоидноклеточные	50,9	7,7	51,3	11,8	45,1	10,5
Смешаноклеточные	32,5	61,5	35,6	58,57,8	46,5	52,6
Неусоподобные и веретенноклеточные	16,6	30,8	13,1	29,4	8,4	36,9
Количество больных	176		132		90	
Значение $\chi^2$	9,201		9,836		13,269	

Учитывая малое количество больных и близкие показатели больные с неусоподобными и веретенноклеточными опухолями рассмотрены вместе.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что наиболее благоприятными в прогнозе появления метастазов являются: веретенноклеточные, невусоподобные и смешанноклеточные формы строения опухолей. При эпителиоидноклеточных опухолях прогноз благоприятный, так как в этих случаях метастазы встречаются реже.

Содержание пигмента в клетках опухоли. При изучении нами частоты и сроков появления метастазов в зависимости от пигмента в клетках опухоли отмечено, что при выраженной пигментации в клетках опухоли метастазы появились у 6 из 94, при умеренной пигментации - у 9 из 101, при малой пигментации - у 4 из 56 и при отсутствии пигмента в клетках опухоли метастазы появились у 2 из 4 больных. Во всех группах больных метастазы в основном появились в первые три года после хирургического лечения. Частота метастазов к 3-х летнему сроку наблюдения при выраженной пигментации в клетках опухоли составила 10,9%, при умеренной - 9,0%, при слабой - 6,0% и при отсутствии пигмента - 25,0%. Достоверных различия в частоте метастазирования на все сроки наблюдения у больных с различной степенью пигментации нами не выявлены ( $p > 0,05$ ). См. таблицу 28 приложения. Вероятность прогноза появления метастазов в этих группах представлена в таблице 80.

Таблица 43.

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от степени пигментации клеток опухоли*

Степень пигментации	Метастазы, %					
	2 года		5 года		5 года	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Выржения	27,6	15,4	23	29,4	24,3	26,3
Умеренная	46,6	53,8	49,6	47,1	47,1	47,4
Слабая	23,9	23,1	26,5	17,6	28,6	15,8
Отсутствуют	1,8	7,7	0,9	5,9	0	10,5
Количество больных	176		130		89	
Значение $\chi^2$	2,264		3,133		8,338	

Различия вероятности отсутствия или возникновения метастазов в зависимости от степени пигментации клеток опухоли не имели достоверных значений к 2- и 3-летнему сроку ( $\chi^2 = 624 = 3,133$ ). Они были достоверны только лишь к 5-летнему сроку при слабой пигментации и отсутствии пигмента в клетках опухоли. Вероятность отсутствия метастазов к 5-летнему сроку при слабой пигментации на 13% больше вероятности их появления и, наоборот, при отсутствии пигмента преобладают вероятность возникновения метастазов на 10%. Проведенный статистический анализ показал, что степень титлантации для прогноза жизни не играет существенного значения, однако для прогноза метастазов она имеет значение только лишь к 5-летнему сроку наблюдения.

**Васкуляризация опухоли.** При изучении нам частоты и сроков появления метастазов в зависимости от того насколько выражена сосудистая сеть как в сало опухоли, так и под ней выявлено, что там где сосудов в опухоли было мало метастазы появились у 9, а много - у 6 из 24 больных. В аналогичных группах, где сосудов под опухолью было много метастазы появились у 14 из 31 и много - у 5 из 45 больных. Метастазы в основном появились в порядке 3 года после операции, к этому сроку в первой группе больных частота метастазов составила 10,4% и 8,9%, а во второй группе - 11,6% и 10,4%. Достоверных различий в частоте метастазов как при сравнении результатов первой, так и второй группы, а также между двумя группами больных нами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Можно заметить, что достоверных различий вероятности от отсутствия или появления метастазов в зависимости от васкуляризации опухоли не все сроки наблюдения как в отдельных группах, так и между ними не выявлено. Следовательно, васкуляризация опухоли не дает существенного значения в прогнозе появления метастазов.

Таблица 44

*Вероятность прогноза появления метастазов в зависимости от васкуляризации опухоли*

Васкуляризация	Метастазы, %					
	2 года		5 года		5 года	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
Сосуды в опухоли						
Много	14,8	25	19,1	20	17,9	18,2
Мало	85,2	75	80,9	80	82,1	81,8
Количество больных	109		78		50	
Значение $\chi^2$	0,580		0,004		0,000	
Сосуды под опухолью						
Много	26	25	27,1	26,7	29,2	29,4
Мало	74	75	72,9	76,3	70,8	70,6
Количество больных	143		111		85	
Значение $\chi^2$	0,005		0,001		5,366	

Таким образом, проведенный однофакторный статистический анализ всех морфологических признаков показал, что в прогнозе появления метастазов при меланоме кожи в I клинической стадии имеют значение такие признаки: как клинико-морфологические формы опухоли, уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу, лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация, митотическая активность в клетках опухоли, клеточный состав опухоли и степень пигментации. Морфологический признак васкуляризации опухоли существенного значения в прогнозе появления метастазов не имеет. Наиболее неблагоприятными признаками в прогнозе появления метастазов являются: узловатая форма меланомы, IV-V уровень инвазии, толщина опухоли более 3 мм, олабая или отсутствие лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации вокруг первичной опухоли, высокая митотическая активность клеток опухоли, веретеноклеточное, невусоподобное и смешаноклеточное строение опухоли и отсутствие пигмента в клетках опухоли.

## Многофакторный анализ морфологических признаков

В последние годы многими исследователями (Л.В.Демидов, 2012; Ч.Рагимов, 2015; М.Х.Айрапетян с соавт., 2015; Huvos A.G., 2014; Balch с.м. et al., 2008; Cascinelli J. et al. 2010) стали применяться при меланоме кожи многофакторный анализ на ЭВМ, но результаты этих исследований не привели пока к единой точке зрения и достаточно противоречивы.

**Прогноз жизни.** Проведенный нами однофакторный анализ в главе II (2а) не в полной мере отражает сущность опухолевого процесса при меланоме кожи, прежде всего потому, что выявляет каждый конкретный признак без учета взаимосвязи между ними. Указанные недостатки в значительной степени нивелируются при использовании многофакторного анализа. Прогноз жизни у наших больных рассматривался в 3-х, 5- и 10-летние сроки, хотя и основная часть летальных исходов наблюдались 3 и 5 лет и составил 67,4% и 87,4%. Для определения прогноза жизни составлены 2 альтернативные группы больных, живших более 3-х лет (94 человека), умершие до 3-х лет (26 человек). Аналогичным образом группировались больные для 5- и 10-летнего срока наблюдения жившие (65 и 24 чел.), умершие до этого срока (32 и 35 чел.). В процессе многофакторного анализа определялись числовые значения каждого градационного признака (далесовские весовые коэффициенты), а также пороговые значения для каждого срока наблюдения. Числовые значения каждой градации и пороговое значение представлены в табл. 82, 83, 84. Для определения вероятности прогноза жизни в 3-х и 5-летние сроки наиболее информативным оказалось сочетание в морфологических признаков: клинико-морфологические бормы опухоли, клеточный состав, митотическая активность клеток, лимфоидно плазмочитарная инфильтрация, уровень инвазии и толщина опухоли. При определении 10-летнего прогноза жизни, были также информативны все вышеизложенные морфологические признаки за исключением уровня инвазии.

Индивидуальное прогнозирование больных меланомой кожи в зависимости от морфологических признаков проводится следующим образом: складываются баллерозакис весовые

коэффициенты каждой гурвтахри с пороговым значением. Если сумма байсовских весовых коэффициентов и порогового значения меньше 0, т.е. Отрицательная, то это означает, что вероятность пережить 3-х, 5- и 10-летние сроки после операции равна 86,2%, 78,53% и 1%, если это число больше 0, т.е. положительная, то вероятность погибнуть в эти же сроки составляет 61,573, 68,7% и 74,3%. Пороговое значение для 3-х и 5-летнего прогноза жизни равняется -0,558, и --0,308, а для 10-летнего - 0,164.

Таким образом, на основании двухэтапного исследования морфологических признаков, втчсочих однокторный и многофакторые анализ, оказались висным для прогноза асизни 3, 5 и 10 лет после операции с точностью до 86, 26. 28,5% и 78, а для прогноза летальных исходов 61, 50, 68,74 и 74,3%.

Таблица 45

*5-летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе многофакторного анализа морфологических признаков*

Наименование признака	Градации признака	Прогноз жизни до 10 лет				Байсовские весовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Клинико-морфологические формы	Поверхностнораспространяющийся	29	44,6	7	21,9	-0,31
	Узловая	32	49,2	22	68,7	0,145
Клеточный состав опухоли	Эпителлоидноклеточная	29	44,6	7	21,9	-0,31
	Невулоподобная	32	49,2	17	53,1	0,033
	Смешаноклеточная	4	6,15	8	25	0,609
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	27	41,5	5	15,6	-0,425
	Средняя и высокая	38	58,4	27	84,4	0,159
Лимфоидно-плазмцитарвая инфильтрация	Слабая или отсутствует	20	30,8	16	50	0,211
	Умеренная	27	41,5	13	40,6	-0,01
	Выраженная	18	27,7	3	9,4	-0,47
Уровень инвазий дермы	I-II	18	27,7	2	6,3	-0,646
	III	29	44,6	14	43,7	-0,009
	IV-V	18	27,7	16	50	0,257
Толщина опухоли в мм	0-1,49	31	47,7	2	6,3	-0,883
	1,5-4,99	31	47,7	22	68,7	0,159
	5 и более	3	4,6	8	25	0,734

Пороговое значение = -0,308

Таблица 46

*10-летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе многофакторного анализа морфологических признаков*

Наименование признаков	Градации признаков	Прогноз жизни до 3 лет				Байесовские весовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Клинико-морфологически с формы	Поверхностно-распространяющийся	13	54,2	7	20	-0,433
	Узловая	10	41,7	25	71,4	0,234
Клеточный состав опухоли	Эпителиоидно-оклеточная	10	41,7	9	25,7	-0,21
	Невусоподобная	0	0	8	22,9	0,712
	Смешанноклеточная	14	58,3	18	51,4	-0,055
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	11	45,8	6	17,1	-0,427
	Средняя и высокая	13	54,2	29	82,9	0,185
Лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация	Слабая или отсутствует	5	20,8	18	51,4	0,392
	Умеренная	10	41,7	14	40	-0,018
	Выраженная	9	37,5	3	8,6	-0,641
Толщина опухоли в мм	0-1,49	8	33,3	3	8,6	-0,59
	1,5-4,99	15	62,5	21	65,7	-0,022
	5 и более	1	4,2	9	25,7	0,79

Пороговое значение = 0,164

Таблица 47

*3-х летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе без учета наблюдения за больным и после лечения Многофакторного анализа клинико-морфологических признаков*

Наименование признака	Градация признака	Прогноз жизни до 3 лет				Байесовские весовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Возраст больных	16-39 лет	114	29,6	43	34,7	0,069
	40-69 лет	271	70,4	81	65,3	-0,032
Пол больных	Мужчины	124	32,2	53	42,7	0,123
	Женщины	161	67,8	71	57,3	-0,073
Локализация опухоли	Голова, шея	52	13,5	23	18,5	0,138
	Туловище	115	29,9	52	42	0,147
	Верх. конеч.	44	11,4	12	9,7	-0,072
	Нижн. конеч.	174	45,2	37	29,8	-0,18
Фон меланомы	Интактная к.	147	38,2	32	25,8	-0,17
	Неvus	238	61,8	92	74,2	0,079
Кровоточивость из опухоли	Не было	135	35,2	10	8,1	-0,638
	Была	248	64,8	114	91,9	0,154
Внешний вид опухоли	Плоский	254	66,3	53	42,7	-0,189
	Узловатый	129	33,7	71	57,3	0,233
Поверхность опухоли	Не изъязвленная	265	69,2	45	37	-0,278
	Изъязвленная	118	30,8	77	63	0,307
Горизонтальные размер опухоли	До 1 см	106	27,5	12	9,7	-0,454
	От 1 до 2 см	217	56,4	74	59,7	0,025
	От 2 до 5 см	59	15,3	35	28,2	0,265
	5 см и более	3	0,8	3	2,4	0,492
Вертикальные размер опухоли	До 0,5 см	330	85,7	83	67	-0,107
	Более 0,5 см	55	14,3	41	33	0,364
Клинико-морфологические стадии	T N M	198	51,4	4	3,2	-1,203
	T N M	187	48,6	120	96,8	0,299
Место лечения первичного очага	ВОНЦ	198	51,7	29	23,4	-0,342
	Другие учрежд.	185	48,3	95	76,6	0,203

Объем хирургического вмешательства	Радикальный	380	98,7	110	89,4	-0,046
	Палиативный	5	1,3	13	10,6	0,907
Вид хирургического лечения	Исечение до 2 см	53	13,8	50	41,3	0,467
	Профилактическая лимфаденэктомия	46	12	14	11,6	-0,025
	Исечение более 2 см	245	64	49	40,5	-0,207
	Криодеструкция опухоли	39	10,2	8	6,6	-0,196
Клинико-морфологические формы	Поверхностно-эпидермальная	56	50,5	5	17,2	-0,557
	Злокачественное десниго	5	4,5	2	6,9	0,094
	Узловая	50	45	22	75,9	0,135
Клеточный состав опухоли	Эпителиоидноклеточная	59	51,3	6	20	-0,501
	Невулоподобная	4	3,5	3	10	0,367
	Веретенчатая	11	9,6	6	20	0,229
	Смешанная	41	35,6	15	50	0,055
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	43	43,9	3	11,5	-0,664
	Средняя	25	25,5	8	30,8	-0,003
	Высокая	30	30,6	15	57,7	0,191
Лимфоцито-плазмочитарная инфильтрация	Слабая или отсутствует	33	33,3	12	46,2	0,053
	Умеренная	31	31,3	12	66,2	0,08
	Выраженная	35	35,4	2	7,6	-0,751
Уровень инвазий дермы	I-II	31	26,5	1	3,2	-0,999
	III	61	52,1	11	35,5	-0,252
	IV	23	19,7	13	42	0,244
	V	2	1,7	6	19,3	0,969
Толщина опухоли в мм	0-1,49	57	49,1	2	6,6	-0,963
	1,5-4,99	54	46,6	19	63,4	0,038
	5 и более	5	4,3	9	30	0,747

Пороговое значение = -0,492

Таблица 48

*5-х летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе без учета наблюдения за больным и после дечения Многофакторного анализа клиннко-морфологических признаков*

Наименование признака	Градация признака	Прогноз жизни до 5 лет				Байесовские несовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Возраст больных	16-39 лет	70	27,2	63	38	0,144
	40-69 лет	187	72,8	103	62	-0,069
Пол больных	Мужчины	84	32,7	70	42,2	0,111
	Женщины	173	67,3	96	57,8	-0,066
Локализация опухоли	Голова, шея	32	12,4	31	18,7	0,176
	Туловище	68	26,5	72	43,4	0,215
	Верх. конеч.	29	11,3	16	9,6	-0,068
	Нижн. конеч.	128	49,8	47	28,3	-0,245
Фон меланомы	Интнактная к.	100	38,9	45	27,1	-0,157
	Невус	157	61,1	121	72,9	0,077
Кровоточивость из опухоли	Не было	85	33,3	20	12	-0,439
	Была	170	66,7	146	88	0,124
Внешний вид опухоли	Плоский	165	64,4	77	46,4	-0,141
	Узловатый	91	35,6	89	53,6	0,8
Поверхность опухоли	Не изъязвленная	175	68,4	71	43,3	-0,202
	Изъязвленная	81	31,6	93	56,7	0,25
Горизонтальные размер опухоли	До 1 см	68	26,5	20	12,1	-0,342
	От 1 до 2см	151	58,7	97	58,4	-0,002
	От 2 до 5см	35	13,6	46	27,7	0,309
	5см и более	3	1,2	3	1,8	0,19
Вертикальные размер опухоли	До 0,5см	225	87,6	114	68,7	-0,105
	Более 0.5см	32	12,4	52	31,3	0,401
Клиннко-морфологические стадии	T № M	142	55,3	8	4,8	-1,059
	T № M	115	44,7	158	95,2	0,328
Место лечения	ВОНЦ	146	57,3	41	24,7	-0,362

первичного очага	Другие учрежд.	109	42,7	125	75,3	0,249
Объем хирургического вмешательства	Радикальный	255	99,2	151	91,5	-0,038
	Паллиативный	2	0,8	14	8,5	1,035
Вид хирургического лечения	Несечение до 2 см	33	12,9	65	39,9	0,484
	Профилактическая лимфаденэктомия	162	63,3	68	41,7	-0,187
	Несечение более 2 см	36	14	17	10,4	-0,136
	Криодеструкция опухоли	25	9,8	13	8	-0,094
Клинико-морфологическая форма	Поверхностно-распространяющаяся	32	47,8	7	20	-0,47
	Злокачественное лентичное	2	3	2	5,7	0,19
	Узловая	33	49,2	26	74,3	0,086
Клеточный состав опухоли	Эпителиально-клеточная	32	45,1	8	22,2	-0,412
	Невусоподобная	2	2,8	4	11,1	0,491
	Веретенноклеточная	4	5,6	7	19,5	0,433
	Смешанноклеточная	33	46,5	17	47,2	-0,098
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	27	41,5	5	15,6	-0,543
	Средняя	18	27,7	9	28,1	-0,111
	Высокая	20	30,8	18	56,3	0,144
Лимфоцито-плазмоцитарная инфильтрация	Слабая или отсутствует	20	29,4	16	50	0,093
	Умеренная	27	39,7	13	40,6	-0,128
	Выраженная	321	30,9	3	9,4	-0,655
Уровень инвазий дермы	I-II	20	28,2	2	5,4	-0,81
	III	32	45,1	16	43,3	-0,111
	IV	17	23,9	13	35,1	0,073
	V	2	2,8	6	16,2	0,667
Толщина опухоли в мм	0-1,49	34	47,9	2	5,6	-1,041
	1,5-4,99	34	47	25	69,4	0,056
	5 и более	3	4,2	9	25	0,667

Пороговое значение = -0,190

Таблица 49

*10-летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе многофакторного анализа клинико-морфологических признаков с учетом наблюдения за больными после лечения*

Наименование признака	Градусы признака	Прогноз жизни до 10 лет				Байесовские весовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Возраст больных	16-39 лет	26	24,8	67	38,3	0,189
	40-69 лет	79	75,2	108	61,7	-0,086
Пол больных	Мужчины	29	27,6	75	42,9	0,141
	Женщины	76	72,4	100	57,1	-0,103
Локализация опухоли	Голова, шея	6	5,7	32	18,3	0,505
	Туловище	16	15,2	77	44	0,461
	Верх. конеч.	14	13,3	16	9,1	-0,164
	Нижн. конеч.	69	65,7	90	28,6	-0,362
Фон меланомы	Интактная к.	37	35,2	43	24,6	-0,157
	Неvus	68	64,8	132	75,4	0,066
Кровоточивость из опухоли	Не было	78	74,3	137	78,3	0,023
	Были	27	25,7	38	21,7	-0,073
Внешний вид опухоли	Плоский	75	72,1	81	46,3	-0,188
	Умбовитый	75	6,7	11	6,3	-0,026
Поверхность опухоли	Не изъязвленная	22	21,2	83	47,4	0,355
	Изъязвленная	79	75,2	78	45,1	-0,227
Горизонтальные размер опухоли	До 1 см	26	24,8	95	54,9	0,341
	От 1 до 2 см	32	30,5	20	11,4	-0,426
	От 2 до 5 см	61	58,1	105	60	0,014
	5 см и более	12	11,4	50	28,6	0,398
Вертикальные размер опухоли	До 0,5 см	99	94,3	119	68	-0,142
	Более 0,5 см	6	5,7	56	32	0,748
Клинико-морфологические стадии	T № M	55	52,4	9	5,1	0,008
	T № M	50	47,6	106	64,9	0,299
Место лечения первичного очага	ВОИЦ	52	49,5	42	24	-0,315
	Другие учрежд.	53	50,5	133	76	0,178
Объем хирургического вмешательства	Радикальный	104	99	101	92,5	-0,032
	Палиативный	1	1	13	7,5	0,892
Вид хирургического лечения	Иссечение до 2 см	15	14,3	69	40,3	0,441
	Профилактическая лимфаденэктомия	66	62,9	70	41	-0,196
	Иссечение более 2 см	23	21,9	18	10,5	-0,328
	Криодеструкция опухоли	1	0,9	14	8,2	0,924
Клинико-морфологическ	Поверхностно-распространяющийся	14	56	6	17,1	-0,59

не формы	Эпителиальное	0	0	2	5,7	0,079
	Узловая	11	44	27	77,1	0,168
Клеточный состав опухоли	Эпителиоидноклеточная	11	42,3	7	19,5	-0,418
	Невероятноподобная	0	0	4	11	0,38
	Веретеноклеточная	1	3,8	7	19,5	0,623
	Смешанноклеточная	14	53,9	18	50	-0,113
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	11	45,8	5	15,2	-0,564
	Средняя	5	20,8	10	30,3	0,079
	Высокая	8	33,4	18	54,5	0,13
Лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация	Слабая или отсутствует	5	20,8	16	48,5	0,283
	Умеренная	10	41,7	14	42,1	-0,076
	Выраженная	9	37,5	3	9,1	-0,649
Уровень инвазии дермы	I-II	6	23,1	2	5,4	-0,699
	III	12	46,1	15	40,6	-0,125
	IV	7	27	14	37,4	0,079
	V	1	3,8	6	16,3	0,556
Толщина опухоли в мм	0-1,49	9	34,6	1	2,8	-1,176
	1,5-4,99	16	61,6	25	69,1	-0,028
	5 и более	1	3,8	10	27,8	0,778

Пороговое значение = 0,222

Индивидуальное прогнозирование при меланоме кожи в зависимости от клинико-морфологических признаков без учета наблюдения за больными после лечения проводится следующим образом: складываются байсовские коэффициенты каждой градации с пороговым значением. Если сумма байсовских весовых коэффициентов и порогового значения меньше 0, т.е. отрицательная, то это означает, что вероятность пережить 3-х, 5- и 10-летние сроки после операции равна 86,5%, 84,0% и 82,0%, если это число больше 0, т.е. положительная, то вероятность погибнуть в эти же сроки составляет 72,6%, 74,7% и 89,7%.

Таким образом, на основе двухэтапного исследования Клинико-морфологических признаков без учета наблюдения за больными после лечения, включающий однофакторный и многофакторный анализ, оказались важными для прогноза жизни 3-х, 5- и 10-ти лет после операции с точностью 86,5%, 84,0% и 82,0%, а для прогноза летальных исходов 72,6%, 74,7% и 89,7% соответственно.

Таблица 50

*3-летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе многофакторного анализа клинико-морфологических признаков с учетом наблюдения за больными после лечения*

Наименование признака	Градации признака	Прогноз жизни до 3-х лет				Бесселевские весовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Возраст больных	16-39 лет	114	29,6	43	34,7	0,069
	40-69 лет	271	70,4	81	65,3	-0,032
Пол больных	Мужчины	124	32,2	53	42,7	0,123
	Женщины	261	67,8	71	57,3	-0,073
Локализация опухоли	Голова, шея	52	13,5	23	18,5	0,138
	Туловище	115	29,9	52	42	0,147
	Верх. конеч.	44	11,4	12	9,7	-0,072
	Нижн. конеч.	174	45,2	37	29,8	-0,18
Фон меланомы	Интактная к.	147	38,2	32	25,8	-0,17
	Неисч.	238	61,8	92	74,2	0,179
Кровоточивость из опухоли	Не было	135	35,2	10	8	-0,638
	Были	148	64,8	114	92	0,154
Внешний вид опухоли	Плоский	254	66,3	53	42,7	-0,189
	Узловатый	129	33,7	71	57,3	0,233
Поверхность опухоли	Не изъязвленная	265	69,2	45	36,9	-0,278
	Изъязвленная	118	30,8	77	63,1	0,307
Горизонтальные размер опухоли	До 1 см	106	27,5	12	9,7	-0,454
	От 1 до 2 см	217	56,4	74	59,7	0,025
	От 2 до 5 см	59	15,3	35	28,2	0,265
	5 см и более	3	0,8	3	2,4	0,492
Вертикальные размер опухоли	До 0,5 см	330	85,7	83	67	-0,107
	Более 0,5 см	55	14,3	41	33	0,364
Клинико-морфологические стадии	T № M	198	51,4	4	3,2	-1,203
	T № M	187	48,6	120	96,8	0,299
Место лечения первичного очага	ВОНЦ	198	51,7	29	23,4	-0,342
	Другие учрежд.	185	48,3	95	76,6	0,203
Объем хирургического вмешательства	Радикальный	380	98,7	110	89,4	-0,046
	Палиативный	5	1,3	13	10,6	0,907
Вид хирургического лечения	Иссечение до 2 см	53	13,8	50	41,3	0,467
	Профилактическая лимфоденэктомия	245	64	49	40,5	-0,207

	Исключено более зем	46	12	14	11,6	-0,025
	Кристаллическая опухоль	39	10,2	8	6,6	-0,02
Клинико- морфологичес- кие формы	Поверхностно-прост- ранно-юшней	56	50,5	5	17,2	-0,557
	Злокачественное лейтнго	5	4,5	2	6,9	0,094
	Учювая	50	45	22	75,0	0,135
Клеточный состав опухоли	Эпителиально-клеточн- я	59	51,3	6	20	-0,501
	Неуеодобная	4	3,5	3	10	0,367
	Веретенчатая	11	9,6	6	20	0,229
	Смешанная	41	35,6	15	50	0,055
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	43	43,9	3	11,3	-0,664
	Средняя	25	25,5	8	30,8	-0,003
	Высокая	30	30,6	15	57,7	0,191
Лимфоидно- плазматическая инfiltrация	Слабая или отсутствует	33	33,3	12	46,2	0,053
	Умеренная	31	31,3	12	46,2	0,08
	Выраженная	35	35,4	2	7,6	-0,751
Уровень инвазии дермы	I-II	31	26,5	1	3,2	-0,999
	III	61	52,1	11	35,3	-0,252
	IV	23	19,7	13	42	0,244
	V	2	1,7	6	19,3	0,969
Толщина опухоли в мм	0-1,49	57	49,1	2	6,7	-0,963
	1,5-4,99	54	46,6	19	63,3	0,038
	5 и более	5	4,3	9	30,0	0,747
Регионарные метастазы	появились в течение 12 мес	20	5,2	64	51,6	0,997
	нет или появились спустя 12 мес.	365	94,8	60	48,4	-0,295
Рецидив опухоли	появились в течение 12 мес	10	2,6	13	10,3	0,606
	нет или появились спустя 12 мес.	374	97,4	111	89,3	-0,036
Транзиторные метастазы	появились в течение 12 мес	0	0	31	25,2	1,983
	нет или появились спустя 12 мес.	385	100	92	74,8	-0,13
Отдаленные метастазы	появились в течение 12 мес	0	0	33	26,8	2,011
	нет или появились спустя 12 мес.	385	100	90	73,2	-0,139

Пороговое значение = 0,492

Таблица 51

*5-летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе многофакторного анализа клинико-морфологических признаков с учетом наблюдения за больными после лечения*

Наименование признака	Градации признака	Прогноз жизни до 5-х лет				Баллесские весовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Возраст больных	16-39 лет	70	27,2	63	38	0,144
	40-69 лет	187	72,8	103	72	-0,069
Пол больных	Мужчины	84	32,7	70	42,2	0,111
	Женщины	173	67,3	96	57,8	-0,066
Локализация опухоли	Голова, шея	32	12,4	31	18,7	0,176
	Туловище	68	26,5	72	43,4	0,215
	Верх. конеч.	29	11,3	16	9,6	-0,068
	Нижн. конеч.	128	49,8	47	28,3	-0,245
Фон меланомы	Интактная к.	100	38,9	45	27,1	-0,157
	Непуче	157	61,1	121	72,9	0,077
Кровоточивость из опухоли	Не было	85	33,3	20	12	-0,439
	Была	170	66,7	146	88	0,124
Внешний вид опухоли	Плоский	165	64,4	77	46,4	-0,141
	Узловатый	91	35,6	89	53,6	0,18
Поверхность опухоли	Не изъязвленная	175	68,4	71	43,3	-0,202
	Изъязвленная	81	31,6	43	56,7	0,25
Горизонтальные размер опухоли	До 1 см	68	26,5	20	12	-0,342
	От 1 до 2 см	151	58,7	97	58,5	-0,002
	От 2 до 5 см	35	13,6	46	27,7	-0,309
	5 см и более	3	1,2	3	1,8	0,19
Вертикальные размер опухоли	До 0,5 см	225	87,6	114	68,7	-0,105
	Более 0,5 см	32	12,4	52	31,3	0,401
Клинико-морфологические стадии	T Mx M	142	55,3	8	4,8	-1,059
	T Mx M	115	44,7	158	95,2	0,328
Место лечения первичного очага	ВОНЦ	146	57,3	41	24,7	-0,362
	Другие учрежд.	109	42,7	125	5,3	0,249
Объем хирургического вмешательства	Радикальный	255	99,2	151	91,5	-0,038
	Палиативный	2	0,8	14	8,5	1,035
Вид хирургического лечения	Иссечение до 2 см	33	12,9	65	40	0,484
	Профилактическая лимфаденэктомия	162	63,3	68	41,7	-0,187
	Иссечение более 2 см	36	14	17	10,3	-0,136
	Криодеструкция опухоли	25	9,8	13	8	-0,094
Клинико-морфологические	Поверхностно-распространя-	32	47,8	7	2	-0,47

Формы	Ющий					
	Злокачественное лигнго	2	3	2	5,7	0,19
	Узловая	33	49,2	26	14,3	0,086
Клеточный состав опухоли	Эпителиоидноклеточ ная	32	45,1	8	22,2	-0,412
	Неэпителиоидная	2	2,8	4	11,1	0,491
	Веретеноклеточная	4	5,6	7	19,5	0,433
	Смешанноклеточная	33	46,5	17	47,2	-0,098
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	27	41,5	5	15,6	-0,543
	Средняя	18	27,7	9	28,1	-0,111
	Высокая	20	30,8	18	56,3	0,144
Лимфоидно- плазмощтарвая инфильтрация	Слабая или отсутствует	20	29,4	16	50	0,043
	Умеренная	27	39,7	13	40,6	-0,128
	Выраженная	21	30,9	3	9,8	-0,655
Уровень инвазии дурмы	I-II	20	28,2	2	2,7	-0,81
	III	32	45	16	22,5	-0,111
	IV	17	24	13	18,3	0,073
	V	2	2,8	6	8,5	0,667
Толщина опухоли и мм	0-1,49	34	47,9	2	5,6	-1,041
	1,5-4,99	34	47,9	25	69,4	0,056
	5 и более		4,2	9	25	0,667
Регионарные метастазы	появились в течение 12 мес 13	13	5,1	69	41,5	0,915
	появились от 12 до 36 мес	7	2,7	30	18,1	0,822
	нет или появились спустя 12 мес.	237	92,2	67	40,4	-0,358
Решлив опухоли	появились в течение 12 мес	8	3,1	14	8,4	0,433
	появились от 12 до 36 мес	1	0,4	4	2,4	0,792
	нет или появились спустя 12 мес.	248	96,5	148	89,2	-0,034
Транзиторные метастазы	появились в течение 12 мес	0	0	31	18,8	1,681
	появились от 12 до 36 мес	2	1	22	13,3	1,231
	нет или появились спустя 12 мес.	258	99	122	73,9	-0,167
Отдаленные метастазы	появились в течение 12 мес	1	0,4	65	39,4	2,003
	появились от 12 до 36 мес	0	0	15	9,1	1,366
	нет или появились спустя 12 мес.	256	99,6	85	51,5	-0,289

Пороговое значение = -0,190

Таблица 52

*10-летний прогноз жизни больных меланомой кожи на основе многофакторного анализа клинико-морфологических признаков с учетом наблюдения за больными после лечения*

Наименование признака	Градации признака	Прогноз жизни до 10-х лет				Байесовские весовые коэффициенты
		жив		умер		
		К-во б-х	%	К-во б-х	%	
Возраст больных	16-39 лет	26	24,5	64	47	0,178
	40-69 лет	80	75,5	116	63	-0,078
Пол больных	Мужчины	30	28,3	71	43	0,181
	Женщины	76	71,7	105	57	-0,094
Локализация опухоли	Голова, шея	7	6,6	34	18,5	0,477
	Туловище	16	15,1	81	44	0,465
	Верх. конеч.	14	13,2	17	9,2	-0,155
	Нижн. конеч.	69	65,1	52	28,3	-0,362
Фон меланомы	Интактная к.	37	34,9	41	26,6	-0,118
	Неvus	69	65,1	135	73,4	0,052
Кровоточивость из опухоли	Не было	38	35,8	24	13	-0,439
	Были	68	64,2	160	87	0,132
Внешний вид опухоли	Плоский	76	72,4	85	46,2	-0,191
	Узловатый	29	27,6	91	53,8	0,294
Поверхность опухоли	Не изъязвленная	79	74,5	83	45,0	-0,218
	Изъязвленная	27	25,5	91	54,4	0,325
Горизонтальный размер опухоли	До 1 см	33	31,1	23	12,5	-0,396
	От 1 до 2 см	61	57,6	108	58,7	0,009
	От 2 до 5 см	10	9,4	50	27,2	0,459
	5 см и более	2	1,9	3	1,6	-0,063
Вертикальный размер опухоли	До 0,5 см	100	94,3	127	69	-0,136
	Более 0,5 см	6	5,7	57	31	0,738
Клинико-морфологические стадии	T N <sub>0</sub> M	56	52,8	14	7,6	-0,842
	T N <sub>1</sub> M	50	47,2	170	92,4	0,292
Место лечения первичного очага	ВОНЦ	52	49,1	47	25,5	-0,283
	Другие учрежд.	54	50,9	137	74,5	0,165
Объем хирургического вмешательства	Радикальный	105	99,1	169	92,3	-0,033
	Полноочаговый	1	0,9	14	7,7	0,907
Вид хирургического лечения	Иссечение до 2 см	15	14,3	69	40	0,441
	Профилактическая лимфаденэктомия	66	62,9	79	40,4	-0,196
	Иссечение более 2 см	23	21,9	18	10,4	-0,328
	Криодеструкция опухоли	1	0,9	14	8,2	0,924
Клинико-морфологические формы	Поверхностно-распространяющаяся	14	56	7	18,4	-0,541
	Злокачественное лентиго	0	0	2	5,3	0,062

	Учювая	11	44	29	76,3	0,181
Клеточный состав опухоли	Эпителиоидноклеточная	11	42,3	10	25,6	-0,281
	Некученолобная	0	0	4	10,3	0,363
	Веретенноклеточная	1	3,8	7	18	0,606
	Смешанноклеточная	14	53,9	18	46,1	-0,13
Митотическая активность клеток опухоли	Низкая	11	45,8	6	17,1	-0,503
	Средняя	5	20,8	10	28,6	0,062
	Высокая	8	33,4	19	54,3	0,136
Лимфогенно-плазмолитарная инфильтрация	Слабая или отсутствует	5	20,8	18	51,4	0,317
	Умеренная	10	41,7	14	40	-0,093
	Выраженная	9	37,5	3	8,6	-0,717
Уровень инвазий дермы	I-II	6	23,1	3	7,5	-0,541
	III	12	46,2	17	42,5	-0,088
	IV	7	26,0	14	35	0,062
	V	1	3,8	6	15	0,539
Толщина опухоли в мм	0-1,49	9	34,6	3	7,7	-0,717
	1,5-4,99	16	61,6	26	66,7	-0,029
	5 и более	1	3,8	10	25,6	0,76
Регионарные метастазы	появились в течение 12 мес 13	5	4,7	72	39,1	0,919
	появились от 12 до 36 мес	4	3,8	31	16,8	0,65
	нет или появились спустя 12 мес.	0	0	4	2,2	0,363
Рецидив опухоли	появились в течение 12 мес	97	91,5	77	41,9	-0,342
	появились от 12 до 36 мес	0	0	31	17,6	1,252
	нет или появились спустя 12 мес.	1	0,9	22	12,5	1,103
Транзиторные метастазы	появились в течение 12 мес	0	0	7	4	0,606
	появились от 12 до 36 мес	105	99,1	123	69,9	-0,171
	нет или появились спустя 12 мес.	0		65	35,5	1,573
Отдаленные метастазы	появились в течение 12 мес	0		15	8,2	0,937
	появились от 12 до 36 мес	0		8	4,4	0,664
	нет или появились спустя 12 мес.	106	100	95	51,9	-0,287

Пороговое значение = -0,240

Индивидуальное прогнозирование при меланоме кожи в зависимости от клинико-морфологических признаков без учета наблюдения за больными после иссечения первичной опухоли на основе многофакторного анализа позволили нам прогнозировать вероятность остаться в живых 93%, 93,4% и 85,58%, а умерет в эти же сроки 74,3%, 76,5% и 87% соответственно.

## ГЛАВА II

**ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМА КОЖИ И ВЫБОР НА ОСНОВЕ ДАННОГО АНАЛИЗА НАИБОЛЕЕ АДЕКВАТНОГО ПЛАНА ЛЕЧЕНИЯ****Профилактическая лимфаденэктомия при меланоме кожи в I клинической стадии заболевания**

В многочисленных клинических исследованиях установлено, что выживаемость больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы достоверно ниже, чем больных без метастазов (Баженова А.П., 2015; Valoh s, M. et al., 2011; Bricle H, A. et al., 2019; Панов Д., Митров Т., Киров Ст., 2012; Griffel m. 2011). В связи с этим как в нашей стране, так и за рубежом исследователями была предложена профилактическая лимфаденэктомия (Баженова А.П., 2015; Вагнер Р.И., Столяров В.И., Хачатурян Л. М., 2011; Гуртова И.Л., 2012; Раков А.И., Баженова, А.П., 2012; Ariel I.M., 2010; Glöser A. 2019; Norwell S.T. et al., 2012). Сторонники профилактического удаления регионарных лимфатических узлов обосновывают свою точку зрения, ссылаясь на частоту скрытого, субклинического метастазирования меланом. Так, в клинически неподозрительных лимфатических узлах при гистологическом исследовании после удаления частота микрометастазов составляет 5-34% (Авдей Д.Д., 2013; Ariel I.M., 2012, Ballantyne A.J, 2010; Goldsmith L.J., 2019; Milton G. 2012;). Результаты профилактической лимфаденэктомии важны для клиницистов в свете их влияния на выживаемость больных.

S.Norwell и соавт (2017) считают, что профилактическую лимфаденэктомию необходимо выполнять потому, что 5-летняя выживаемость больных после нее составляет 69% против 29% в группе лиц, которым это вмешательство не производилось. По данным J.Ariel (2010) у 122 больных меланомой кожи туловища в I клинической стадии и после профилактической лимфаденэктомии 10-летняя выживаемость составила 38%, а у 62%, больных, которым это вмешательство не производилось, -

23%. С.Chardot и соавт. (2008) при анализе результатов лечения 91 женщины меланомой нижних конечностей установили, что у 59 больных, которым была выполнена профилактическая лимфаденэктомия, 5-летняя выживаемость составила 78%, у остальных, которым подобная операция не производилась, - 43. Поэтому авторы считают эту операцию оправданной и необходимой. I.Turkula и соавт. (2014) провели анализ результатов лечения 58 больных инвазивной меланомой кожи I стадии в области головы и шеи. 41 больному I-й группы иссечение лимфатических узлов произведено одновременно с удалением опухоли, II-й группы — в более поздние сроки, лишь при развитии метастазов в лимфатических узлах. Последующие рецидивы и метастазы у больных 2-й группы развились раньше, чем в I-й группе (соответственно в среднем на 9-м и 30-м месяцах). смерть от прогрессирования заболевания также наступила раньше (в среднем соответственно через 26 и 41 месяц).

По мнению авторов, профилактическое удаление лимфатических узлов при локализации первичного очага в области головы и шеи целесообразно.

Ряд исследователей указывают, что частота скрытых метастазов коррелирует с толщиной опухоли - одним из наиболее важных прогностических факторов. Так, при опухоли толщиной менее 0,76 мм скрытых метастазов практически не было, при толщине опухоли 0,76–1,5 мм они отмечены у 7% больных. 1,5–4 мм – у 10–20%, более 4 мм – у 35–36% больных (Mastenbauer E.R.

2014; Waclawiszek H. W. et al. 2013). Y.Lee (2010) провел рандомизированное исследование в 2 группах больных и показал, что профилактическая лимфаденэктомия улучшает прогноз у больных меланомой кожи: при IV уровне инвазии 3-летняя выживаемость составила 70,1% против 58,3%, при толщине опухоли в пределах 1,6–4,5 мм выживаемость к этому периоду наблюдения равнялась 78,5% против 69,7%. Эти результаты подтверждаются исследованиями C.Valch и соавт. (2012), которые установили, что независимо от локализации первичного очага опухоли профилактическая региональная лимфаденэктомия достоверно улучшила выживаемость больных

толщиной опухоли от 1,5 по 4. При толщине опухоли, не превышающей 1,5 мм. как правило, инвазия опухолевых клеток в дерму не выражена и вероятность развития регионарных метастазов невелика. В то же время при толщине опухоли более 4 мм инвазия достигает ретикулярного слоя дермы или подкожной жировой клетчатки, где хорошо развита сеть лимфатических и кровеносных сосудов. Поэтому при такой толщине опухоли возможен занос меланомных клеток не только в лимфатические узлы, но и гематогенно во внутренние органы. В пользу проведения лимфаденэктомии с профилактической целью в настоящее время свидетельствуют следующие факты: в 34% наблюдений при избирательной лимфаденэктомии выявляются скрытые метастазы, в то время как клинически лимфатические узлы не определяются, что дает информацию для прогноза, а также составления адекватного плана лечения. Если при I-II уровнях инвазии профилактическое вмешательство на лимфатических узлах не улучшает выживаемости, то при III, IV уровнях инвазии 5-летняя выживаемость в случае проведения подобных вмешательств составляет 90–70%, без него – 65–57% (Goldman L.J., 2010; Goldsmith H.S. 2019; Holmen E., Carmack Moseley H.S. 2017; Lacour J. et al., 2008; Szczygiel K. 2019).

В то же время многие исследователи возражают против проведения профилактической лимфаденэктомии, считая, что эта операция не улучшает выживаемости больных, а иногда даже ухудшает результаты лечения (Демидов Л.В., 2012; Ларищенко Т.Г., 2017; Davis N.c., 2016; Nietanen T, et al., 2015; Karakausis C.P. et al., 2010; Karakausis C.P.e.a, 2010; Lee Y.T.N. Winzer K.J. e.a, 2010).

Оценивая эффективность лечения больных меланомой кожи I клинической стадии, которым была произведена профилактическая лимфаденэктомия, ряд исследователей только в 5 и 11% наблюдений гистологически выявили метастазы в лимфатических узлах, в связи с чем они эту операцию считают нецелесообразной (Ballantyne A. J., 2010; Milton G. W. et al., 2012). Изучая отдаленные результаты лечения у 29 больных меланомой кожи после широкой электроэксцизии опухоли и профилактической лимфаденэктомии, Р.Иконописов и соавт. (2014) отметили, что 5-летняя выживаемость этой группы

больных была такой же, как у больных, подвергнутых только электроэксцизии, а 10-летняя выживаемость даже выше у больных, которым лимфаденэктомия не производилась. Авторы считают, что лимфатические узлы являются естественной коммунной защитой и своеобразным биологическим фильтром, предупреждающими гематогенное метастазирование меланомы.

С.Chardot и соавт. (2008), исследуя 90 больных меланомой кожи туловища, также показали, что проведенное у части больных профилактическое удаление лимфатических узлов, не улучшило 5-,10-летней выживаемости по сравнению с больными, которым подобное вмешательство не выполнялось.

В настоящее время Международный справочный центр ВОЗ по оценке методов диагностики и лечения меланом кожи приводит кооперированное исследование, в котором принимает участие и ВОНЦ АМН СССР, с целью установить, способна ли профилактическая лимфаденэктомия при меланоме кожи туловища I клинической стадии и толщине опухоли более 1,5 мм улучшить выживаемость больных. В 2017 г. проведено аналогичное исследование с целью определения эффективности профилактических лимфаденэктомии при меланоме кожи дистальных 2/3 конечностей, когда опухоль локализуется в относительном отдалении от регионарных лимфатических коллекторов. В связи с этим у 267 больных наряду с иссечением первичной опухоли была выполнена профилактическая лимфаденэктомия, - только иссечение первичной опухоли и лечебная отсрочечная лимфаденэктомия при появлении регионарных метастазов. Результаты лечения в этих группах не различались, независимо от уровня инвазии, толщины и величины первичной опухоли. Это подтвердило неэффективность профилактического удаления лимфатических узлов при локализации опухоли на конечностях (Paolucci R. et al., 2012; Veronesi u. et al., 2012).

Анализ представленных данных достаточно убедителен как для сторонников, так и для противников подобного хирургического вмешательства, однако, он не вносит полной ясности в решение этого вопроса, а скорее еще больше усложняет его. Поэтому в настоящее время ряд исследователей пытаются выработать различного рода показания к выполнению

профилактической лимфаденэктомии (Jung B.C., 2012; Occhipinti s. et al., 2013). Одни авторы предлагают выполнять профилактическую лимфаденэктомию в случае расположения опухоли в непосредственной близости от регионарных лимфатических узлов, при ее больших размерах, распаде с кровотечением и изъязвлением поверхности (Daviv N.v., 2015; Martijn G. и соавт., 2013; Medina J.E., 2014; Schreiber M.M., 2011; Winter H. et al., 2011), другие рекомендуют производить эту операцию только при — IV уровнях инвазии независимо от других клинических параметров (Авдей Л.Л., Coldman L.J., 2010; Hietanen и соавт., 2015; Holmes E. и соавт., 2017; Humphrey L.J. 2011; Lacour J. и соавт., 2008; Szczygiel K. 2019; Wanebo b соавт., 2015), третьи считают целесообразным выполнять профилактическую регионарную лимфаденэктомию, ориентируясь на толщину опухоли инвазии (Mastenbauer E.R., 2014; Waclawiszek H.W. и соавт., 2013). Мнения исследователей по этому вопросу разноречивы. Имеются данные о том, что профилактическая лимфаденэктомия показана при всех опухолях толщиной более 1,5 мм, так как она вдвое улучшает результаты лечения ( Breslow A. 2015, Geelhoed G. и соавт., 2017; GLöser A., 2019; Krati Z. и соавт., 2013; Milton S.W. и соавт., 2013). Наряду с этим некоторые авторы рекомендуют производить профилактическую лимфаденэктомию только при толщине опухоли от 0,76 до 4 мм. При этом указывается, что операция не улучшает прогноза при толщине опухоли менее 0,76 мм или более 4 мм ( Berdeaux D. и соавт., 2013; Donald H. и соавт., 2013; Kraiser s.if. и соавт., 2012; Reintgen D.S. и соавт., 2013; Sbrano E. 2011). Однако H.Mertijn и соавт. (2014), наоборот, предлагают выполнять лимфаденэктомию при толщине опухоли более 5 мм, считая, что в большинстве случаев метастазы наблюдаются именно при этой толщине инвазии. По мнению H. Wanebo и соавт. (2015), при рассмотрении данного вопроса необходимо учитывать, несколько морфологических показателей и производить профилактическую лимфаденэктомию при узловом типе меланомы III—IV уровня инвазии с толщиной опухоли более 1 мм.

Учитывая, что прогноз заболевания у мужчин хуже, чем у женщин, S.Valch и соавт. (2012) рекомендуют выполнять эту

операцию у мужчин даже при толщине опухоли от 0,76 до 1,5 мм. Некоторые исследователи указывают, что профилактическую лимфаденэктомию целесообразно производить при толщине опухоли 0,85-1,69 мм в сочетании с неблагоприятной локализацией первичного очага меланомы в верхних отделах торса, занесочковых отделах плеча, на задней и боковых поверхностях шеи и задних отделах волосистой части кожи головы, а также у большинства больных с толщиной опухоли 1,70-3,64 мм и IV, V уровнями инвазии (Dey C.L. и соавт., 2012; Ghussen F. et al., 2011).

Таким образом, влияние профилактической лимфаденэктомии на исход меланомы кожи I стадии до конца не установлено и необходимо дальнейшее изучение этого вопроса на большом клиническом материале с учетом различных прогностических признаков. Возможно, что при II—V уровне инвазии эта операция действительно показана, если опухоль локализуется в непосредственной близости от регионарных лимфатических коллекторов, а также на туловище, так как это связано с большим риском развития метастазов, однако какой критической величины должна достигать толщина опухоли, чтобы полностью оправдать подобную операцию, до сих пор неясно. Трудно согласиться с мнением H. Wanebo и соавт. (2015), которые считают, что если толщина опухоли хотя бы незначительно превышает 1 мм, профилактическая лимфаденэктомия показана и будет действительно эффективной, так как 5-летняя выживаемость в такой группе больных достаточно высока, а склонность к метастазированию не выражена из-за того, что обычно инвазия при такой толщине опухоли не превышает III уровня. Как относиться к Шуровню инвазии? Считать ли его прогностически неблагоприятным и подвергать ли больных профилактической лимфаденэктомии? А.Бреслау (2010) показал, что при уровне инвазии прогноз заболевания благоприятный в случае толщин опухоли, не превышающей 0,76 мм, однако процент таких меланом крайне невелик и чаще встречаются меланомы толщиной более 0,76 мм. Следует также отметить, что уровень инвазии и толщина опухоли, по-видимому, не всегда позволяют предсказать прогноз заболевания. Существует определенный процент больных,

жирующих 5 лет и более, а меланомой толщиной 2-4 мм и более, IVБУ уровнем инвазии, у которых метастазы если и появляются, то не в ранние сроки наблюдения. Все эти вопросы в настоящее время до конца не решены.

Для определения целесообразности выполнения профилактической лимфаденэктомии нами проанализированы результаты лечения 531 больного с меланомой кожи в I клинической стадии, подвергшихся только хирургическому лечению. У всех больных клинически лимфатические узлы были интактными. Из 531 больного 457 - произведено иссечение опухоли, отступя более 2 см от ее краев, остальным – 74 больным – одновременно и профилактическая лимфаденэктомия. У больных, которым производилась профилактическая лимфаденэктомия, при гистологическом исследовании метастазов в лимфатические узлы не было. Эти две группы больных были сопоставлены по полу, возрасту, локализации первичной опухоли, уровню инвазии, толщине опухоли в мм, клинико-морфологической форме, митотической активности клеток и лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации вокруг опухоли. Возраст больных, в обеих группах составил от 16 до 70 лет в среднем — 45 лет.

Среди 74 больных подвергшихся профилактической лимфаденэктомии. Мужчин было 29 и женщин 45 человек. Первичная опухоль локализовалась на коже головы, шеи у 4, на туловище у 21, на верхних конечностях – у 12 и на нижних конечностях – у 37 больных.

Из всех больных с профилактической лимфаденэктомией у 34 определено клинико-морфологические формы, уровень инвазии и толщина опухоли в мм. Чаще всего встречалась узловатая форма (76,5%), III – V уровень инвазии (82,3%) и толщина опухоли более 1,5 мм (76,4%). Такие гистологические параметры расцениваются сторонниками профилактической лимфаденэктомии, как неблагоприятные и по их мнению. Должны обязательно сопровождаться удалением лимфатических узлов (Breslow A. 2015; Geelhoed G. et al., 2015; Holmes E. : Wanobo H. et al. 2017.). Несмотря на это выживаемость группы больных, подвергшихся профилактическому иссечению регионарных лимфатических узлов, практически не отличалась

от китаемости больных, которым подобное хирургическое вмешательство на производилось (см. рис.) и таблицу приложения

При анализа 3-х, 5- и 10-летней выживаемости выявлено незначительное различия, которые оказались статистически недостоверными ( $P > 0,05$ ). При профилактическом удалении лимфатических узлов 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 78,1%, 72,3 и 69,8%, при удалении только первичного очага опухоли - 85, 5а. 79,4 и 74,0% соответственно. Ретроспективное исследование показало, что в целом профилактическая лимфаденэктомия не улучшает прогноз у больных меланомой кожи в I клинической стадии заболевания.

Анализируя результаты профилактической лимфаденэктомии в зависимости от пола, а также от локализации первичной опухоли мы также не выявили достоверные различия в выживаемости между больными, которым было и не была произведена данная операция ( $P > 0,05$ ) (см. таблицу 91 ).

Из таблицы видно, что профилактическая лимфаденэктомия не улучшает результаты лечения как у мужчин, так и у женщин. Произведение подобной операции так же нецелесообразно при любой локализации первичной опухоли в связи с отсутствием достоверных различий в выживаемости.

Мы также рассмотрели целесообразность профилактической лимфаденэктомии в зависимости от прочности значимых морфологических признаков как: толщина опухоли в мм по Бреслову, уровень инвазии опухолевых клеток в дерму по Кларку, клинико-морфологических форм опухоли, митотической активности клеток, и лимфоидно-плазмонтарной инфильтраты вокруг опухоли (см. таблицы 29 приложение). Полученные на данные свидетельствует о том, что независимо от вышеизложенных морфологических признаков профилактическая лимфаденэктомия не улучшает результаты лечения.

Таблица 53

Выживаемость больных меланомой кожи в I клинической стадии заболевания при профилактической лимфаденэктомии и без нее в зависимости от клинических признаков

Клинически признаки		Профилактическая лимфаденэктомия была +, не была -	n	Выживаемость, %			P
				3 года	5 лет	10 лет	
Пол больных	Мужчины	+	29	78,9±8,5	68,4±10,0	63,4±10,0	>0,05
		-	145	80,9±3,7	73,5±4,4	66,7±5,6	
	Женщины	+	45	77,9±6,5	74,6±7,6	71,0±7,5	>0,05
		-	312	87,7±2,1	81,7±2,7	77,1±3,2	
Локализация опухоли	Голова, шея	+	4	75,0±21,6	50,0±25,0	50,0±25,0	>0,05
		-	33	67,2±8,5	57,4±9,7	60,0±14,3	
	Туловище	+	21	60,0±14,3	60,0±14,3	60,0±14,3	>0,05
		-	185	79,7±3,4	67,6±4,5	60,6±5,6	
	Верх. конеч.	+	12	90,9±8,6	77,9±14,1	77,9±14,1	>0,05
		-	55	86,1±5,2	86,1±5,2	81,7±6,6	
	Нижн. конеч.	+	37	80,7±6,5	77,5±7,0	73,9±7,5	>0,05
		-	184	94,5±1,9	91,8±2,4	88,0±3,1	

Учитывая большой интерес исследователей к тому, что способна и профилактическая лимфаденэктомия при меланоме как толщины I клинической стадии и толщине опухоли более 1,5 мм улучшить выживаемость больных, мы провели анализ 55 больных с данными критериями. Из изучаемых 55 больных с локализацией опухоли на туловище 12-ряду с иссечением первичной опухоли, была выполнена профилактическая лимфаденэктомия, а у 43 - только иссечение первичной опухоли. Выживаемость больных с профилактической лимфаденэктомией в 3-, 5- и 10-летние сроки наблюдения составили 64,2%, она была ниже по сравнению 73,9%, 66,5% и 49,9% выживаемость больных, которым подобное вмешательство не производилось, однако различия между нами были статистически недостоверны ( $P > 0,05$ ) (см. рис. и таблицу 30 приложения).

Аналогичное исследование мы провели с больными, у которых опухоль была локализована на коже конечностей. Из 71 больного с данной локализацией опухоли 12 - произведена профилактическая иссечение лимфатических узлов и у 59 - только иссечение первичного очага опухоли. В группе больных с профилактической лимфаденэктомией 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 62,9%, она была намного ниже по сравнению с 89, 91, 89,9 и 84,3 выживаемость больных, которым данная операция не проводилась, однако различия между нами были статистически недостоверны ( $P > 0,05$ ) (рис 59 и таблицу 31 приложения). Эти данные соответствуют результатам, полученных в 1977 г. Международным справочным центром ВОЗ по изучению меланомы кожи конечностей.

Таким образом проведенные нами исследования указывают на нецелесообразность профилактического удаления лимфатических узлов при толщине опухоли более 1,5 мм не только при локализации опухоли на конечностях, но и на туловище. Мы попытались провести подобное исследование у больных с локализацией опухоли на голове и шее. Больных с этой локализацией толщиной опухоли более 1,5 мм было всего лишь 8 человек, из них только двум произведена профилактическая лимфаденэктомия. Недостаточное количество больных и малые сроки наблюдения не позволили нам сделать какие-либо выводы при этой локализации опухоли.

Нами также проведен анализ выживаемости больных с профилактической лимфаденэктомией и без нее при меланоме кожи туловища и конечностях при EУ уровнях инвазии. Больных с локализацией опухоли на туловище с данным уровнем инвазии было 73 человека, из них 12 - проведена профилактическое иссечение лимфатических узлов, а у 61 - только иссечение первичной опухоли. В группе больных с профилактической лимфаденэкт Омией показатели 3-, 5- и 10-летней

выживаемости были такие же как и у больных с этой же локализацией при толщине опухоли более 1,5 мм и составили 64, 2%, она также была ниже по сравнению 84,5%, 79,4% и 68,8% выживаемостью больных, которым данная операция не производилась, однако достоверные различия между ними не выявлены ( $P > 0,05$ ) (см. таблицу 32 приложения).

Больных с локализацией опухоли на коже конечностей с Ш-V уровнем инвазии было 100 человек, из них 14 - наряду с иссечением первичной опухоли была выполнена профилактическая лимфаденэктомия, а у 86 - только иссечение первичной опухоли. У больных с профилактической лимфаденэктомией выживаемость в 3-, 5- и 10-летние сроки наблюдения составила 66,6%, она была намного ниже по сравнению 89, 2%, 89,2% и 85,5% выживаемостью больных, которым подобное вмешательство не производилось, однако различия между Едид были статистически недостоверными ( $P > 0,05$ ). Следовательно при I-IV уровне инвазии профилактическая лимфаденэктомия не улучшает результаты лечения у больных с локализацией опухоли на туловище и конечностях.

Несмотря на полученные результаты все больные с помощью ЭВМ в зависимости от совокупности клинико-морфологических признаков в 3-, 5- и 10-летние сроки наблюдения на основе многофакторного анализа были разделены на 3 прогностические группы: (см. главу II многофакторный анализ клинических признаков без учета наблюдения за больными после лечения). I группа больных с хорошим прогнозом живущие 10 и более лет), сюда вошли 283 больных, которым произведено только иссечение опухоли отступя более 2 см от ее края и 40 больных с профилактической

лимфаденэктомией; 2 группа – со средним прогнозом (живущие от 3 до 10 лет), сюда вошли соответственно 89 и 16 больных; 3 группа – с плохим прогнозом (сюда вошли больные, умершие в течение 3-х лет); 85 и 18 дольных. Количество больных и кривые выживаемости представлены на рис. 58 и таблице 33 приложения.

Можно заметить, что профилактическая лимфаденэктомия в группах больных с хорошим и средним прогнозом не улучшает результаты лечения, в группе больных с плохим прогнозом показатели выживаемости у больных с профилактической этилјаденэктомией были намного ниже, чем у больных, которым подобная операция не проводилась, однако достоверные различия в выживаемости между этими группами больных нами не выявлены ( $P > 0,05$ ).

Таким образом, проведенный статистически анализ прогностически значимых признаков как на основе однофакторного, так и многофакторного исследования показали, что профилактическая лимфаденэктомия независимо от клинικο-морфологических признаков заболевания не влияет на результаты лечения у больных меланомой кожи в технической стадии заболевания.

ГЛАВА III

**АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ В I КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

---

Вопрос о целесообразности проведения адьювантной химиотерапии при меланоме кожи после радикального оперативного вмешательства в настоящее время привлекает внимание Клиницистов всего мира. Из-за большой вариабельности клинического развития меланомы почти в 50% случаев невозможно исключить раннего скрытого метастазирования и диссеминации, что требует адьювантной терапии цитостатиками с целью профилактики развития рецидивов и метастазов (Braun w. et al., 2010). Лишь немногие исследователи в связи с отсутствием соответствующих эффективных препаратов профилактическое лечение дополнительно. К хирургическому иссечению опухоли считают нецелесообразным (Mackie R. M., 2012; Margales R.J., 2013).

В последние годы проблеме лекарственного лечения меланомы уделяется большое внимание. Активно ведется поиск путей химиопрофилактики рецидивов и метастазов после радикального хирургического лечения при злокачественной меланоме кожи. Не которые авторы считают, что профилактическую химиотерапию следует применять после каждого лечебного хирургического вмешательства (Krakowski V., 2008; Mainzer k. 2008). Поскольку пик метастазирования приходится на первые 1,5 года после операции, то следует "перекрывать" этот опасный период (В.В.Яворский, 2015). Адьювантная химиотерапия в основном рекомендуется после оперативного удаления первичной опухоли при локальных и локально-регионарных формах меланомы (В.В.Яворский, 2015). Golomb E.m. et al. (2017) сообщили о применении дактиномицина с профилактической целью у больных с локально-регионарной формой меланомы кожи, у которых в сроки наблюдения от 14 до 50 месяцев рецидивов и метастазов не было.

Наиболее эффективным средством при лечении меланомы зарубежные авторы считают ДТИК (Luce J.k., 1972; Thivolet

J., 2010). Однако некоторые исследователи отмечают, что использование ДТИК с профилактической целью не дает положительных результатов. Так, в рандомизированном исследовании Hill C.J. et al. (2015 и 2008) проводили 4 профилактических курса ДТИК за 12 месяцев 87 больным из группы в 174 больных с I--III уровнем инвазии по Кларку после хирургического лечения. Средняя длительность ремиссионного периода среди пациентов, получавших ДТИК, оказалась значительно короче (40 недель против 73 недель при чисто хирургическом лечении), также как и средняя продолжительность жизни (103 недели против 133 недели). Banzet et al. (2008) и Jacquillat et al. (2019) проводили адъювантную комбинированную химиотерапию у II больных меланомой с уровнем инвазии III, IV и V. Через месяц после иссечения опухоли начинали однонедельные курсы химиотерапии с в/в введением тиотэфа 6 мг/м<sup>2</sup>, руфохромомидина 60 мг/м<sup>2</sup>. Через 24 месяца после операции были живы без рецидива и метастазов 81% больных, получавших химиопрофилактическое лечение, тогда как в случае часто хирургического лечения - лишь 65% больных (p 0,05). Анализируя результаты этой работы Vogika (2019) отметил, что адъювантная химиотерапия оказывает на мужчин более заметное положительное влияние, чем на женщин. Как установили сами авторы Jane guillat et al. (2019), даже у женщин удается продлить период ремиссии с помощью предложенного профилактического курса.

Kolari C.K. (2019) у 21 больного с меланомой III- уровня инвазии послеоперационную полихимиотерапию дактиномицино в сочетании с виноластином и натуланом в течение одного года. Результаты получены весьма обнадеживающие. За 24 месяца наблюдения рецидивы отмечены лишь у одного больного и не было ни одного смертельного исхода, тогда как в контрольной группе рецидивы зарегистрированы в 65% случаев (статистически значимое различие - p 0,01), а выживаемость составила 77% (p 0,05). У 16 больных со II стадией меланомы результаты оказались хуже, чем в случаях с I стадией болезни. Л.М.Когония (2019), изучая возможности применения комбинированной химиотерапии

нитрозометилмочевиной (НММ), винкристином, дактиномицином у больных с локально регионарной формой злокачественной меланомы (стадии T1-2 м) для профилактики рецидивов и метастазов после оперативного лечения выявила статистически значимое увеличение выживаемости у больных терапевтической группы по сравнению с контрольной группой. Н.П.Дементьева (2019) для профилактики рецидивов и метастазов при меланоме кожи после хирургического лечения предлагает комбинированную химиотерапию НММ + простидин или НММ + дактиномицин + винкристин.

Le Cam. N. et al. (2008) рекомендуют при меланоме кожи III-у уровня инвазии после операции профилактическую поли- или Монохимиотерапию (циклофосфамид, метотрексат, винкристин, актиномицин, НММ, ДТИК) особенно при IV уровне инвазии. Sohrat (2013), Jonsson P.E. et al. (2013) изучали гипертермическую регионарную перфузию при меланоме конечности I ст. в группе высокого риска. Для регионарной перфузии применяли мелделан при температуре 37,5° или 40°С. В течение соответственно 45 или 60 мин. 5-летняя выживаемость при опухоли толщиной (3 мм составила 89%, 3-4 мм - 75%, 4-5 мм - 62% 5 мм ford k. et al. -50%. При IV уровне инвазии опухоли 5-летнее, выживаемоста без признаков рецидива составила 8%, при у уровне - 33%. Метастазы в лимфоузлы развились на протяжении 5-16 лет у 205 больных. 3-летняя выживаемость составила 94%.

Aubert C. (2019) для химиоиммунопрофилактики рекомендуют с рагвим, БЦЖ в комбинации с CCNU. Allaba K. et al. (2010) для профилактики у 26 больных с меланомой подошвы после широкого хирургического иссечения опухоли и увеличенных лимфоузлов применяли циклофосфамид, а также вакцину БЦЖ.

З.И. Элькина (2008) в рандомизированном исследовании показала, что системное применение вакцины БК для профилактики рецидивов и метастазов меланомы кожи, улучшает прогноз больных в стадии T1-3 омоухудшает результаты хирургического лечения при распространенной меланоме кожи при наблюдении 1,5-2 года после операции. Больным с локально-регионарной формой меланомы (при

поражении более пяти регионарных лимфатических узлов) лечение проводили по двум схемам: иммунотерапия БЦЖ. (9 больных) и химиоиммунотерапия БЦЖ + ДТИК (30 больных). Через один год после операции в группе больных, получавших только иммунотерапию, погибли все 9 пациентов, а в группе больных, получавших химиоиммунотерапию, 17 из 30 больных живы без рецидивов и метастазов (56,5%). Wood w.c. et al. (2008) в группе больных первичной меланомой кожи с повышенным риском развития рецидивов и метастазов провели рандомизированное исследование. Семьдесят больных были разделены на три группы: Первая (20 больных) получила адьювантную химиотерапию; ДТИК, вторая группа (28 больных) – иммунопрофилактику БЦЖ, третья - получали комбинированную химиоиммунопрофилактику (ДТИК+БХ). Авторам удалось отметить статистически значимое улучшение только у больных третьей группы. На то, что комбинированная химиоиммунотерапия ДТИК+БЦЖ с адьювантной более эффективна, чем только одна химиотерапия ДТИК или иммунотерапия БЦЖ также указывают в своих работах другие авторы: Н.Н. Трапезников с соавт. (2008-2014), В.В.Яворский и др. (2019), Veronesi et al. (2009), Kaufman M. et al. (2008), Kaufman s. (2019), Hersh E.M. et al. (2019).

Однако Pullman n. et al. (2012), проведя адьювантную химиоиммунотерапию ДТИК+БЦЖ у 44 больных с меланомой I стадии и толщиной опухоли 1,5 мм и у 60 больных со II стадией меланомы, терапевтического эффекта в отношении прогноза не обнаружили. Такого же мнения придерживаются Le Cam et al. (2011).

Gonzales P.L. et al (2008) сообщили первые результаты рандомизированного исследования значения левамизола адьювантной терапии меланомы кожи. В исследование было включено более 200 больных с уровнем инвазии III—IV-у. Из них часть больных получала левамизол per os в дозе 150 мг три последних дня каждые две недели. Лечение продолжалось в течение двух лет, если не возникали рецидивы и метастазы. Авторы отметили, что левамизол не дал статистически значимой эффективности по отношению к плацебо-контролируемой

группе больных. Проведя аналогичные исследования Spittler L. et al. (2010) также не отметили эффекта от приема левамизола по сравнению с плацебо.

Л.М.Халело (2011) изучила послеоперационную адъювантную ХИМИО-, иммуно- и химиоиммунотерапию с использованием различных сочетаний препаратов при локальных и локально-регионарных формах меланомы кожи, включающих дактиномицин, винкристин, лунопрофилактика левамизолом, вошло 18 человек. Метастазы простидин и левамизол. в группе больных, которым применялась в регионарные лимфатические узлы имели в начале наблюдения трое больных. Левамизол (денарис) назначался по 100-150 мг в день, 2-3 раза в неделю в течение 3-10 мес. в зависимости от переносимости препарата. Группа больных, находившихся в ремиссии по истечении 18 мес. после операции, составила в случае иммунопрофилактики левамизолом 73,6%, а в контроле - 39%. По вероятности метастазирования и особенно по выживаемости данная группа больных явно имела преимущество по сравнению с Контролем. Автор показала, что комбинированная химиоиммунопрофилактика дактиномицином, винкристином и левамизолом при меланоме кожи менее эффективна, чем отдельно используемые иммунопрофилактика левамизолом и химиопрофилактика дактиномицином с винкристином. По предварительным данным, профилактическая иммунотерапия левамизолом привела к удлинению продолжительности дометастатического периода, и в этой группе больных выявлены менее тяжелые формы метастазирования, чем в контрольной группе.

И.Т.Кныш и соавт. (2014) после радикальной операции II2 больных меланомой кожи после заживления раны распределили их на 4 группы. Больным I группы (35 больных) выполнена только операция, во I группе (32 больных) операцию дополнили полихимиотерапией винкристином, простидином и дактиномицином, в группе больных (1 чел.) проводилась полихимиотерапия по той же схеме + иммунотерапия левамизолом, в IV группе больных (28 чел.) после операции назначалась только иммунотерапия левамизолом. Установлено, что применение левамизола наряду хирургическим лечением

стабилизировало показатели клеточного иммунитета и способствовало увеличению трехлетней выживаемости. Дополнение операции полихимиотерапией снимало иммунореактивность организма и ухудшало трехлетние результаты лечения.

Результаты применения адъювантной химиотерапии при меланоме кожи после радикальных операция как в целом, так и в отношении с использованием таких препаратов как ДТик, проспидин, дактиномицин и винкристин по данным различных исследователей разноречивы. В рассмотренной литературе мы не нашли работ, где при назначении адъювантной химиотерапии авторами учитывалась бы совокупность прогностически значимых клинических и морфологических признаков на основе многофакторного анализа, которое на наш взгляд является весьма актуальным в решении данной проблемы. Учитывая вышесказанное, мы проанализировали влияние профилактической химиотерапии как в целом, так и в зависимости от совокупности прогностических признаков на основе многофакторного анализа в 3-х, 5- и 10-летние сроки наблюдения за больными. В результате проведенного анализа нами выделены три прогностические группы и для каждой из них разработаны наиболее адекватный план лечения с применением различных схем химиопрепаратов в каждом конкретном случае. В исследование не вошли больные меланомой кожи с локализацией опухоли на акральных участках тела, беременные женщины, больные с первично-множественными меланомами, а также больные в детском и пожилом возрасте.

Для изучения влияния профилактической химиотерапии на прогноз у больных меланомой кожи в I клинической стадии заболевания нами отобрано 942 больных, из этого числа 79 больным выполнена только операция и у 223 - проведена послеоперационная моно- или полихимиотерапия. В группе больных, которые получили только хирургическое лечение в 3-х, 5- и 10-летние сроки наблюдения выживаемость составила 77,8%, 69,1% и 62,0%, а у больных, которым проведена послеоперационная профилактическая химиотерапия, эти показатели были равны 83,5%, 77,1% и 61,9%. Достоверных

различий в выживаемости между двумя группами больных на все сроки наблюдения нами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Ретроспективное исследование показало, что в целом после хирургического лечения дополнительная адьювантная химиотерапия не улучшает прогноз жизни у больных меланомой кожи в I-ой клинической стадии заболевания. Однако, совокупность Клинико-морфологических признаков, влияющих на течение болезни в 3-х, 5- и 10-летние сроки наблюдения на основе многофакторного анализа показала следующую картину (см. главу II, 3. Многофакторный анализ). Все больные с помощью ЭВМ в зависимости от совокупности признаков были разделены на 3 группы: I группа больных с хорошим прогнозом (живущие 10 и более лет), сюда вошли 380 больных, которые получили только хирургическое лечение и 88 больных – адьювантную химиотерапию; 2 группа – со средним прогнозом (живущие от 3 до 10 лет), сюда вошли соответственно 166 и 67 больных; 3 группа - с плохим прогнозом (сюда вошли больные, умершие в течение 3 лет) 173 и 68 больных.

Можно заметить, что в группе больных с хорошим прогнозом достоверных различий в выживаемости между больными, которые получили только хирургическое лечение и больными, получившими адьювантную химиотерапию, не выявлено. Так, при хирургическом лечении 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 96,2, 93,5% и 89,7%, а у больных с адьювантной химиотерапией эти показатели были равны соответственно 98,8%, 92,6% и 60,7% ( $p < 0,05$ ).

В группе больных со средним прогнозом только при хирургическом лечении 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 79,3%, 61,3% и 46,5% против 85,9%, 85,9% и 78,1% выживаемости больных, которые получили адьювантную химиотерапию. Различия в 5- и 10-летней выживаемости были достоверно выше у больных с адьювантной химиотерапией ( $p < 0,001$ ). См. рис. 43 и таблицу 36 приложения.

В группе больных с плохим прогнозом только при хирургическом лечении 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 39,3%, 27,9% и 20,9%, она была ниже на все сроки наблюдения по сравнению с 58,8%, 43,6% и 43,6% выживаемости больных, которым проведена адьювантная

химиотерапия, однако достоверные различия между ними выявлены только лишь в 3-х и 10-летние сроки наблюдения ( $p < 0,02$ ). Таким образом, профилактическая химиотерапия не улучшает отдаленные сроки наблюдения у больных с хорошим прогнозом, она более эффективна в группе больных с плохим и особенно со средним прогнозом заболевания.

Учитывая то, что профилактическая химиотерапия является эффективной только в группе больных со средним и плохим прогнозом заболевания, мы попытались выбрать для каждой группы в отдельности наиболее адекватные схемы химиотерапии.

В группе больных со средним прогнозом при применении 3 курсов профилактической монокимиотерапии ДТИК (200-300 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й день, интервал между курсами лечения 3-4 недели) или простидин (200-400 мг в/м 3 раза в неделю, курс лечения 4-6 недель, интервал между курсами 4 недели) выживаемость в 3-х, 5 и 10-летние сроки наблюдения составила 100%, она была достоверно выше на все сроки наблюдения по сравнению с 79,3%, 61,3% и 46,5% выживаемости больных, которые получили только хирургическое лечение ( $p < 0,001$ ).

Эффективной в этой группе больных оказалась и комбинированная химиотерапия дактиномицином и винкристином, при которой выживаемость на все сроки наблюдения составила 92,8%. В этой группе больных при использовании других препаратов в комбинации с дактиномицином и винкристином в 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 87,4%. У больных, получавших схемы химиотерапии с простидином выживаемость на все сроки наблюдения составила 88,9%.

Таким образом, при ретроспективной оценке, имеющихся данных наиболее адекватной химиотерапией у больных со средним прогнозом явилось проведение 3-курсов монокимиотерапии ДТИК и простидином, при котором наблюдалась 100% 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость.

В группе больных с плохим прогнозом наиболее эффективным оказалось применение 3 курсов полихимиотерапии дактиномицином и винкристином (дактиномицин по 500 мкг в/в в I, 3, 5, 8 и 12- день, винкристин

1,5-2 мг в/в в I, 8 и 15 день, интервал между курсами 4 недели), выживаемость в 3-х и 5-летние сроки составила 100% и 81,8%, она была достоверно выше по сравнению с 39,3% и 27,9% выживаемости больных, которые получили только хирургическое лечение ( $p < 0,001$ ). Также эффективной в этой прогностической группе оказалась полихимиотерапия со всеми схемами, которые включали в себя дактиномицин и винкристин; 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость в этих случаях составила 100%, 76,4% и 76,4% по сравнению с 39,3%, 27,9% и 20,9% выживаемости больных, получивших только хирургическое лечение. Различия на все сроки наблюдения статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Неэффективной в группе больных с плохим прогнозом явилась профилактическая монохимиотерапия ДТИК: выживаемость на все сроки наблюдения составила 62,7%, а также полихимиотерапия со всеми схемами, включающими проспидин, при применении которых выживаемость на все сроки наблюдения составила 58,1%.

Следовательно, наиболее эффективными препаратами при адъювантной химиотерапии у больных с плохим прогнозом являлась полихимиотерапия дактиномицином и винкристином, а также все схемы, включающие в себя эти препараты. Неэффективной в этой прогностической группе оказалась монохимиотерапия препаратом дотик, а также все схемы, включающие в себя проспидин.

Таким образом, проведенный статистический анализ показал, что больным с хорошим прогнозом не следует проводить адъювантную химиотерапию, так как у них выживаемость после одного хирургического лечения высокая и в 3-х, 5- и 10-летние сроки наблюдения составляет 96,2%, 93,5% и 89,7%. Адъювантная химиотерапия показана больным с плохим и особенно со средним прогнозом, которая позволяет увеличить 10-летнюю выживаемость до 43,6% и 78,1% по сравнению с 20,9% и 46,5% выживаемости больных, которые получили только хирургическое лечение ( $p < 0,001$ ). В группе больных со средним прогнозом наиболее адекватными химиопрепаратами для профилактического лечения являются ДТИК и проспидин, которые дали 100% 3-х, 5- и 10-летнюю

выживаемость. В группе больных с плохим прогнозом наиболее эффективным оказалось применение полихимиотерапии дактиномицином и винкристином, при этом 3-х и 5-летняя выживаемость составила 100% и 8,8% против 39,3% и 27,9% выживаемости больных, которые получили одно хирургическое лечение ( $p < 0,001$ ).

**МЕЛАНОМА КОЖИ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Влияние беременности на клиническое течение и прогноз при меланомах является предметом противоречивых наблюдений и заключений. Известны данные о влиянии некоторых гормонов на пигментную систему и связи между половыми гормонами и злокачественной меланомой. Было установлено, что в цитоплазме клеток первичной меланомы существуют специальные рецепторы к эстрогенам (Bruley c., 2010). Имеются указания на быстрый рост и развитие метастазов у больных меланомой кожи, совпавший с приемом эстрогенов (Sadoff L, et al., 2013; Lerner A.V. et al., 2019). Однако A.Adam и соавт. (2011) не нашли связи между приемом гормональных контрацептивов и возникновением меланомы. C.Sutherland и соавт. (2013) указывают на повышение уровня гормонов в течении беременности, а затем на быстрое их уменьшение после родов. Совершенно очевидно, что изменение гормонального статуса, связанного с беременностью, вызывает активацию пигментных невусов человека (Нивинская М. М., 2010; Tucker s.V. et al., 2010). Так, описаны наблюдения, где указывается, что во время беременности отмечалось увеличение размеров врожденного невуса и его изъязвление, а после родов или аборта невус подвергался обратному развитию (Иконописов Р.л. и соавт., 2010; Riberti c. et al., 2011). Эти изменения, по данным большинства исследователей, свидетельствуют о стимулирующем эффекте беременности на меланому (Summer W.C., 2013; Byrd B.P. et al., 2014; Stewar J., 2015; Kreysel Haw. et al., 2015; Allen E.P., 2017; Nathanson n., 2016; Bork K. et al., 2015).

Р.Д. Иконописов и соавт. (2010) описали наблюдения полной спонтанной регрессии меланомы кожи молочной железы с метастазами в подмышечные и надключичные лимфатические узлы у молодой женщины, наступившей после благополучного завершения беременности.

В отношении влияния беременности на прогноз у женщин, больных меланомой кожи, мнение исследователей разноречиво.

А., Naughton и соавт. (2011) провели подробный ретроспективный анализ 12 беременных и 175 небеременных женщин детородного возраста с меланомой кожи, при котором отметили низкую трех- и пятилетнюю Выживаемость (65% и 55%) у беременных женщин по сравнению с небеременными (86% и 83%). На то обстоятельство, что беременность неблагоприятно влияет на течение меланомы, также указывают и другие исследователи (Ильин И.А., 2019; Лобода И.Д. и соавт., 2010; Нивинская И.Ш., 2010; Landthaler M. et al., 2015). Напротив, некоторые авторы считают, что беременность никакого влияния на прогноз при меланоме кожи не оказывает (Бохан Я.В. и соавт., 2011; Shacker E.c. et al., 1958; George P.A. et al., 2010; White L.P. et al., 2011; Nathanson L. et al., 2017; Haßler N. et al., 2019; Reintgen D.s. et al., 2015; Holly E.A., 2016; Fiedler H. et al., 2016).

Ряд исследователей считают, что при оценке влияния беременности на течение и прогноз при меланоме кожи необходимо учитывать степень распространения опухолевого процесса. А.П. Шанин (2017) указывает, что, с одной стороны, при локальной меланоме беременность не влияет на 5- и 10-летнюю выживаемость; с другой стороны, при наличии регионарных метастазов явно ведет к диссеминации процесса. E.G.Jung (2019) отметил, что беременность при локальной меланоме I клинической стадии не ухудшает прогноз, при стадии заболевания отрицательно влияет на прогноз, при III стадии может распространиться на плод. По данным автора, пятилетняя выживаемость при I стадии составляет от 50 до 90%, при I стадии – 10-20а, при I стадии - 5%. M.H.shin и соавт. (2016) также выявили, что беременность при I стадии ухудшает прогноз заболевания. Имеются данные, что ранние сроки беременности не влияют на прогноз заболевания, а при сочетании со меланомой и беременности в поздних сроках прогноз ухудшается (Smith R.S., Randall P., 2019).

В отношении сохранения беременности у женщин, больных меланомой кожи, мнения исследователей разноречивы. По данным И.Д.Лободы и соавт. (2010), прерывание беременности как в ранних, так и в поздних сроках не улучшает клинического течения меланомы. Однако авторы предполагают,

что терапевтический аборт в поздние сроки беременности может значительно ускорить процесс детастазирования, в связи с чем они рсхохендут сохранение беременности в поздних сроках. с.01аen (2017) также не считает прерывание беременности абсолютно показанных во всех случаях. E.G.Jung (2019), H.Fiedler и соавт. (2016) указывают, что вопрос о сохранении беременности в I клинической стадии должен решаться индивидуально. Когда же Leга регионарные детастазия, беременность значительно ухудшает прогвоз, и поэтому должна обязательно прерываться. В то же время Невинская и соавт. (2012) указывают, что ни родь, ни аборт не дадена прогрессирующего лечения целановы, когда она возникла на фоне беременности.

Учитывая большо интерес к данной проблеме и неясности в ряде воров, каса.Иская течения дслано во время беременности, мы решили ретроспективно проанализировать истории болезни 102 беременных женщин, страдавших целанохой кожи, находившихся на обследованиа и лечени в ВОВ АН СССР с 2010 по 2014 г., включительно, что в целом составило 5 от всех 2018 больных меланомо женщин, лечившихся в это": период. 3-, 5- и 10-летняя выживаемость среди этой группы из 102 беременных женщин сравнивалась по выживаености с группой из 42 женщин, заболевших меланомой кожи в период лактации, ис группой из 599 женщин, заболевших в детородном возрасте, с нормальных менструальным циклом, у которых во время заболсвания беременности не было (контрольная группа).

Диагноз у всех больных был подтвержден данными гистологического исследования. Все группы больных при сравнении их по возрасту, локализации первичной опухоли, уровню инвазии и толщины опухоли были аналогичными.

Распределение беременных женщин с меланомой кожи по возрасту было следующим: до 19 лет - 3 (3%), от 20 до 29 лет - 55 (54%), от 30 до 39 лет - 40 (39%), 40 лет и старше - 4 (4%). Самой молодой женщине было 18 лет, самой старшей - 43 года. Средний возраст больных составил  $28,7 \pm 0,6$  года. Самой солодой женщине в контрольной группе было 18 лет, самой старшей - 40 лет. Средний возраст В этой группе составил  $32,0 \pm 0,2$  года.

Таблица 54

*Распределение беременных женщин и больных контрольной группы в зависимости от локализации первичной опухоли*

Локализация опухоли	Беременные женщины		Контрольная группа	
	абс	%	абс	%
Голова, шея	15	14,7	68	11,3
туловище	34	33,3	194	32,2
Верхние конечности	5	4,9	70	11,7
Нижние конечности	48	47,1	267	44,6
Всего	102	100	599	100

Следует отметить, что, как и обычно у генция с целанохой кожи, у беременных наиболее часто опухоль локализовалась на нижних конечностях и тулозаце. В группе беременных женщины, больных меланомой, з однок наблюдении одухоль была первично-множественной, причем обе опухоли долализовались на нижней конечности.

При гистологическом исследовании препаратоз наиболее часто (79,13) встречалась уздолая меланома. Уровень инвазии Опухолевых цетох по йдарку определен у 4 беременных из 131 больной контрольной группа. Толщина одухоли по Бреслоу определена у 32 беременных и у 129 больных контрольной группы.

Таблица 55.

*Распределение дереченных женщин и больных контрольной группы в зависимости от уровня инвази и толщины опухоли (3 мм)*

Морологические признаки	Беременные женщины		Контрольная группа	
	абс	%	абс	%
Уровень инвазии				
I	0	0	1	0,8
II	3	6,8	13	9,9
III	20	45,5	55	2
IV	15	34,1	51	38,9
V	6	13,6	11	8,4
Толщина опухоли в мм				
0,74	1	3,1	4	3,1
0,75-1,49	5	15,7	27	20,9
1,50-2,99	9	28,1	41	31,8
3,00-4,99	8	25	34	26,4
5,00 и более	9	28,1	23	17,8

Из табл. видно, что, как у беременных, так и в контрольной группе наиболее часто встречался 2 1 0 Уровни инвазии (79,5% 80,9% соответственно), так же, как и у небеременных, в контрольной группе преобладали опухоли толщиной более 1,5 мм — 81,1% и 76%.

При поступлении на лечение у 82 (80,4%) беременных и у 477 (79,6%) больных контрольной группы процесс был локальных (I клиническая стадия). У 13 (12,7%) беременных и у 91 (15,2%) больной контрольной группы процесс был локально-регионарным (II стадия). А у 7 (6,9%) беременных и у 31 (5,2%) больной контрольной группы уже имелись отдаленные метастазы (III стадия).

Для изучения влияния беременности на прогноз при меланоме кожи, как было указано выше, мы провели анализ выживаемости 102 женщин, у которых меланома возникла на фоне беременности, и у 599 женщины в детородном возрасте, у которых во время заболевания меланомой беременности не было (контрольная группа).

Таблица 56

*Выживаемость больных меланомой кожи в зависимости от сроков беременности и от клинической стадии болезни*

Группы больных	Клин. Стадия болезни	Число больных (%)	Выживаемость			Медиана выживаемости (мес)
			3 года	5 лет	10 лет	
1-я половина беременности	I	60(79)	70,1±6,1	50,6±7,8	35,1±8,7	60,8±15,2
	II	12(15,8)	40,9±15,6	40,9±15,6	-	21,3±5,1
	III	4(5,2)	-	-	-	8,0±4,0
2-я половина беременности	I	22(84,6)	52,5±11,7	27,0±12,2	18,0±11,0	40,0±30,2
	II	1(3,9)	-	-	-	18,0±6,0
	III	3(11,5)	-	-	-	6,0±3,4
Период лактации	I	31(73,8)	75,4±8,7	54,4±10,9	28,5±12,8	75,6±15,0
	II	9(21,4)	29,1±17,2	14,5±13,4	-	22,2±5,6
	III	2(4,8)	-	-	-	-
Контрольная группа	I	477(76,6)	70,9±2,2	53,6±2,6	43,0±2,8	69,8±11,2
	II	91(15,2)	29,6±5,0	23,6±4,8	17,9±4,6	23,3±3,1
	III	31(5,2)	5,6±4,4	5,6±4,2	-	8,3±1,5

Как видно из табл. при меланоме кожи в I стадии, у беременных женщин 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 65,2; 44,4, и 26,0%, а у небеременных — соответственно 70,9; 53,6 и 43,0%. Выживаемость у беременных женщин локальной меланомой I стадии была ниже, чем у небеременных, однако

достоверные различия между при выявлены только в 10-летние сроки ( $p < 0,05$ ). Как при II, так и при III стадии между беременный и небеременных женщинами, больными меланомой, достоверных различий в выживаемости во все сроки наблюдения нами не выявлено. Независимо от клинической стадии в целом выявлена достоверно низкая 10-летняя выживаемость у всех беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы - соответственно 22% и 35,8% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, полученные результаты показали, что беременность неблагоприятно влияет на прогноз при меланоме кожи. Выявлена достоверно низкая выживаемость как при локальной меланоме I клинической стадии, так и в целом у всех беременных женщин независимо от стадии заболевания по сравнению с небеременными женщинами контрольной группы.

Таблица 57

*Выживаемость больных меланомой кожи беременных и небеременных*

Группа больных	Клин. Стадия болезни	Число больных (%)	Выживаемость, %			Медиана выживаемости (мес.)
			3 года	5 лет	10 лет	
Беременные	I	82(80,4)	65,2±5,8	44,4±6,7	26,0±7,4	55,0±8,2
	II	13(12,7)	37,0±14,6	37,0±14,6	-	20,6±4,3
	III	7(6,9)	-	-	-	7,0±2,6
Контроль	I	477(79,6)	70,9±2,2	53,6±2,6	43,0±2,8	69,8±11,2
	II	91(15,2)	29,6±5,0	23,6±4,8	17,9±4,6	23,3±3,1
	III	31(5,2)	5,6±4,4	5,6±4,2	-	8,3±1,5
Беременные	Все стадии	102(100)	57,0±5,3	37,7±6,9	22,0±6,3	48,8±8,7
Контроль		599(100)	61,0±2,1	46,4±2,3	36,8±2,4	49,6±10,2

Все 102 беременные женщины, больные меланомой кожи, в зависимости от сроков беременности были разделены на 2 группы:

1) 76 (74,5%) больных, у которых клинические проявления меланомы возникли в 1-й половине беременности;

2) 26 (25,5%) больных, у которых меланомой возникла во 2-й половине беременности.

Мы проанализировали выживаемость больных меланомой женщины в 1- и 2-й половине беременности по стадиям и эти результаты сравнили с выживаемостью больных в контрольной группе и в группе, где меланома возникла в период лактации. Результаты этих исследований представлены в табл. Как видно из табл., выживаемость во всех стадиях у больных меланомной кожи в 1-й половине беременности и в период лактации была выше, чем у больных во 2-й половине беременности, однако различия оказались статистически не достоверными. Можно также отметить, что показатели выживаемости при I клинической стадии в 1-й половине беременности существенно не отличались от данных больных контрольной группы, а во 2-й половине беременности выявлена достоверно низкая 5- и 10-летняя выживаемость по сравнению с небеременными женщинами, больными меланомой, в контрольной группе.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что во всех стадиях меланомы кожи выживаемость была ниже во 2-й половине беременности по сравнению с 1-й половиной и периодом лактации. Выживаемость больных с I клинической стадией в 1-й половине беременности существенно не отличалась от таковой в контрольной группе, а во 2-й половине беременности имела достоверно низкую 5- и 10-летнюю выживаемость. Следовательно, низкие показатели выживаемости у больных меланомой кожи I стадии следует отнести за счет тех женщин, у которых меланома проявилась во 2-й половине беременности. Возможно, имеет значение высокий уровень эстрогенов и соматотропина, наблюдавшийся именно в этот период беременности, а действие этих гормонов проявляется в стимуляции и пролиферации, в том числе и опухолевой.

Из 102 беременных женщин с меланомой кожи судьбу последней беременности нам не удалось выяснить только у 2 больных. Из 100 больных беременность была сохранена у 60 и прервана у 40. в 1-й половине беременности была сохранена у 36 и прервана у 39, а во 2-й половине беременности была сохранена у 24 и прервана только у одной больной, которая умерла спустя 42 мес. от метастазов меланомой в головной мозг. Анализ выживаемости в зависимости от прерывания беременности в 1-й и во 2-й ее половине, а также в целом независимо от сроков

беременности представлен в табл. и на рис. окно отметить, что в 1-й половине беременности в группе больных, где ее сохранность была сохранена, выживаемость была выше по сравнению с больной, которой проводилось прерывание беременности, однако статистически значимые различия имели место лишь при оценке 5-летней выживаемости, что составило соответственно 56,5% и 28% ( $p < 0,05$ ). В целом, независимо от сроков беременности, 5- и 10-летняя выживаемость и медиана были выше у всех женщин, больных меланомой, которым беременность была сохранена, по сравнению с тем, которой беременность прервали, однако различия между ними были статистически недостоверными.

Таблица 58

*Выживаемость больных меланомой кожи в зависимости от сроков беременности и времени ее прерывания, а также в целом независимо от сроков беременности*

Клинические признаки	Прерывания беременности была +, не была -	Число больных	Выживаемость, %			Медиана выживаемости (мес.)
			3 года	5 лет	10 лет	
1-я половина беременности	+	36	66,0±8,8	55,5±9,7	39,5±11,3	68,3±18,3
	-	39	56,4±8,5	28,0±9,5	18,6±9,9	42,6±13,5
2-я половина беременности	+	24	38,7±11,0	19,3±11,1	9,6±8,8	29,8±8,1
	-	1	100±0,0	-	-	42,0±6,0
Все беременные	-	60	54,8±7,1	41,6±7,1	22,6±8,1	52,7±11,6
	+	40	57,7±8,4	26,7±9,2	17,8±9,5	42,2±10,8

Нами также проведен анализ выживаемости беременных женщин, больных меланомой, в зависимости от клинической стадии, сроков беременности и времени ее прерывания.

Таблица 59.

*Выживаемость больных меланомой кожи в зависимости от сроков беременности стадии болезни и прерывания беременности*

Группа больных	Клин. Стадия болезни	Прерыва ния береме нности была +, не была -	Число боль ных	Выживаемость, %			Медиана выживаем ости (мес.)
				3 года	5 лет	10 лет	
1-я половина беремен ности	I	+	31	72,1±9,0	66,5±9,9	45,4±12,7	90,5±25,3
		-	29	67,8±9,4	33,3±11,2	22,2±11,7	49,9±10,6
	II	+	5	25,0±21,6	25,0±21,6	-	20,0±4,0
		-	6	42,4±22,0	42,4±22,0	-	19,7±16,3
	III	+	0	-	-	-	-
		-	4	-	-	-	8,0±4,0
2-я половина беремен ности	I	+	20	46,6±12,4	23,3±13,2	11,6±10,5	34,5±6,8
		-	1	100±0,0	-	-	42,0±6,0
	II	+	-	-	-	-	18,6±6,0
		-	0	-	-	-	-
	III	+	3	-	-	-	6,0±3,4
		-	0	-	-	-	-
Все беремен ные	I	-	51	61,9±7,6	51,0±8,5	27,1±9,6	61,0±14,6
		+	30	69,1±1,0	31,6±10,8	21,1±11,2	48,4±11,0
	II	-	6	20,0±17,9	20,0±17,9	-	19,5±3,3
		+	6	42,4±22,0	42,4±22,0	-	19,7±16,3
	III	-	3	-	-	-	6,9±3,4
		+	4	-	-	-	8,0±4,0

Можно отметить, что при I клинической стадии в 1-й половине беременности 3-, - и 10-летняя выживаемость и ее медиана были те же у тех больных, где беременность была сохранена, по сравнению с теми больными, чья беременность прервана, однако достоверные различия между ними выявлены только при оценке 5-летней выживаемости, что составило соответственно 66, 5. и 33,3% ( $p < 0,05$ ). Напротив, при II клинической стадии болезни в эти же сроки беременности показатели 3- и 5-летней выживаемости были выше у женщин, которым было произведено прерывание беременности, по сравнению с теми, которым беременность сохранена; различия статистически достоверны. Выявить достоверные различия в выживаемости у больных II-III клинической стадии заболевания из-за малого числа наблюдений в сравниваемых группах не представилось возможным.

Из таблицы также видно, что при изучении выживаемости независимо от сроков беременности показатели 3-летней выживаемости I стадии были выше у больных, которым произведено прерывание беременности. Напротив, 5- и 10-летняя выживаемость была выше у больных, которым беременность сохранена, однако все эти различия оказались недостоверными. Также не выявлены достоверные различия 3- и 5-летней выживаемости во II стадии, хотя выживаемость была выше у больных, которым произведено прерывание беременности. При I стадии показатели выживаемости по медиане были выше у больных, которым производилось прерывание беременности, по сравнению с теми, которым беременность сохранена, однако вновь различия оказались статистически недостоверными. На основании этих данных можно предполагать, что прерывание беременности при III стадии как в 1-й, так и во 2-й половине беременности не изменяет прогрессирующего течения заболевания.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют, что беременность оказывает неблагоприятное влияние на прогноз при меланоме кожи. Выявлена статистически значимая низкая 10-летняя выживаемость у беременных женщин как при локальной меланоме, так и в целом независимо от клинической стадии ( $P < 0,05$ ). Прогноз у

беременных женщин, больных меланомой, во многом зависит и сроков беременности и клинической стадии болезни. Выживаемость в 1-й половине беременности и в период лактации выше, чем выживаемость до 2-й половине беременности. Показатели выживаемости при I стадии в 1-й половине беременности существенно не отличаются от показателей контрольной группы, а во 2-й половине беременности имеют достоверно низкую 5- и 10-летнюю выживаемость по сравнению с небеременными женщинами, больными меланомой ( $p < 0,05$ ).

Прерывание беременности в 1-й ее половине у больных меланомой в I стадии ухудшает, а при II стадии улучшает прогноз заболевания. Выявлена статистически значимая высокая 5-летняя выживаемость у больных в 1-й половине беременности при меланоме I стадии, которым беременность была сохранена, по сравнению с больными, которым произведено прерывание беременности ( $p < 0,05$ ). Прерывание беременности у больных меланомой III стадии как в 1-й, так и во 2-й половине беременности не изменяет прогрессирующего течения меланомы.

## ГЛАВА V

## АКРАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА

Акральная меланома является разновидностью меланома кожи при которой первичная опухоль локализуется на ладонях, подошвах, в области фаланг пальцев и ногтевых ложах, а также на мочке ушной раковины (Coleman W.P. et al., 2010; Peibleman C. B. et al., 2010; Palodugu Rao R. et al. 2013; Clling R.I. 2014). Визуально опухоль характеризуется слабоограниченным пигментированным пятном с узловым участком в центре (Cristofolini I. et al., 2019; Panizzion R. et al., 2018). Частота акральной меланомы по отношению ко всем меланомам кожи колеблется в широких пределах от 1 до 59%, и наиболее часто встречается в Японии, Китае и Африке (Mc Govern V.I., 2010; Arrington J. et al.. 2017; Esgomba R. et al., 2017; Cristofolini M. et al.. 2019; Takahashi H. et al., 2013; Collins R.I., 2014). Заболевание наблюдается преимущественно в возрасте от 40 до 70 лет, чаще у мужчин (Makato s.l. et al. 2010; Hos kawa M. et al. 2010; Tatterson R.H. et al. 2012; Takematsu H. et al. 2015). Меланома кожи подошвы стопы встречается в два раза чаще, чем другие локализации акральной меланомы (Takahashi L. et al., 2014; Rippey J.J., 2015; Reed R.J. 2016; et al.,2015; Seiji M. et al., 2012; Sondergaard K. 2013; Strover, 2014). Относительно редко от 2,3 до 3% встречается меланома в области ногтевого ложа. При этом происходит разрушение ногтя, инфицирование и изъязвление раны с разрастанием грануляционной ткани (Беляев Н.В. с соавт., 2015; Шанин А.П., 2009; Ikonopisov R.L. et al., 2017; Ikeda S., 2014). Наиболее часто опухоль локализуется на большом пальце (Wojnerwicz s. et al. 2016; Takahashi M. et al., 2013; Takelatsu H. et al., 2015).

Акральная меланома часто возникает на интактной коже и наред ко заболеванию предшествует травма (Вавомба R. et al. 2017; Coleman W.P. et al. 2010; Sondergaard K. et al. 2010; Takahashi M. et al. 2011).

Диагностика акральных меланом трудна особенно при локализации опухоли в области ногтевого ложа. Длительный анамнез и поздняя диагностика приводит к тому, что

большинство больных поступают на лечение с метастазами опухоли в регионарные лимфатические узлы (II - клиническая стадия) Haneke E. et al. 2008; Panizzion R. et al., 2012; Puissant A., 2012; Sondergaard K., 2015).

Клинико-морфологическая характеристика опухоли при акральных меланомх по данным различных исследователей разноречива. Так Susselen A.V. с соавт. (2017) показали, что при этой локализации в 66% встречается узловая форма меланомы, в 23,6% поверхностно-распространяющаяся, в остальных случаях наблюдается неклассифицируемая, меланома. Arington J.с соавт. (2017) в 81,1% встретили акрально-лентигинозную, в 18,2% узловую и в остальных наблюдениях неклассифицируемую меланому. Wunibo H. с соавт. (2015) сообщают, что акрально-лентигинозная меланома встречается в 10%, поверхностно-лентигинозная меланома в 45% и узловая – 45%. Peibleman с. с соавт. (2010) в своих наблюдениях в 45% отметили акрально-лентигинозную, 26% - поверхностно распространяющуюся, 36 узловую и 26% - неклассифицирующую форму меланомы.

При акральной меланоме часто отмечается высокая митотическая активность клеток, толщина опухоли более 1 мм с IV-V уровнем инвазии дермы, что определяет худший прогноз, чем при других формах меланомы кожи (Rushforth C.R. 1971; Jakahachi L. et al., 2013; Fletcher J.R. et al. 2016). Общая 5-летняя выживаемость при акральной меланоме составляет от 27 до 50% (Kremenz v.t. et al. 2016; Panission R, et al. 2012). Feibleman с. с соавт. (2010) отметили, что 5-летняя выживаемость при меланоме кожи подошвенной поверхности стопы составляет 43%, а при меланоме кожи ладони и области ногтевого ложа 18%. Ряд исследователей отметили, что 5-летняя выживаемость при подногтевой меланоме составляет от 30 до 40% (Das Gupta t. et al., 2015; Pask a.t. et al., 2017; Takematsu H. et al., 2015).

Учитывая разногласие исследователей относительно ряда вопросов, касающихся клинического течения, морфологических форм опухоли, и прогноза при локализации опухоли на акральных участках тела, мы ретроспективно проанализировали истории болезни 295 больных акральной меланомой, находившихся на обследовании и лечении с 2010 по 2014 г.г.

включительно, что составляет 8,2% от всех 3594 больных первичной меланомой кожи, лечившихся за этот период времени. У всех больных диагноз подтвержден данными гистологического исследования. Распределение больных акральной меланомой по полу и возрасту представлено на рис.71. Заболевание примерно одинаково часто встречается как у мужчин 143 (48,3%), так и у женщин - 152 (5,5%), преимущественно в возрасте от 40 до 70 лет (67%). Самому молодому было 4 года и самому старому больному 85 лет. Средний возраст составил  $53 \pm 0,8$  лет. Не менее часто акральная меланома локализовалась у больных на Нижних конечностях 255 (86,4%) и намного реже - 40 (13,6%) опухоль располагалась на коже верхних конечностей.

Частота локализации первичной опухоли при акральной меланоме в зависимости от пола была примерно одинаковой (рис.2). Более чем в половине наблюдений (55,6%) первичный очаг располагался на подошвенной поверхности стопы. При локализации опухоли на пальцах, наиболее часто поражается первый палец. Так из 40 наблюдений меланомой кожи пальцев кисти и 91 – пальцев стопы, первичный очаг располагался на первом пальце соответственно в 36 (87,5%) и 56 (61,5%) случаев. Основными симптомами заболевания при обращении больных у 178 (60,3%) была безболезненная опухоль с кровянистыми выделениями, у 52 (17,6%) зуд, боль и кровотечение из опухоли, у 47 (16%) – боль и у 18 (6,1%) пациентов отмечался зуд над и вокруг опухоли. При осмотра у 144 (49,3%) больных опухоль имела плоскую форму, у 142 (48,7%) узловую и у 8 (2%) – опухоль была на ножке. Поверхность опухоли в большинстве - 238 (81,8%) наблюдений была шероховато-изъязвленной, в 49 (16,8%) – шероховатой, в 2 (0,7%) -гладкой и в 2(0,7%) - бугристой. Опухоли у 164 (55,6%) больных имели светлокоричневую и коричневую окраску, у 55 (18,6%) – розовую, у 43 (14,6%) – черную и у 33 (11, %) серую окраску.

До морфологического исследования на основании клинической картины диагноз меланома был установлен только - 77 (26,1%) больных, а у остальных 210 (73,9%) он был

установлен на основании гистологического и цитологического исследований.

Из 295 больных акрильной меланомой у 259 (87,8%) меланома возникла на интактной коже и только у 36 (12,25) на фоне невуса. Заболеванию предшествовала травма в 263 (90,7%) и хронический воспалительный процесс в 2 (0,7%) наблюдениях, у остальных 25 (8,6%) больных провоцирующих факторов в анамнезе выявлено не было.

Продолжительность анамнеза колебалась в очень широких пределах от 1 до 120 месяцев. Время от начала первых клинических признаков заболевания до начала лечения в среднем составило 15,7 ± 0,9 месяцев.

При обращении у 187 (63,4%) больных установлена I клиническая стадия заболевания, у 75 (25,4%) вторая и у 33 (11,2%) третья стадия. Из поступивших больных 27 произведена криодеструкция первичной опухоли, а остальным пациентам с I и II клинической стадией заболевания по показаниям проводилось хирургическое вмешательство в различном объеме, а также комбинированное и комплексное лечение, включая химио-иммунно и лучевую терапию. Из 33 больных, которые поступили на лечение с отдаленными метастазами, 26, по показаниям проводилось химио- и/или лучевое лечение, а больным, в связи с генерализацией процесса проводилась симптоматическая терапия.

При морфологическом исследовании удаленной первичной опухоли в 53% наблюдений обнаружена узловая, в 40,4% - акральнолеттигинозная и только лишь в 6,4% поверхностно-распространяющаяся клиничко-морфологическая форма опухоли. Клеточный состав опухоли чаще был смешанным 37,2%, опухоли преимущественно из эпителиоподобных клеток встречались в 33,3%, из веретенообразных - 23,5% и некусоподобных - 6%. Пигментация клеток опухоли в 26,4% наблюдениях была выраженной, 35,8% - умеренной, 28,3% - слабой и в 9,5% пигменте в опухолевых клетках на световом уровне не выявлено. Митотическая активность клеток опухоли в 18,7% была низкой, 34,4% средней и у 46,9% - высокой. Лимфо-плазмоцитарная инфильтрация в опухоли и вокруг нее отсутствовала в 3%, была слабой - 3,6%, умеренной

— 27,3%, и выраженной в 6,1% наблюдений. Уровень инвазии опухолевых клеток в дерму (по Кларку) был следующий: I уровень был у 3,4% больных, II — 24,1%, IV — 55,2%, у — 17,3. Толщина, опухоли (по Бреслоу) 0,75 мм была у одного больного, 0,75 - 1,49 мм 7%, 1,5-2,99 мм 17,6%, 3-4,99 мм - 40,4%, 5 и более мм 33,3% больных. Следует подчеркнуть, что при акральной, меланоме в 46,9% наблюдается высокая митотическая активность клеток опухоли, 63,6% - слабая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация 72,5% - IV — у уровень инвазии и в 73,7% — толщина опухоли 3 и более мм. Все вышеизложенное является прогностически неблагоприятными морфологическими признаками заболевания.

Нами проведен анализ некоторых показателей выживаемости при акральной меланоме и эти результаты были сопоставлены с данными выживаемости 3197 больных первичной меланомой кожи неакральных локализаций (контрольная группа).

При анализа выживаемости больных акральной меланомой в зависимости от локализации первичной опухоли не выявлены статистически достоверные различия в 3,5 и 10-летние сроки наблюдения как в группе больных, получивших только хирургическое лечение, так В целом при I клинической стадии заболевания независимо от методов лечения ( $P \geq 0,05$ ) (рис. 74 и 75). Локализация первичной опухоли не оказывала существенного влияния и на общую выживаемость больных акральной меланомой независимо от клинической стадии заболевания и методов лечения ( $P; 0,05$ ) (рис, би 7). Мы провели анализ выживаемости всех больных акральной меланомой. В I Клинической стадии у пациентов получивших только хирургическое лечение и эти показатели сравнивали с выживаемостью больных неакральной меланомой в I стадии, которые также получали хирургическое лечение (рис. 77 и 78). Выявлена статистически значимая большая выживаемость у больных с неакральной локализацией меланомы по сравнению с пациентами, у которых первичная опухоль была локализована на акральных участках тела ( $P < 0,001$ ).

При сравнении выживаемости этой же группы больных акральной меланомой с аналогичными группами больных неакральных меланом различных локализаций (голова, шея и

туловище, а также верхние и нижние конечности) выявлена относительно высокая 3,5 и 10-летняя выживаемость при локализации опухоли на нижних и верхних конечностях по сравнению с больными, где первичная опухоль была расположена на коже головы и туловища ( $p < 0,05$ ). Показатели Выживаемости больных акральнoй меланомой в эти же сроки наблюдения были намного ниже, чем у больных с локализацией первичной опухоли в области кожи головы и туловища ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ выживаемости больных неакральнoй и акральнoй меланомой кожи как в I клинической стадии заболевания, так и в целом у всех больных независимо от стадии болезни и проведенного метода лечения показали достоверно низкую выживаемость у больных акральнoй меланомой кожи по сравнению с больными неакральными локализациями первичной опухоли ( $P < 0,001$ ). Все вышесказанное говорит о том, что акральная меланома кожи может рассматриваться как отдельная группа больных и иметь особый подход при прогнозировании течения заболевания и лечения по сравнению с другими локализациями меланомы кожи.

Таким образом, проведенный нами однофакторный статистический анализ показал, что акральная меланома кожи составляет 8,2% от всех 3954 больных первичной меланомой кожи. Частота локализации первичной опухоли при акральнoй меланоме у мужчин и женщин примерно одинаковы. Чаще всего первичная опухоль локализуется на подошвенной поверхности стопы (55,6%) и на первых пальцах кисти и стопы соответственно 67,5% и 61,5%. Опухоль преимущественно возникает на интактной коже, причем в большинстве случаев заболевания предшествует травма. Основными клиническими симптомами при обращении больных за медицинской помощью, является слабопигментированное безболезненное образование часто с изъязвленной поверхностью и сукровичным отделяемым. При акральнoй меланоме в 53% наблюдений встречается узловая, в 40,4% - акральнo-лентигинозная и только лишь 6,4% поверхностно-распространяющаяся клинико-морфологическая форма опухоли. Преобладают опухоли смешанного и

эпителиально-клеточного строения, с высокой митотической активностью клеток опухоли IV-у уровень инвазии, толщина опухоли 3 мм и более, а также слабая лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация.

Локализация первичной опухоли при акральной меланоме не имеет существенного значения в прогнозе заболевания. Прогноз заболевания и выживаемость у больных акральной меланомой намного хуже по сравнению с другими локализациями меланомы кожи, что можно объяснить длительностью анамнеза, поздней диагностикой, локализацией первичной опухоли на участках подвергающихся частым травмам, а также превалированием у этих больных прогностически неблагоприятных морфологических признаков заболевания.

## ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Особна интерес в современной онкологии представляют первично-множественные меланомы кожи. Несмотря на то, что в мировой литературе имеется немало работ, посвященных этой теме, однако в большинстве из них приведены единичные наблюдения (Иконописов Р. с соавт., 2017; Veronesi o. et al., 2016; Prade M. et al., 2019; Fasano D. et al., 2012; Magin P.H. et al., 2013; Tunits G.D. et al., 2014). Частота первично-множественных меланом по отношению ко всем меланотдам кожи, по данным различных авторов, колеблется от 0,54 до 4% (О.А.Романова с соавт., 2017; Р.И.Вагнер с соавт., 2010; Puck et al. 2012; Allen A.c. et al., 2013; Petersen et al., 2012; McLeod et al., 2013; Beardmore G. et al., 2015; Jackson R., 2014; Kellokumpu L.P. et al. 2015). У мужчин риск развития первично-множественной меланомы в 3 раза больше, чем у женщин, особенно в молодом возрасте (Veronesi v. et al, 1976).

На у Международной конференции онкологов в 2013 г. в Перуджи, посвященной проблеме первичной множественности злокачественных опухолей, были затронуты вопросы первично-множественной меланомы кожи. Lane Brown с соавт. (2013) предоставили объединенные данные о 25 больных из 4 медицинских центров США и Австралии. Романова О.А. с соавт. (2017), Beardmore et al, (2015) из 1444 больных первичной меланомой у 57 констатировали множественные опухоли, причем по две - у 44, по - у 10, по пять - у 2 и шесть меланобластом - у одного больного. Средний интервал между операцией по поводу первой меланомы и появлением последующей первичной опухоли составил 41 мес. Излюбленная локализация - кожа нижней конечности и туловища.

Р.Л.Иконосов с соавт. (2011) указывают, что множественные злокачественные меланомы нередко относятся к типу поверхностной внутри эпидермальной меланомы, возникающей в пигментном пятне (меланозе или лентиго). Но иногда у молодых индивидов с множественными лентигонозом грудной клетки возникает бурнопротекающий процесс

многоцентрического перерождения их в узелковые и инфильтративные злокачественные меланомы. Core (2017) описал 24 случая первичных меланом кожи. Cochran A.J. (2016) указывает, что существуют семьи, в которых меланобластомы возникают особенно часто, развиваются сравнительно в раннем возрасте и чаще бывают множественными.

Патогенез и первично множественной меланомы кожи до сих пор остается спорным. Одни авторы связывают его с иммунными факторами (Романов О.А. с соавт., 2017), другие — считают, что первостепенное значение имеют генетические дефекты (Cochran J.A., 2016), третьи — объясняют их появление эндокринными нарушениями (Veronesi et al., 2016; Cochran et al., 2016) и, наконец, теория опухолевого поля Willis (Головин Д.И., 2017). Изучение иммунологического статуса больных меланомой в последние несколько лет выявило, что сыворотки их лишены цитотоксических антител, стимулирует рост аутологических опухолей (Cobb J.P. et al., 2011; Lewis M.G. et al., 2013; M. Metoud R. et al., 2018). Подтверждением этого служат данные Praser D.G. et al. (2011), которые наблюдали у 20% из 154 больных меланомой кожи возникновение других злокачественных опухолей. Kaporison R.L. et al. (2014) отметили, что у всех ими наблюдаемых больных с первично-множественной меланомой выявлена слабая реакция замедленной гиперчувствительности на подкожное введение ослабленной культуры Кальметте и Хэрвна. Эти факты указывают на ослабление защитных сил организма против опухолевого роста. Однако вопрос о том, появляются ли новые очаги меланомы вследствие подавления защитных сил больного первой опухолью или первичный очаг меланомы, как и последующие, возникает на фоне сниженной реактивности организма, не решен.

Общеизвестно, что меланома чаще всего возникает на фоне ранее существовавшего пигментного невуса. Если судить по данным литературы, то можно признать, что такое положение свойственно и множественным меланомам. Так, О.А.Романова с соавт. (2017) у трех из четырех больных множественными меланомами также наблюдали меланому на фоне множественных пигментных пятен и меланома Дрейля. Maskic

Р.м. (2012), наблюдая 12 больных множественными атипичными меланоцитарными невусами, отметил, что у 7 из этих больных развилась меланома, в том числе у 5 была первично-множественная меланома (от 2 до 7 опухолей). Возраст ? больных меланомой колебался от 27 до 37 лет. Женщин - 3, мужчин - 4. Из 7 больных меланома среди родственников имела у 3. По мнению автора между множественными атипичными меланоцитарными невусами и меланомой, особенно первично-множественной меланомой существует определенная патогенетическая связь. По-видимому, речь идет о своеобразном синдроме, характеризующемся активацией меланоцитарных систем. Р.Л.Иконосов с соавт. (2017) также наблюдали два случая перерождения множественных атипичных меланоцитарных невусов в первично множественную меланому. Р.И.Вагнер с соавт, (2010), наблюдая за 6 больными первично множественной меланомой, отметили, что меланома чаще всего имела Плоскую форму роста и эпителиоидноклеточный или смешанный тип гистологического строения. Они содержали незначительное количество пигмента и обладали сравнительно слабой степенью инвазии (по Кларку II-III уровень), т.е. опухоль инфильтрировала сосочковый слой и зону, пограничную между сосочковыми и сетчатым слоями дермы. Интересный случай описывают Weaver R. M. et al. (2013), которые наблюдали более 20 лет больную после иссечения узловой меланомы с поражением паховых лимфоузлов. Гистологически выявлено веретеноклеточное строение первичной опухоли и метастаза. Через 24 года иссечена меланома диаметром 0,5 см в области правого бедра, в течение 20 лет больная остается здоровой. Представляются значительные трудности в отличие первично-множественных меланом от Внутритрожных метастазов и рецидивов, тем более, что встречается их сочетание. Koops et al. (2017) представил трех пациентов с рецидивом и злокачественными меланомами, в том числе двоих с сочетанием рецидива и множественных меланобластом. Анисимов В.В. с соавт. (2012) описывают больную 26 лет с местным рецидивом меланомы кожи спины в послеоперационном рубце и первично-множественными меланомами кожи волосистой части головы и поясницы.

Принципы лечения первично-множественных меланом кожи по данным О.А.Романова с соавт. (2017), Р.И.Вагнера и соавт. (2010), Schwadz R.A. et al. (2010), не отличаются от общепринятых, план терапии каждого первичного очага составляется в зависимости от распространенности процесса.

В отношении прогноза при первично-множественных меланомах взгляды исследователей разноречивы. Одни авторы (О.А.Романова с соавт., 2017; Р.И.Вагнер с соавт., 2010; Pasano p. et al., - считают, что прогноз при первично-множественных меланомах не хуже, чем при первичной меланоме кожи. Другие (Schwatz R.A. et al., 2010; Braun F.O, et al., 2011) указывают на неблагоприятный прогноз при этом заболевании.

Из- наблюдаемых нами 3634 больных меланомой -кожи у 40 (1,1%) опухоль была первично-множественной. У всех больных диагноз подтвержден данными гистологического исследования.

Можно заметить, что больные по полу были распределены примерно одинаково, мужчин было 18 (45%), женщин — 22 (55%). Возраст больных составлял от 18 до 83 лет, в среднем 44,6 года. В 72,5% наблюдений заболевание было выявлено на 4-6 десятилетия жизни.

Всего у 40 больных первично-множественными меланомами выявлено 92 опухоли, в том числе по две - у 31 (77,5%) по три у 6 (15%) и по четыре - у 3 (7,5%) больных. Из 92 опухолей 41 (44,6%) локализовались на туловище, 29 (31,5%) - на нижних конечностях, 14 (15,2%) - на верхних конечностях и 8 (8,7%) на голове и шее. Следует отметить, что наиболее частой локализацией опухолей при первично множественных меланомах являются туловище и нижние конечности. Необходимо указать, что для мужчин и женщин локализация опухолей была различной. Так, у 72,2% мужчин одна или несколько опухолей располагались на туловище, а у 54,5% женщин наблюдалось сочетание локализаций опухолей на туловище и нижних конечностях.

Наиболее часто (70%) у больных встречалось симметричное и реже - (30%) асимметричное расположение опухолей.

У 20 (50%) больных меланомы возникли на интактной коже и у стольких же - на фоне невуса, из них у 8 - при осмотре выявлены множественные пигментные пятна на коже.

При первично-множественных меланоммах синхронное и метасинхронное возникновение опухолей встречалось с одинаковой частотой. Клиническая характеристика этих опухолей представлена в таблице 18. Следует отметить, что у мужчин преобладало синхронное, а у женщин - метасинхронное развитие опухолей ( $p < 0,01$ ). Синхронные опухоли локализовались преимущественно на одной, а метасинхронные - на различных анатомических участках тела ( $p < 0,001$ ). Так, при синхронном развитии меланом, только на туловище опухоли располагались у 9, на нижней конечности - у 6, на верхней конечности - у 2 и на голове - у больного.

При метасинхронном развитии меланом, локализация опухолей только на одной анатомической части тела была всего у 4 больных, в том числе у 1 - на туловище и у 3 - на нижней конечности. Синхронные опухоли возникали преимущественно на интактной коже, а метасинхронные - на фоне невуса ( $p < 0,001$ ). На рис. 82, 83 приведены даны больные с синхронным и метасинхронным возникновением первично-множественных опухолей.

Таблица 60

*Клиническая характеристика синхронных и метасинхронных опухолей у больных с первично-множественными меланоммами кожи*

Клинические признаки		Синхронные опухоли		p	Метасинхронные опухоли	
		К-во б-х	частота %		частота %	К-во б-х
Пол больных	Мужчины	13	72,2±10,8	0,001	27,8±10,8	5
	Женщины	7	31,8±10,1		68,2±10,1	15
	Верх.конеч.	18	90,0±6,8	0,001	21,0±9,1	4
	Нижн. конеч.	2	10,0±6,8		80,0±9,1	16
Фон меланомы	Интактная к.	18	90,0±6,8	0,001	10,0±6,8	2
	Невус	2	30,0±10,5		90,0±6,8	18

Продолжительность анамнеза при первично-множественных меланоммах колебалась от 1 до 72 мес., в среднем 18,8±3,1 мес. При метасинхронном развитии меланом время между

появлением первичной и вторичной опухоли составила от I до 192 мес., в среднем  $48,8 \pm 2,4$  мес. В первые 3 месяца от начала заболевания на лечение поступило лишь 4 (10%) больных, остальные спустя 3 мес. и более с момента появления первых клинических признаков заболевания. При поступлении у 32 (80%) больных процесс был локальным (I клиническая стадия), у 5 (15%) – локально-регионарным (стадия II) и у 3 (7,5%) – распространенным (III стадия). Из 40 больных с первично-множественными меланомами у 6 (15%) в анамнезе отмечались злокачественные опухоли различных локализаций у близких родственников, в том числе рак слизистой оболочки полости рта, желудка, гортани, матки, яичников, печени и в одном наблюдении злокачественная опухоль спинного мозга. Данных за наличие меланомы у родственников не выявлено.

Интересным оказался факт, что при постановке у 8 больных реакции кожей гиперчувствительности замедленного действия на динитрахлорбензол (ДНХБ), у 7 – она была слабо положительной (++) . Слабоположительная реакция указывала на ослабление защитных сил организма, что по всей вероятности и способствовало возникновению у этих больных первично-множественных опухолей.

Оперативному лечению были подвергнуты 35 и криодеструкции опухолей 4 больных. Из 32 больных с I клинической стадией заболевания 30 проведено широкое иссечение опухолей, в том числе у 2-х из них одновременно выполнена профилактическая лимфаденэктомия и у 2 проведена криодеструкция опухолей. Всем 5 больным со II стадией проведено широкое иссечение опухолей с лечебной лимфаденэктомией. Из 3-х больных с III стадией двум с паллиативной целью проведена криодеструкция опухолей и I больному в связи с генерализацией процесса проведено только химиотерапевтическое лечение. Из 32 больных с I клинической стадией заболевания 7 получили только хирургическое лечение, 16 – комбинированное (операция + Химиотерапия) и 9 – комплексное лечение (операция + Химио- и/или иммунолечение).

Большому количеству больных с первично-множественными меланомами кожи проведено исследование прогностически значимых морфологических признаков и эти

данные сопоставлены с результатами исследования у больных первичной меланомой кожи.

Таблица 61

*Сравнительные данные морфологических признаков у больных первичной и первично-множественной меланомой кожи*

Морфологические признаки		Первичная меланома		Первично-множественная меланома	
		К-во б-х	Частота %	К-во б-х	Частота %
Клинико-морфологические формы опухоли	Поверхностно-распространяющаяся	186	25,9	15	41,7
	Злокачественное лентиго	41	5,7	1	2,8
	Узловая	490	68,4	20	55,5
Лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация	отсутствует	22	4,3	0	0
	Слабая	161	31,6	4	25
	Умеренная	194	38	5	31,2
	Выраженная	133	26,1	7	43,8
Уровень инвазии	I	4	0,5	2	5,9
	II	63	8,3	6	17,7
	III	318	41,6	10	29,4
	IV	309	40,4	13	38,2
	V	70	9,2	3	8,8
Толщина опухоли в мм	0,74	34	4,6	2	2,9
	0,75-1,49	137	18,5	6	29,4
	1,50-2,99	226	30,5	10	32,3
	3,00-4,99	187	25,3	13	20,6
	5,00 и более	156	21,1	3	14,7

Можно отметить, что при первично-множественных меланомах кожи в 41,7% встречалась поверхностно-распространяющаяся меланома, 43,8% - выраженная лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация, 23,6% - I-I уровень инвазии и в 32,3% - толщина опухоли до 1,5 мм. Все вышесказанное является прогностически благоприятными морфологическими признаками. Напротив, при первичных меланомах кожи преобладали прогностически неблагоприятные морфологические признаки, такие как узловая форма меланомы (68,4%), отсутствие или слабая лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация (45,9%), ШНУ уровень инвазии (9,2%) и толщина опухоли более 1,5 мм (76,9%).

Метастазы в регионарные лимфатические узлы после лечения первично-множественных опухолей появились еще у 14 (47,5%) больных, Время появления регионарных метастазов

составило от 2 до 108 мес., в среднем  $19,4 \pm 7,8$  мес. Отдаленные метастазы после лечения также появились у 14 (33%) больных, причем у 3-х из них они были гематогенными. Сроки появления отдаленных метастазов составили от 2 до 120 мес., в среднем  $28,3 \pm 48,2$  мес.

Мы проанализировали Выживаемость больных первично-множественной меланомой в зависимости от пола, возникновения меланомы на фоне невуса или на интактной коже, синхронного или метасинхронного развития опухолей, клинической стадии болезни, и также от вида проведенного лечения.

**Пол.** При изучении влияния пола на выживаемость у больных первично-множественной меланомой кожи мы отметили высокую выживаемость на все сроки наблюдения у женщин по сравнению с мужчинами.

Фон, на котором возникла меланомы. Рассматривая этот клинически признак, влияющий на прогноз жизни мы отметили, что у больных, где опухоль возникла на фоне невуса 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 87,1%, 71,9% и 60,9%, медиана -  $242,1 \pm 49,8$  мес., а на интактной коже 3-х и 5-летняя выживаемость была равна 57,1%, медиана -  $65,2 \pm 13,9$  мес. Различия в 3-х летней выживаемости и по медиане статистически достоверны ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ). См. рис. 85 и таблицу 40 приложения.

Следовательно, выживаемость у больных, где меланомы возникли на фоне невуса была выше по сравнению теми, у которых опухоли возникли на интактной коже.

**Синхронное и метасинхронное возникновение опухолей.** Как было сказано выше, синхронные и метасинхронные опухоли у больных с первично-множественными меланомами кожи встречаются с одинаковой частотой. У больных метасинхронным развитием опухолей 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила  $75,0 \pm 9,9\%$ ,  $50,0 \pm 11,4\%$  и  $15,0 \pm 8,2\%$ , она была выше по сравнению  $40,0 \pm 11,2\%$ ,  $30,0 \pm 10,5\%$  и  $10,0 \pm 6,9\%$  с больными, у которых опухоли возникли синхронно. Однако достоверные различия между ними выявлены только лишь при изучении 3-х летней Выживаемости ( $p < 0,02$ ).

**Клинические стадии заболевания.** Как было описано выше из 40 больных первично-множественными меланомами

при поступлении На лечение с I клинической стадией заболевания было 32 (80%), со II – 5 (12,5%) и с III — 3 (7,5%) больных.

У больных с I клинической стадией заболевания 3-х, 5- и 10-летняя Выживаемость составила 79,0%, 70,7% и 42,9% со п стадией на все сроки наблюдения она была равна 66,6%, а с II стадией лишь I из 3 больных прожил до I года, медиана -  $9 \pm 5,2$  мес. Несмотря на то, что 3-х, и 5-летняя выживаемость у больных с I клинической стадией была выше по сравнению со п стадией, однако достоверные различия между ними не выявлены ( $p > 0,05$ ). Отсутствие достоверных различий в этих группах по всей вероятности можно связать с недостаточным количеством наблюдений в сравниваемых группах.

Лечение. Как было указано ранее при I клинической стадии заболевания только хирургическое лечение получило 7, комбинированное - 16 и комплексное – 9 больных. Количество больных и кривые выживаемости в зависимости от вида проведенного лечения представлены на рис. 88 и таблице 12 приложения.

При комплексном методе лечения больных первично-множественной меланомой 3-х, 5- и 10-летняя Выживаемость составила 88,2%, 74,6% и 53,3% соответственно, медиана -  $240,7 \pm 11,2$  мес., она была выше по сравнению с 79,0%, 70,7% и 29,4%, медиана –  $79,2 \pm 20,3$  мес. больными, которые получили комбинированное ис 77,7%, медиана не определяется, больными, которые получили только хирургическое лечение. Достоверные различия в 3-х, 5- и 10-летней выживаемости между группами больных, которые получили различные виды лечения нами не выявлены ( $p < 0,05$ ). Однако выявлена достоверно высокая выживаемость по медиане у больных, которые получили комплексное лечение по сравнению с больными, получившими комбинированные методы лечения ( $p < 0,001$ ). Следовательно, полученные результаты свидетельствуют, что наиболее адекватным методом лечения больных первично-множественной меланомой в I клинической стадии заболевания являются комплексные методы лечения, включающие в себя широкое иссечение опухолей с последующей профилактической химио-и иммунотерапией.

Прогноз у больных первично-множественной меланомой в I Клинической стадии заболевания при хирургическом лечении существенно не отличается от прогноза аналогичных больных первичной меланомой. Так, при первичной меланоме кожи 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 77,8%, 69,1% и 62,0%, медиана  $189,9 \pm 17,4$  мес., а у больных с первично-множественной меланомой на все сроки наблюдения она была равна 77,7%, медиана не определяется ( $p < 0,05$ ). См. рис. 89 и таблицу 43 приложения.

В целом независимо от вида проведенного лечения при I Клинической стадии заболевания у больных первично-множественной меланомой кожи 3-х, 5- и 10-летние сроки наблюдения Выживаемости составили 79,0%, 70,7% и 42,9% соответственно, медиана  $99,0 \pm 26,8$  мес., она была выше на все сроки наблюдения по сравнению 65,0%, 48,7% и 35,8%, медиана  $57,1 \pm 3,8$  мес. больными первичной меланомой кожи, однако достоверные различия между ними выявлены при изучении только 5-летней Выживаемости ( $p < 0,05$ ). См. рис. 90 и таблицу 44 приложения.

В целом независимо от вышеизложенных признаков и сроков наблюдения из 40 больных первично-множественными меланомами, после лечения остались в живых 23 (57,5%) больных, в том числе 14 (63,6%) женщин из них одна с признаками заболевания и 9 (50%) мужчин без признаков заболевания. Умерло 17 (42,5%) больных, в том числе 8 (36,4%) женщины и 9 (50%) мужчин. От прогрессирования заболевания умерли 16 больных, одна женщина умерла по другой причине. Общая 3-х, 5- и 10-летняя Выживаемость у больных первично-множественной меланомой кожи составила 7,7%, 64,95% и 42,6% соответственно, медиана —  $96,5 \pm 30,4$  мес., она была выше по сравнению 54,2%, 40,2% и 29,4%, медиана —  $41,5 \pm 1,8$  с больными первичной меланомой кожи. Различия в 3-х и 5-летней выживаемости статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) и ( $p < 0,001$ ). См. рис. 91 и таблицу 45 приложения.

Следовательно, проведенный статистический анализ показал, что прогноз и выживаемость у больных с первично-множественными меланомами кои не только не хуже, но и даже лучше, чем у больных с первичной меланомой кожи, Высокую

выживаемость у больных с первично-множественными меланомами кои можно объяснить тем, что у них чаще чем при первичных меланоммах встречается поверхностно-распространяющиеся формы опухоли (41,7%), выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация (43,8%), I-I уровень инвазии (23,6%) и толщина опухоли менее 1,5 мм (32,3%).

Таким образом, из 3634 больных с меланомой кожи у 40 (1,1) выявлены первично-множественные опухоли. Заболевание одиноково Часто встречается у мужчин и женщин, преимущественно в возрасте 40-60 лет, что в целом составило 72,5%. Наиболее часто (77,5) встречаются по две опухоли. Излюбленными локализациями опухолей являются туловище (44,6%) и нижние конечности (31,5%). При первично-множественных меланоммах кожи с одинаковой частотой встречаются как синхронные, так и метасхронные опухоли.

Синхронные опухоли встречаются преимущественно (72,2%) у мужчин, а метасхронные - (68,2%) у женщин (р 0,01). Синхронные опухоли чаще (90%) локализируются на одном, а метасхронные - (80%) на различных анатомических участках тела (р 0,001). Синхронные опухоли возникают преимущественно (90%) на интактной коже, а метасхронные - (90%) на фоне невуса (р 0,001). Достоверно высокая выживаемость при первично-множественных меланоммах кожи выявлена у женщин, а также у больных где меланомма возникла на фоне невуса и при метасхронном развитии опухолей. Наиболее адекватным методом лечения больных первично-множественной меланомой кожи в I клинической стадии заболевания являются комплексные методы лечения, включающие в себя широкое иссечение опухолей с последующей профилактической химио- и иммунотерапией, где медиана выживаемости составила 241 месяц. Прогноз при первично множественных меланоммах относительно благоприятный.

Относительно высокую выживаемость у больных с первично-множественными меланоммами кои можно объяснить тем, что у них чаще чем при первичной меланомме встречаются поверхностно-распространяющаяся форма опухоли, выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация, I-II уровень инвазии и толщина опухоли менее 1,5 мм.

## ГЛАВА VII

МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА ИЗ  
НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

В клинической практике мы нередко сталкиваемся с больными, которые обращаются за медицинской помощью по поводу увеличенных периферических лимфатических узлов. При удалении этих лимфатических узлов с последующим гистологическим исследованием в части наблюдений обнаруживаются метастазы меланомы. При этом тщательно собранный анамнез и дальнейшее обследование больных не позволяет выявить наличие какого-либо очага опухоли, который мог бы быть расценен как первичная меланома. Клиническое отсутствие первичной опухоли у таких больных объясняется спонтанной регрессией или микроскопическими размерами первичной опухоли, оставшимися незамеченными больными и врачом (Иконописов Р. с соавт., 2017; Р.И.Вагнер с соавт., 2012).

Метастатическая меланома из невыявленной первичной опухоли по данным различных авторов (А.М.Нивинская, 2010; Р.И. Вагнер с соавт., 2012; Valch с.н. et al., 2011; Lopez R., 2012; Klaeuper J. et al., 2013) составляют от 1,9 до 16% и в два раза чаще встречается у мужчин. У 2/3 таких больных, метастазы локализуются в лимфатических узлах, где их обычно обнаруживают как первое проявление заболевания. У остальных 1/3 больных, в основном они выявляются в виде подкожных или мягкотканых метастазов, метастазов в легких, печень, кости, головной мозг, плевра, брюшной полости и т.д. (Vaab G.H. et al. 2015; Giuliano A, B. et al., 2012; Lopez R. et al. 2012;). Частота поражения отдельных групп лимфатических узлов по данным различных авторов неодинаковы.

Knappert w.N. et al. (2012) указывают, что прогноз при метастатической меланоме из невыявленной первичной опухоли не отличается от таковых как обычные формы метастазы меланомы. Единственным прогностическим фактором, влияющим на выживаемость больных данной группы, был срок между первичным установлением гистологического диагноза и

радикальной лимфодерэктомией 3 мес. Выживаемость обоих полов была одинаковой. Klausner J. et al. (2013) указывают, что продолжительность жизни у этих больных зависит от числа пораженных лимфоузлов. Так, у больных с метастазами в 1 лимфоузел все живы 4-6 лет, а у 5 больных с множественными метастазами в лимфоузлы все умерли от 16 месяцев до 3-х лет. Авторы также указывают, что прогноз у больных метастатической меланомой из невыявленной первичной опухоли существенно не отличается от прогноза у обычных больных с метастазами меланомы. У больных с метастазами во внутренние органы 5-летняя выживаемость составила от 5 до 8%, средняя выживаемость после установления диагноза у 50% больных составила от 6 до 8 месяцев (Vaab G.H. et al., 2015; Кларнер W.N. et al., 2012; Lopez et al., 2012). Больные с генерализованными метастазами умерли через 1 месяц после установления диагноза (Klausner J. et al., 2012).

Из наблюдаемых нами 3687 больных меланомой у 53 (1,4%) выявлена метастатическая меланома из невыявленной первичной опухоли. Диагноз у всех больных подтвержден данными цитологического и гистологического исследований.

Можно отметить, что метастатическая меланома из невыявленной первичной опухоли у мужчин встречается в три раза чаще, чем у женщин. Самому молодому пациенту было 18 лет, а самому пожилому - 78 лет. Средний возраст больных составил 41,6 лет. Заболелание в основном встречалось в возрасте от 30 до 60 лет, что в целом составило 81,1%. Из 53 больных у 52 первым признаком заболевания явилась определяемая ими безболезненная опухоль. У одного больного при профилактической флюорографии была найдена тень в правом легком, которая в начале была расценена как рак легкого, однако после гистологическо-

го исследования удаленной опухоли поставлен диагноз метастаза меланомы. Заболевание, как правило, начиналось с порижения какого-либо одного лимфатического коллектора или с появлением мягкотканых узлов на коже или в подкожной клетчатке.

Как видно из рисунка, наиболее часто у мужчин первичной локализацией опухолевого узла являлись лимфатические коллекторы подмышечной и шейной области, что в целом составило 75%, реже они встречались в паховой области 20% наблюдений. У женщин метастазы чаще располагались в подмышечной и паховой областях, что в целом составило 84,6%. Независимо от пола излюбленными локализациями метастазов меланомы из невыявленной первичной опухоли являлись подмышечные лимфатические коллекторы, на долю которых приходилось до 39,6% метастазов и исключительно редко 3,8% наблюдениях первичный метастатический узел располагается в мягких тканях.

Продолжительность анамнеза колебалась в очень широких пределах от 1 до 66 месяцев в среднем 6,6 мес. Из 53 больных только 14 (26,4%) обратились за медицинской помощью в сроки от 1 до 3 месяцев от начала первых клинических признаков заболевания, 24 (45,3%) – от 3 до 6 мес, а остальные 15 (28,3%) больных поступили на лечение более 6 мес. Следует отметить, что наибольшее количество больных 39 (73,6%) обратились к врачу спустя 3 и более месяцев от начала заболевания в связи с чем у 25 (47,7%) этих больных (22 мужчин и у 3 женщин) процесс был распространенным. У 9 мужчин метастатическое поражение периферических лимфатических узлов сочеталось с поражением кожи и подкожной клетчатки. Сочетанное поражение несколько групп лимфатических узлов наблюдалось у 2 мужчин и у 1 женщины.

Поражение периферических лимфатических узлов и висцеральных органов (легких, печени, головного мозга и почек) наблюдалось у 13 больных, в том числе у 10 мужчин и у 3 женщин.

Оперативному лечению были подвергнуты 37 больных, имеющих метастазы опухоли только в одной группе лимфатических узлов, а также единичные метастазы в мягких тканях или отделенные солитарные метастазы в висцеральных органах, которые были расценены как первичная локализация опухоли. Больным выполнялась типичная регионарная лимфаденэктомия, а при наличии отдельных метастатических

узлов в коже и подкожной клетчатке производилось их иссечение. У одного больного с солитарным метастазом в правое легкое произведена операция лобэктомия. Только хирургическое лечение получили 3 (5,7%), лучевую терапию – 2 (3,8%) и химиотерапевтическое лечение 9 (17%) больных. Комбинированное лечение (операция, химио- или иммунотерапия) получили 23 (43,4%) и комплексное (операция, химио-или иммунной лучевая терапия) – 12 (22,6%) больных. Остальные 4 (7,5%) больных, у которых была выявлена обширная генерализация процесса, получили только симптоматическое лечение.

Отдаленные метастазы после лечения появились еще у 12 (22,6%) больных, в том числе у II мужчин и у I женщины. Время появления отдаленных метастазов после лечения составило от 4 до 37 месяцев, в среднем  $14,5 \pm 3,3$  мес.

Все 53 больных прослежены в сроки от 1 года до 15 лет после окончания лечения.

Мы проанализировали выживаемость больных в зависимости от пола, времени начала клинических признаков заболевания до лечения, локализации метастатических узлов, число пораженных лимфатических узлов, а также от вида лечения.

Пол. При изучении влияния пола на выживаемость у больных метастатической меланомой из невыявленной первичной опухоли, полученные результаты свидетельствуют о том, что вы.

Из 13 больных с локализацией метастазов меланомы в паховые лимфатические узлы остались в живых без признаков заболевания 5 и умерло 8 больных. 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость в этой группе составила:  $38,5 \pm 14,0\%$ ,  $23,0 \pm 12,1\%$  и  $15,4 \pm 10,4\%$  соответственно.

Из 2 больных с метастазами меланомы в кожу I живет без признаков заболевания 55 мес, другой - умер спустя 3 месяца от метастазов меланомы в печень.

Следует отметить, что выживаемость при локализации метастазов в шейные лимфатические коллекторы немного ниже по сравнению с локализациями метастазов как в подмышечные

так и в паховые лимфатические узлы. Различия в 3-х-летней выживаемости статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия в Выживаемости между локализациями метастазов в подмышечные и паховые лимфатические узлы нами не выявлены ( $p > 0,05$ ).

С гематогенным солитарным метастазом в легкое и больной умер спустя 13 месяцев после операции лобэктомии.

Самая низкая Выживаемость отмечено у 13 больных, которые поступили к нам с метастазами в периферические лимфатические узлы и висцеральные органы (легкие, печень, головной мозг и почки), в этой группе больных до 3-х лет прожило всего лишь 10, больных, средняя продолжительность жизни составила 2,5 мес.

**Длительность анамнеза.** 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость при длительности анамнеза до 3-х месяцев составила 33,5%, медиана – 25, 7±3,3 мес., при анамнезе - до 6 мес. 23,9%, 19,1% и 19,1% соответственно, медиана – 11,542,4 мес, при продолжительности заболевания более 6 мес. 32,3%, 32,3% и 21,5% соответственно, медиана – 2,0 15,0 мес. Несмотря на то, что выживаемость была ниже у больных при длительности анамнеза до 6 мес. по сравнению с больными, которые поступили на лечение до 3 и более 6 мес. достоверные различия в выживаемости между ними не выявлены ( $p > 0,05$ ). (См. таблицу 47 приложения).

**Локализация метастазов.** Рассматривая локализацию метастазов в различных лимфатических коллекторах, мы отметили, что из 16 больных с локализацией метастазов в шейных лимфатических узлах к заключительной дате остались живы 2 больных, оба с симптомами заболевания и умерло 14. 3-х и 5-летняя выживаемость этой группы составила 6,26,2% и ни один из этих больных не дожил до 10 лет. Из 21 больного с локализацией метастазов в подмышечные лимфатические узлы остались в живых 6, из них один с признаками заболевания и умерло 15 больных. 3-х, 5- и 10-летняя Выживаемость в этой группе составила: 33,3±10,5%, 23,8±9,5% 19,048,7% соответственно.

Следует отметить, что при поражении только одной группы лимфатических узлов прогноз относительно благоприятный.

При изучении выживаемости в зависимости от числа пораженных лимфатических узлов выявлено, что при поражении не более 2-х лимфатических узлов 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 45,1%, 45,1% и 36,1% соответственно, медиана  $32,4 \pm 13,3$  мес., а при поражении более 2-х лимфатических узлов 23,3%, 19,7% и 19,7% соответственно, медиана –  $10,7 \pm 1,7$  мес.

Несмотря на то, что 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость и медиана была выше у больных при поражении метастазами не более 2-х лимфатических узлов по сравнению с больными, у которых метастазы были более, чем в 2-х лимфатических узлах, достоверные различия между ними не выявлены ( $p > 0,05$ ).

**Лечение.** Все больные, получившие только хирургическое, лучевое или химиотерапевтическое лечение умерли в течение 2-х лет от генерализации процесса. Средняя продолжительность жизни у них при чисто хирургическом лечении составила  $15 \pm 16,3$  мес, при лучевой терапии –  $4,0 \pm 13,5$  мес. и химиотерапии –  $6,4 \pm 8,6$  мес. При комбинированном методе лечения 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 34,5%, 27,6% и 27,6% соответственно, медиана –  $25,3 \pm 11,5$  мес., она была ниже по сравнению с больными, которые получили комплексное лечение – 50,0%, 50% и 40,05% соответственно, медиана –  $72,0 \pm 26,8$  мес.

Несмотря на то, что 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость и медиана при комплексном лечении была выше по сравнению с комбинированным лечением достоверные различия между этими группами больных нами не выявлены ( $p > 0,05$ ). После комбинированного и комплексного лечения к заключительной дате (XI-1984) остались в живых без признаков заболевания в сроки от 28 до 182 мес. 10 больных, в том числе 6 мужчин и 4 женщины.

Таблица 62

Методы лечения, проведенные у 10 больных с метастазами меланомы без первично выявленного очага

№№ П/П	Локализация метастазов	Виды лечения	Длительность жизни в мес.
1	Левая паховая область	Операция Дюкена + профилактическая иммунотерапия лимфоцитами собственными активированными метотрекентом (9 курсов)	132
2	Левая подмышечная область	Лимфаденэктомия + профилактическая химиотерапия ДТЭС + профилактическая иммунотерапия лимфоцитами собственными активированными метотрекентом (8 курсов)	132
3	Левая паховая область	Операция Дюкена + профилактическая иммунотерапия лимфоцитами собственными активированными метотрекентом (8 курсов)	154
4	Правая подмышечная область	Лимфаденэктомия + профилактическая химиотерапия ДТЭС + профилактическая иммунотерапия лимфоцитами собственными активированными метотрекентом (3)	142
5	Левая подмышечная область	Предоперационная лучевая терапия + лимфаденэктомия	182
6	Левая паховая область	Операция Дюкена + профилактическая химиотерапия ДТЭС (13 курсов)	86
7	Правая подмышечная область	Лимфаденэктомия + профилактическая химиотерапия винкристином ± дактиномицином + ССНУ (4 курса)	58
8	Подкожная клетчатка левой голени и бедра	Иссечения и криодеструкция + профилактическая химиотерапия винкристином + дактиномицином + ССНУ (3 курса)	55
9	Левая пахо-подвздошная область	Предоперационная химиотерапия дактиномицином + операция Дюкена с последующей профилактической химиотерапией ДТЭС (10 курсов)	53
10	Левая паховая область и забрюшинные лимфоузлы	Предоперационная лечебная химиотерапия винкристином + дактиномицином (5 курсов) и операция Дюкена	28

В целом независимо от вышеизложенных признаков из 53 больных с метастазами меланомы из невыявленной первичной опухоли, остались в живых 14 (26,4%) больных, в том числе 10

(25%) мужчин, из них трое с признаками заболевания, и 4 (30,8%) женщины без признаков заболевания. Умерло 39 (73,6%) больных, в том числе 30 (75%) мужчин и 9 (69,2%) женщин. От прогрессирования заболевания умерли 29 мужчин и 1 женщина. Двое больных: мужчина и женщина умерли по другой причине. Общая 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость у больных составила 29,0%, 26,5% и 23,2% соответственно, медиана  $16 \pm 7,9$  мес.

Прогноз у больных метастатической меланомой из невыявленной первичной опухоли существенно не отличается от прогноза у обычных больных с метастазами меланомы. При сравнении выживаемости больных, у которых метастазы появились после хирургического лечения первичной опухоли с больными метастатической меланомой из невыявленной первичной опухоли достоверные различия в выживаемости между ними в зависимости от числа пораженных лимфатических узлов не выявлены. Так, при метастазах меланомы из выявленной первичной опухоли при поражении не более 2-х лимфатических узлов 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость составила 60,5%, 54,1% и 44,6% соответственно, медиана – 90,3 46,4 мес., а у больных с метастазами из невыявленной первичной опухоли 45,1%, 45,1% и 36,1% соответственно, медиана  $32,4 \pm 13,4$  мес. ( $p < 0,05$ ).

Также не выявлены достоверные различия в 3-х, 5- и 10-летней выживаемости при поражении более 2-х лимфатических узлов между больными с метастазами меланомы из выявленной и невыявленной первичной опухоли 28,3%, 16,9%, и 10,1% соответственно сравнению 23,0%, 19,7%, и 19,7% ( $p < 0,05$ ).

Однако по медиане выявлена достоверно  $Y$  высокая выживаемость у больных с метастазами из выявленной первичной опухоли по сравнению с больными метастазами из невыявленной первичной опухоли соответственно 25,04 3,6 мес. против  $10,7 \pm 1,7$  мес. ( $p < 0,001$ ).

Общая выживаемость у 53 больных метастатической меланомой из невыявленной первичной опухоли не отличалась от выживаемости 150 больных, у которых метастазы в регионарные лимфатические узлы появились после лечения первичной опухоли.

При метастатической меланоме из выявленной первичной опухоли 3-4, 5- и 10-летняя Выживаемость составила 38%, 27,7% и 20,2% соответственно, медиана - 29,8+2,8 мес., а у больных метастазами меланомы из не выявленной первичной опухоли соответственно 29,0%, 26,5% и 23,2%, медиана - 16,0+7,9% (p 0,05).

Таким образом, метастазы меланомы из новоявленной первичной опухоли в лимфатические узлы и внутренние органы на основании ретроспективного анализа 3607 история болезни за 15-летний период выявлены в 1,4% наблюдениях. Они в три раза чаще встречаются у мужчин, при этом в основном, на 4-6 десятилетиях жизни, что в целом составило 81,1%. Наиболее излюбленными локализациями метастазов меланомы из не выявленной первичной опухоли как у мужчин, так и у женщин являлись подмышечные лимфатические коллекторы, на долю которых в целом приходилось 395, метастазов. Процент больных с распространенными формами метастазов меланомы из не выявленной первичной опухоли остается высоким и достигает 47%. Причиной этого явления следует считать позднее обращение больных за медицинской помощью, что по всей вероятности связано с недостаточным ведением санитарно-просветительной работы среди населения. Существенные различия в выживаемости в зависимости от пола нами не выявлены. Выживаемость у больных при локализации метастазов в шейные лимфатические узлы достоверно ниже по сравнению с ее расположением в паховые и подмышечные лимфатические узлы, соответственно 6,2% против 38,5% и 33,3% (p 0,05). Самая низкая выживаемость наблюдалась у больных с метастазами в периферические лимфатические узлы и внутренние органы, где до 3-х лет прожило всего лишь 10% больных и медиана у них составила 7,5 мес. При поражении метастазами одного лимфатического коллектора прогноз после лечения относительно благоприятный 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость тех больных составила 49,9%, 45,7% и 40,0% соответственно, медиана - 35,9 мес.

Наиболее адекватным методом лечения при поражении метастазами одного лимфатического коллектора являются комплексные методы лечения, включая типичную регионарную

лимфаденэктомии с последующей профилактической химиоиммунотерапией, где 3-х и 5-летняя выживаемость составила 50%, а 10-летняя 40% медиана 72,0 мес. Общая 3-х, 5- и 10-летняя выживаемость у больных метастатической меланомой из невыявленной первичной опухоли составила 29%, 26,5% и 23,2% соответственно. Прогноз и выживаемость у больных метастатической меланомой из невыявленной первичной опухоли существенно не отличаются от прогноза у тычных больных с метастазами меланомы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бандовкина, В.А. Влияние роста перевивной меланомы В16/Р10 на функционирование системы перекисного окисления липидов в печени самок мышей С57BL/6 / В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, Е.М. Франциянц, Л.Д. Ткаля и др. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.- 2017. - №3-2. - С. 4-11.
2. Бандовкина, В.А. Исследование компонентов системы активации плазминогена в динамике роста перевиваемой меланомы В16/Б10 / В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Ю.А. Погорелова, Н.Д. Черярина и др. // IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск. Евразийский онкологический журнал. - 2016. - Т.4, № 2. - С. 615-616.
3. Бандовкина, В.А. Нейроэндокринные и метаболические аспекты патогенеза злокачественного роста перевивной меланомы В16 / В.А. Бандовкина, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.С. Тодоров // Злокачественные опухоли. - 2015. - №4, спец вып. 2. - С.266-267.
4. Бандовкина, В.А. Особенности гормонального фона в экспериментальной меланоме В16/Б10 и окружающих ее тканях / В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, Л.К. Трепитаки и др. // IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск. Евразийский онкологический журнал. - 2016. - Т.4, № 2.- С. 616.
5. Бандовкина, В.А. Особенности регуляции гормонального баланса кожи у самок мышей в динамике роста перевивной меланомы В16/Р10 / В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, М.Б. Козлова и др. // Трансляционная медицина.- 2017. - Т.4, №3. - С. 45-53.
6. Бандовкина, В.А. Особенности стероидогенеза в опухоли и окружающих ее тканях при экспериментальной меланоме В16 / В.А.Бандовкина, Е.М.Франциянц, Ю.А. Погорелова, Н.Д. Черярина // Молекулярная медицина. - 2015. - №5. - С. 47-51.
7. Бандовкина, В.А. Регуляторная роль эстрогенов в активации факторов роста ангио- и лимфогенеза в патогенезе меланомы В16/Р10 [Электронный ресурс] / В.А. Бандовкина,

Е.М. Франциянц, Н.Д. Черярина и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. <http://www.science-education.ru/127-20520>. (Дата обращения: 10.10.2017).

8. Бандовкина, В.А. Факторы роста эндотелия сосудов и рецепторы в динамике развития перевиваемой меланомы В16 / В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, Ю.А. Погорелова и др. // IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск. Евразийский онкологический журнал. -2016. - Т.4, № 2. - С. 616-617.

9. Гриднева Я.В. Меланома уретры. Онкоурология 2005;1(3):66-70. [Gridneva Ya.V. Urethral melanoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2005;1(3):66-70. (In Russ.)].

10. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность).

11. Исмаилов, Р.Г. Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи / Р.Г. Исмаилов // Вестник РАМН. - 2014. - №. 1-2. - С. 85-92.

12. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.

13. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек», 2020. (утв. Минздравом России). Доступно по: [https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-slizistykh-obolochek-utv-minzdravom\\_3/](https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-slizistykh-obolochek-utv-minzdravom_3/). [Clinical recommendations "Melanoma of the skin and mucous membranes", 2020. (Approved by the Ministry of Health of Russia). Available at: [https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-slizistykh-obolochek-utv-minzdravom\\_3/](https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-slizistykh-obolochek-utv-minzdravom_3/). (In Russ.)].

14. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек. / Российское общество клинических онкологов // 2021.

15. Коляскина, М.М. Глутатион-Б-трансфераза в патогенезе профессиональных заболеваний кожи / М.М. Коляскина // Медицина труда и промышленная экология. - 2013. - № 7. - С.28-33.

16. Котисва И.М. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в

сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы / И.М. Котиева, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина и др. // Известия вузов Северо-Кавказский регион. Естественные науки. - 2018. - №2. - С.1-11.

17. Меланоцитарные невусы и меланома кожи / Молочкова В.А. [и др.] - М.: Литтерра, 2012. - 112 с.: илл. (Серия «Иллюстрированные руководства»).

18. Молочкова, В.А. Меланоцитарные невусы и меланома кожи / В.А. Молочкова, Л.В. Демидова. - М., «Литтерра», 2012. - 105 с.

19. Мухаматгалсева, Л.Х. Роль нейротрансмиттеров в диагностике злокачественной меланомы / Л.Х. Мухаматгалеева, З.А. Афанасьева // Практическая онкология. - 2014. - Т.3. - С.32-38.

20. Носов А.К., Петров С.Б., Гафтон Г.И. и др. Меланома полового члена и уретры: обзор литературы и наблюдения из практики. Онкоурология 2017;13(2): 113-20. [Nosov A.K., Petrov S.B., Gafton G.I. et al. Melanoma of the penis and urethra: literature review and observations from clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(2):113-20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-97762017-13-2-113-120.

21. Поляков А.П., Мордовский А.В. Современная стратегия терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи. Фарматека 2020;11:14-20. [Polyakov A.P., Mordovskiy A.V. Current therapy strategy for metastatic BRAF-positive cutaneous melanoma. Farmateka = Pharmateca 2020;11:14-20 (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.14-20.

22. 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. [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. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56.

23. Резников, А.Г. Гормоны и рак: механизмы канцерогенеза, роста и резистентности к эндокринной терапии

(обзор литературы и собственных исследований) / А.Г. Резников // Журнал НАМН Украины. - 2014. - Т.20, №4. - С. 426-438.

24. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли 2021;11(3s2-1):244-63. [Stroyakovskiy D.L., Abramov M.E., Demidov L.V. et al. Practical recommendations on cutaneous melanoma drug treatment. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2021;11(3s2-1):244-63. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16.

25. Франциянц, Е.М. Влияние роста перевивной меланомы В16/Р10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей / Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Л.К. Трепитаки и др. // Известия высших учебных заведений. СевероКавказский регион. Естественные науки. - 2017. - №3-2. - С. 118-124.

26. Франциянц, Е.М. Гормональный профиль меланомы и окружающих ее тканей / Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Е.Ф. Комарова и др. // Молекулярная медицина. - 2014. - №6. - С. 48-51.

27. Франциянц, Е.М. Сравнительная оценка экспрессии факторов роста в пигментных новообразованиях кожи / Е.М.Франциянц, Е.Ф. Комарова, В.А. Бандовкина и др. // Молекулярная медицина. - 2015. - №1. - С.14-16.

28. Aceves, C. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues / C.Aceves, B. Anguiano, G. Delgado // Thyroid.- 2013. - Vol.23, №8. - P.938-46. doi: 10.1089/thy.2012.0579.

29. Addor, F.A.S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. / Addor, F.A.S. // Clin Cosmet Investig Dermatol. - 2018. - Vol.20, №11. -P.437-443. doi: 10.2147/CCID.S177448.

30. Addor, F.A.S. Skin barrier in rosacea. / Addor, F.A.S. // An Bras Dermatol. -2016. - Vol. 91, № 1. - P. 59-63. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163541.

31. Alfonso S., Valdés-Zayas A., SantiestebanE.R., Flores Y.I., ArecesF., Hernández M., Viada C.E., Mendoza I.C., Guerra P.P., García E., Ortiz R.A., de la Torre A.V., CepedaM., Pérez K.,

Chong E., Hernández A.M., Toledo D., González Z., Mazonra Z., Crombet T., Pérez R., Vázquez A.M., Macías A.E. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racotumomab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (14): 3660-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674.

32. Amaravadi, R. Mouse models address key concerns regarding autophagy inhibition in cancer therapy. / R.Amaravadi, J.Debnath // *Cancer Discov.* - 2014. -Vol.4, №8. - P.873-875.

33. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. P. 24. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>.

34. Ander H., Esen T., Tellaloglu S., Uysal V. Successful management of malignant melanoma of male urethra with local excision and adjuvant radiochemotherapy. *Prog Clin Biol Res* 1991;370:379-83.

35. Anguille S., Smits E.L., Bryant C., Van Acker H.H., Goossens H., Lion E., Fromm P.D., Hart D.N., Van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Dendritic cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. *Pharmacol Rev.* 2015; 67 (4): 731-53. doi: 10.1124/pr.114.009456.

36. Anguille S., Smits E.L., Lion E., van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (7): e257-e67. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0.

37. Atkinson-Leadbetter, J.J. Yang et al. // *Pigment Cell Melanoma Res.* - 2017. - Vol. 4. -P.413-423. doi: 10.1111/pcmr.12589.

38. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggermont A.M., Flaherty K. T., Gimotty P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C.Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sober A.J., Sondak V.K. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (36): 6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799

39. Banchereau J., Palucka A.K., Dhodapkar M., Burkeholder S., Taquet N., Rolland A., Taquet S., Coquery S., Wittkowski K.M., Bhardwaj N. Immune and clinical responses in patients with

metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.* 2001; 61 (17): 6451-8.

40. Bandovkina, V.A. Effect of estrogens on growth factors in melanoma and nevi / V.A. Bandovkina, O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, V.A. Sustretov et al. // ASCO Annual Meeting *J. Clin. Oncol.* - 2018. - Vol. 36, Suppl. - abstr. e21628.

41. Batich K.A., Swartz A.M., Sampson J.H. Preconditioning Vaccine Sites for mRNA-Transfected Dendritic Cell Therapy and Antitumor Efficacy. *Methods Mol Biol.* 2016; 1403: 819-38. doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7\_47.

42. Beger J., Hansel G., Kronert C. et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol* 2013;52(2):220-30. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05706.x.

43. Ben-Kasus T., Schechter B., Lavi S., Yarden Y., Sela M. Persistent elimination of ErbB-2/HER2-overexpressing tumors using combinations of monoclonal antibodies: relevance of receptor endocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Mar 3; 106 (9): 3294-9. doi: 10.1073/ pnas.0812059106.

44. Berd D. M-Vax: an autologous, hapten-modified vaccine for human cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2004; 3 (5): 521-7. doi: 10.1586/14760584.3.5.521.

45. Berk-Krauss, J. Melanoma risk after in vitro fertilization: A review of the literature. / J. Berk-Krauss, A.K. Bieber, M.C. Criscito, J.M. Grant-Kels et al. // *J Am Acad Dermatol.* - 2018. - Vol.79, №6. - P.1133-1140. e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.022.

46. Berwick, M. Melanoma epidemiology and prevention. / M.Berwick, D.B. Buller, A. Cust, R. Gallagher et al. // *Cancer Treat Res.* - 2016. - Vol.167. - P.17-49.10.1007/978-3-319-22539-5\_2.

47. Bloy N., Buqué A., Aranda F., Castoldi F., Eggermont A., Cremer I., Sautes-Fridman C., Fucikova J., Galon J., Spisek R. Trial watch: Naked and vectored DNA-based anticancer vaccines. *Oncoimmunology.* 2015; 4 (5): e1026531. doi: 10.1080/2162402X.2015.1026531.

48. Böhme I., Schönherr R., Eberle J., Bosserhoff A.K. Membrane Transporters and Channels in Melanoma. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2021; 181: 269-374.

49. Bol K.F., Mensink H. W, Aarntzen E.H., Schreibelt G., Keunen J.E., Coulie P.G., De Klein A., Punt C.J., Paridaens D., Figdor C.G. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158 (5): 939-47. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.014.

50. BolK.F., Aarntzen E.H., HoutF.E., Schreibelt G., Creemers J.H., Lesterhuis W.J., Gerritsen W.R., Grunhagen D.J., Verhoef C., Punt C.J., Bonenkamp J.J., de Wilt J.H., Figdor C.G., de Vries I.J. Favorable overall survival in stage III melanoma patients after adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2016; 5 (1): e1057673. doi: 10.1080/2162402X.2015.1057673.

51. Bortner C.D., Cidlowski J.A. Ion channels and apoptosis in cancer. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2014; 369: 1638.

52. Bose, A. Parkinson's Disease and Melanoma: Co-Occurrence and Mechanisms / A. Bose, G.A. Petsko, D. Eliezer // *J Parkinsons Dis.* - 2018. - Vol.8, №3. - P.385-398. doi: 10.3233/JPD-171263.

53. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H., Stankevich E., Pons A., Salay T.M., McMiller T.L., GilsonM.M., WangC., SelbyM., TaubeJM., AndersR., ChenL., KormanA.J., Pardoll D.M., Lowy I., Topalian S.L. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1; 28 (19): 3167-75. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.

54. BuchbinderE., DesaiA. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016; 39 (1): 98. doi: 10.1097/TOC.0000000000000239.

55. *Cancer Immunol Immunother.* 2010; 59 (6): 863-73. doi: 10.1007/s00262-009-0811-7.

56. Capatina A.L., Lagos D., Brackenbury W.J. Targeting Ion Channels for Cancer Treatment: Current Progress and Future Challenges. In: *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2020: 1-43.

57. Carr M.J., Sun J., Spiess P.E., Zager J.S. Advances in the management of genitourinary melanomas. *AME Med J* 2019;4:41. DOI: 10.21037/amj.2019.11.03.

58. Ceruti, J.M. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles / J.M. Ceruti, G.J. Leiros, M.E. Balana // *Mol Cell Endocrinol.* - 2018. - Vol.465. -P.122-133. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.009.
59. Cctinkaya, S. Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make. / S.Cctinkaya, T. Grran, E. Kurnaz, M. Keskin, E. et al. // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* - 2018. - Vol.10, №1. - P.68-73. doi: 10.4274/jcrpe.4638.
60. Chae, Y.K. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) signature is inversely associated with T-cell infiltration in non-small cell lung cancer (NSCLC) / Y.K. Chae, S. Chang, T. Ko, J. Anker et al. // *Sci Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 2918. doi: 10.1038/s41598-018-21061-1.
61. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report
62. Checchetto V., Prosdocimi E., Lanza L. Mitochondrial Kv1.3: A New Target in Cancer Biology? *Cell Physiol. Biochem.* 2019; 53 (S1): 52-62.
63. Cheever M.A., Higano C.S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (11): 3520-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126.
64. Chi M., Dudek A.Z. Vaccine therapy for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Melanoma Res.* 2011; 21 (3): 165-74. doi: 10.1097/CMR.0b013e328346554d.
65. Chlichlia K., Schirmacher V., Sandaltzopoulos R. Cancer immunotherapy: Battling tumors with gene vaccines. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents.* 2005; 4 (4): 353-65. doi: 10.2174/1568014054546290.
66. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed. Eng.* 2012; 40 (2): 516-533.
67. Cichorek, M. Skin melanocytes: Biology and development. / M. Cichorek, M. Wachulska, A. Stasicwicz, A. Tymi'nska // *Adv Dermatol Allergol.* - 2013. - Vol.30, №1. - P.30-41. doi: 10.5114/pdia.2013.33376.

68. Coulie P.G., Van den Eynde B.J., Van Der Bruggen P., Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14 (2): 135-46. doi: 10.1038/nrc3670.
69. Cummins D.L., Cummins J.M., Pantle H. et al. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):500-7. DOI: 10.4065/81.4.500.
70. Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353(20):2135-47. DOI: 10.1056/NEJMoa050092.
71. Dangoor A., Lorigan P., Keilholz U., Schadendorf D., Harris A., Ottensmeier C., Smyth J., Hoffmann K., Anderson R., Cripps M., Schneider J., Hawkins R. Clinical and immunological responses in metastatic melanoma patients vaccinated with a high-dose poly-epitope vaccine.
72. Denat L. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. / L. Denat, A.L. Kadekaro, L. Marrot, S.A. Leachman et al. // *J Invest Dermatol.* - 2014. - Vol.134, №6. - P.1512-1518. doi: 10.1038/jid.2014.65.
73. Deutsch G.B., Flaherty D.C., Kirchoff D.D. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 2015-2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. *JAMA Surg* 2017;152(7):672-678. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0459.
74. Doepker M.P., Zager J.S. Sentinel lymph node mapping in melanoma in the twenty-first century. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24(2):249-60. DOI: 10.1016/j.soc.2014.12.004.
75. Draube A., Klein-González N., Mattheus S., Brilliant C., Hellmich M., Engert A., von Bergwelt-Baildon M. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2011; 6 (4): e18801. doi: 10.1371/journal.pone.0018801.
76. Dutcher J.P., Creekmore S., Weiss G.R., Margolin K., Markowitz A.B., Roper M., Parkinson D., Ciobanu N., Fisher R., Boldt D.H. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 1989; 7 (4): 477-85.

77. Dzutsev A.H., Belyakov I.M., Isakov D.V., Margulies D.H., Berzof-sky J.A. Avidity of CD8 T cells sharpens immunodominance. *International immunology*. 2007; 19 (4): 497-507. doi: 10.1093/intimm/dxm016.
78. Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004; 4 (5-6): 559-567.
79. El-Safadi S., Estel R., Mayser P., Muenstedt K. Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(5):935-43. DOI: 10.1007/s00404-013-3130-3.
80. Erlich, T.H. Pathways in melanoma development / T.H. Erlich, D.E. Fisher // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* - 2018. - Vol. 153. - P.68-76. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05795-9.
81. Erturk, K. Effect of biology on the outcome of female melanoma patients. / K.Erturk, F.Tas // *Molecular and clinical oncology*. - 2017. - Vol.7, №6. - P. 10931100.
82. Eshhar Z., Waks T., Gross G. The emergence of T-bodies/CAR T cells. *Cancer J*. 2014; 20 (2): 123-6. doi: 10.1097/PPO.000000000000027.
83. Firth, S.M. Cellular action of the insuline-like growth factor binding proteins / S.M. Firth, R.C. Baxter // *Endocrine reviews*. - 2002. - Vol. 23, № 6. - P. 824-854.
84. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., O'Dwyer P.J., Lee R.J., Grippo J.F., Nolop K., Chapman P.B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363 (9): 809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1002011.
85. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000; 192 (7): 1027-34.
86. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Pugachev S.V., Kameneva E.A., Kornelyuk R.A. Myeloid suppressor cells in the pathogenesis of critical states. *Pathology of blood*

circulation and cardiosurgery. 2016; 20 (3): 20-25. doi:10.21688-1681-3472-2016-3-20-25. [in Russian]

87. Grosenbaugh D.A., Leard A.T., Bergman P.J., Klein M.K., Meleo K., Susaneck S., Hess P.R., Jankowski M.K., Jones P.D., Leibman N.F., Johnson M.H., Kurzman I.D., Wolchok J.D. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *Am J Vet Res.* 2011 Dec; 72 (12): 1631-8. doi: 10.2460/ajvr.72.12.1631.

88. Grzywa, T.M. Intratumor and Intertumor Heterogeneity in Melanoma. / T.M. Grzywa, W. Paskal, P.K. Wlodarski // *Transl. Oncol.* - 2017. - Vol.10. - P.956-975. doi: 10.1016/j.tranon.2017.09.007

89. Guo C., Manjili M.H., Subjeck J.R., Sarkar D., Fisher P.B., Wang X-Y. Therapeutic cancer vaccines: past, present and future. *Adv Cancer Res.* 2013; 119: 421-75. doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.

90. Hamblin M.R. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem. Photobiol.* 2018; 94 (2): 199-212.

91. Harbst K., Lauss M., Cirenajwis H., Winter C., Howlin J., Törnngren T., Kvist A., Nodin B., Olsson E., Häkkinen J., Jirström K., Staaf J., Lundgren L., Olsson H., Ingvar C., Gruvberger-Saal S.K., Saal L.H., Jönsson G. Molecular and genetic diversity in the metastatic process of melanoma. *J Pathol.* 2014; 233 (1): 39-50. doi: 10.1002/path.4318.

92. Harkevich G.Yu., Demidov L.V. Modern view for medical treatment of disseminated melanoma. (Pract. recommendation of oncology-chemotherapists for diagnostics, treatment and monitoring of melanoma patients). *Practical oncology.* 2012; 13 (2): 143-149. [in Russian]

93. Hegazy M.F., Fukaya M., Dawood M. Vitamin K3 thio-derivative: a novel specific apoptotic inducer in the doxorubicin-sensitive and -resistant cancer cells. *Invest. New Drugs.* 2020; 38 (3): 650-661.

94. Herrada A.A., Rojas-Colonelli N., González-Figuroa P., Roco J., Oyarce C., Ligtenberg M.A., Lladser A. Harnessing DNA-

induced immune responses for improving cancer vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8 (11): 1682-93. doi: 10.4161/hv.22345.

95. Hodge J.W., Chakraborty M., Kudo-Saito C., Garnett C.T., Schlom J. Multiple costimulatory modalities enhance CTL avidity. *J Immunol.* 2005; 174 (10): 5994-6004.

96. Hou Y., Kavanagh B., Fong L. Distinct CD8+ T cell repertoires primed with agonist and native peptides derived from a tumor-associated antigen. *J Immunol.* 2008; 180 (3): 1526-34.

97. Hylander, B.L. Manipulation of Ambient Housing Temperature To Study the Impact of Chronic Stress on Immunity and Cancer in Mice / B.L. Hylander, C.J. Gordon, E.A. Repasky // *J Immunol.* - 2019. - Vol. 202, № 3. - P. 631-636. doi: 10.4049/jimmunol.1800621.

98. Janik, M.E. Is oestrogen an important player in melanoma progression? / M.E. Janik, K. Belkot, M. Przybylo // *Contemp Oncol (Pozn).* - 2014. - Vol. 18. - P.302-6. 10.5114/wo.2014.43938

99. Janjetovic, Z. Melatonin and its metabolites ameliorate ultraviolet B-induced damage in human epidermal keratinocytes / Z. Janjetovic, Z.P. Nahmias, S. Hanna et al. // *J Pineal Res.* - 2014. - Vol.57. - P.90-102.

100. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood.* 2009; 114 (3): 535-46. doi: 10.1182/blood-2009-03-211714.

101. Katz E.E., Suzue K., Wille M.A. et al. Primary malignant melanoma of the urethra. *Urology* 2005;65(2):389. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.002.

102. Khokhlova A., Zolotovskii I., Sokolovski S. The light-oxygen effect in biological cells enhanced by highly localized surface plasmon-polaritons. *Sci. Rep.* 2019; 9: 18435.

103. Khokhlova A.V., Zolotovskiy I.O., Pogodina E.S., Saenko Yu.V., Stolyarov D.A., Vorsina S.N., Sokolovskiy S.G., Fotiadi A.A., Lyamina D.A., Rafailov E.U. Vozdeystvie lazernogo

izlucheniya s dlinoy volny 1265 nm na kul'turu kletok adenokartsinomy cheloveka [The influence of 1265 nm laser radiation on human adenocarcinoma cells]. *Nanoindustriya*. 2019; 12 (2): 86-95 (in Russian).

104. Kirkwood J.M., Ernstoff M. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 2 (4): 336-52.

105. Leanza L., Henry B., Sassi N. Inhibitors of mitochondrial Kv1.3 channels induce Bax/Bak-independent death of cancer cells. *EMBOMol. Med*. 2012; 4 (7): 577-593.

106. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2011 Oct 13; 3 (4): 3856-93. doi: 10.3390/cancers3043856.

107. Levine R.L. Urethral cancer. *Cancer* 2010;45 Suppl 7:2015-72. DOI: 10.1002/cncr.2010.45.s7.2015.

108. Liang K.V., Sanderson S.O., Nowakowski G.S. et al. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):511-6. DOI: 10.4065/81.4.511.

109. Lion E., Smits E.L., Berneman Z.N., Van Tendeloo V.F. NK cells: key to success of DC-based cancer vaccines? *Oncologist*. 2012; 17 (10): 1256-70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0122.

110. Lipson E.J., Sharfman W.H., Chen S., McMiller T.L., Pritchard T.S., Salas J. T., Sartorius-Mergenthaler S., Freed I., Ravi S., Wang H., Lubner B., Sproul J.D., Taube J.M., Pardoll D.M., Topalian S.L. Safety and immunologic correlates of Melanoma GVAX, a GM-CSF secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. *J Transl Med*. 2015 Jul 5; 13: 214. doi: 10.1186/s12967-015-0572-3.

111. Liu B.-B., Wang W.-H. Survivin and pancreatic cancer. *World J Clin Oncol*. 2011 Mar 10; 2 (3): 164-8. doi: 10.5306/wjco.v2.i3.164.

112. Mackensen A., Carcelain G., Viel S., Raynal M.C., Michalaki H., Triebel F., Bosq J., Hercend T. Direct evidence to support the immuno-surveillance concept in a human regressive melanoma. *J Clin Invest*. 1994 Apr; 93 (4): 1397-402.

113. Maegawa Y., Itoh T., Hosokawa T., Yaegashi K., Nishi M. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. *Lasers Surg. Med*. 2000; 27 (5): 427-437.

114. Maldonado J.L., Fridlyand J., Patel H., Jain A.N., Busam K., Kageshita T., Ono T., Albertson D.G., Pinkel D., Bastian B.C. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95 (24): 1878-90.
115. McCloy R.A., Rogers S., Caldon C.E., Lorca T., Castro A., Burgess A. Partial inhibition of Cdk1 in G2 phase overrides the SAC and decouples mitotic events. *Cell Cycle.* 2014; 13 (9): 1400-1412.
116. Menzies A.M., Lum T., Wilmott J.S., Hyman J., Kefford R.F., Thompson J.F., O'Toole S., Long G.V., Scolyer R.A. Inpatient homogeneity of BRAFV600E expression in melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38 (3): 377-82. doi: 10.1097/PAS.0000000000000136.
117. Mihajlovic M., Vlajkovic S., Jovanovic P., Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(8):739-53.
118. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Apr 7; 102 (7): 493-501. doi: 10.1093/jnci/djq009.
119. Nazarian R., Shi H., Wang Q. et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468(7326):973-7. DOI: 10.1038/nature09626.
120. Papes D., Altarac S. Melanoma of the female urethra. *Med Oncol* 2013;30(1):329. DOI: 10.1007/s12032-012-0329-2.
121. Park J., Lee Y.-K., Park I.-K., Hwang S.R. Current Limitations and Recent Progress in Nanomedicine for Clinically Available Photodynamic Therapy. *Biomedicines.* 2021; 9 (1): 85.
122. Park J.-S., Ng K.-S., Saw R.P.M. et al. Metastatic melanoma to the colon, rectum, and anus: A 50-year experience. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2178-83. DOI: 10.1245/s10434-018-6451-4.
123. Pastore D., Greco M., Passarella S. Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000; 76 (6): 863-870.
124. PatchDock Server: Molecular Docking Algorithm Based on Shape Complementarity Principles. Available at:

<https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/> (accessed: February 04, 2022). DOI: 10.1093/nar/gki481.

125. Patrick R.J., Fenske N.A., Messina J.L. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):828-34. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.06.017.

126. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008;9(10):973-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70254-7.

127. Robbins P.F., Kassim S.H., Tran T.L., Crystal J.S., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Rafeld M., Lee C.C., Li Y.F., El-Gamil M., Rosenberg S.A. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (5): 1019-27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.

128. Robert C., Long G. V, Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbe C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V, Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22; 372 (4): 320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

129. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C., Lebbe C., Baurain J.F., Testori A., Grob J.J., Davidson N., Richards J., Maio M., Hauschild A., Miller W.H.Jr., Gascon P., Lotem M., Harmankaya K., Ibrahim R., Francis S., Chen T.T., Humphrey R., Hoos A., Wolchok J.D. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (26): 2517-26. doi: 10.1056/NE-JMoa1104621.

130. Romano E., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchock J.D., Carvajal R.D. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (9): 913-22. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70274-6.

131. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and

interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 1988; 319 (25): 1676-80.

132. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (13): 4550-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.

133. RTCA Software Manual - Software Version 2.1.0, ACEA Biosciences. USA; 2017.

134. Sanki A., Scolyer R.A., Thompson J.F. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(3):313-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.04.011.

135. Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.M., Treisman J., Gailani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., White R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (22): 2119-27. doi: 10.1056/NEJMoa1012863.

136. Scott A.M., Allison J.P., Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun Arch.* 2012; 12 (1): 14.

137. Scott J.F., Gerstenblith M.R. Melanoma of unknown primary. In: *Noncutaneous melanoma.* Brisbane: Codon Publications, 2018. Pp. 99-117. DOI: 10.15586/codon.noncutaneousmelanoma.2018.ch7.

138. Senzer N., Barve M., Kuhn J., Melnyk A., Beitsch P., Lazar M., Lifshitz S., Magee M., Oh J., Mill S. W., Bedell C., Higgs C., Kumar P., Yu Y., Norvell F., Phalon C., Taquet N., Rao D.D., Wang Z., Jay C.M., Pappen B.O., Wallraven G., Brunicardi F.C., Shanahan D.M., Maples P.B., Nemunaitis J. Phase I trial of "bi-shRNAi furin/GMCSF DNA/autologous tumor cell" vaccine (FANG) in advanced cancer. *Mol Ther.* 2012; 20 (3): 679-86. doi: 10.1038/mt.2011.269.

139. Simpson A., Caballero O. Monoclonal antibodies for the therapy of cancer. BMC Proc. 2014; 8 (Suppl 4): O6. doi: 10.1186/1753-6561-8-S4-O6.

140. Smith J. W., Walker E.B., Fox B.A., Haley D., Wisner K.P., Doran T., Fisher B., Justice L., Wood W., Vetto J., Maecker H., Dols A., Meijer S., Hu H.M., Romero P., Alvord W.G., Urba W.J. Adjuvant immunization of HLA-A2-positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. J Clin Oncol. 2003; 21 (8): 1562-73. doi: 10.1200/JCO.2003.09.020.

141. Stillwell T.J., Zincke H., Gaffey T.A., Woods J.E. Malignant melanoma of the penis. J Urol 1988;140(1):72-5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)41490-x.

142. Strobl H., Bello-Fernandez C., Riedl E., Pickl W.F., Majdic O., Lyman S.D., Knapp W. flt3 ligand in cooperation with transforming growth factor- $\beta$ 1 potentiates in vitro development of Langerhans-type dendritic cells and allows single-cell dendritic cell cluster formation under serumfree conditions. Blood. 1997; 90 (4): 1425-34.

143. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. J Am Acad Dermatol 2014;71(2):366-75. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.031.

144. Tam S.Y., Tam V.C.W., Ramkumar S., Khaw M.L., Law H.K.W., Lee S.W.Y. Review on the Cellular Mechanisms of Low-Level Laser Therapy Use in Oncology. Front. Oncol. 2020; 10: 1255.

145. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. J Oncol;2012;2012:647684-9. DOI: 10.1155/2012/647684.

146. Tel J., Aarntzen E.H., Baba T., Schreiber G., Schulte B.M., Benitez-Ribas D., Boerman O.C., Croockewit S., Oyen W.J., van Rossum M. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. Cancer res. 2013; 73 (3): 1063-75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2583.

147. Tiptiri-Kourpeti A., Spyridopoulou K., Pappa A., Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. Pharmacol Ther. 2016; 165: 32-49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.05.004.

148. Uchajkin V.F., Shamsheva O.V. Clinical Vaccinology. Guidelines. Moscow, 2006; 592. [in Russian].
149. Walker E.B., Haley D., Miller W., Floyd K., Wisner K.P., Sanjuan N., Maecker H., Romero P., Hu H.M., Alvord W.G., Smith J.W., Fox B.A., Urban W.J. gp100209-2M Peptide Immunization of Human Lymphocyte Antigen-A2+ Stage I-III Melanoma Patients Induces Significant Increase in Antigen-Specific Effector and Long-Term Memory CD8+ T Cells. Clin Cancer Res. 2004; 10 (2): 668-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-0095-03.
150. Watanabe K., Hasegawa G., Kashima K. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report. Urol Case Rep 2021;34:101493. DOI: 10.1016/j.cucr.2020.101493.
151. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013; 368 (26): 2455-66. doi: 10.1056/NEJMoal304048.
152. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. J Clin Oncol 2021;39(15):9506. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9506.
153. Wold E.D., Smider V.V., Felding B.H. Antibody therapeutics in oncology. Immunotherapy. Los Angel. 2016; 2 (1).
154. Yavari B., Mahjub R., Saidijam M., Raigani M., Soleimani M. The Potential Use of Peptides in Cancer Treatment. Curr. Protein Pept. Sci. 2018; 19 (8): 759-770.
155. Yde S.S., Sjoegren P., Heje M., Stolle L.B. Mucosal melanoma: a literature review. Curr Oncol Rep 2018;20(3):28. DOI: 10.1007/s11912-018-0675-0.
156. Yuan J., Ku G.Y., Gallardo H.F., Orlandi F., Manukian G., Rasalan T.S., Xu Y., Li H., Vyas S., Mu Z. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. Cancer Immun Arch. 2009; 9 (1): 5.

**Хасанов Ш.Р., Шаханова Ш.Ш., Асатулаев А.Ф.**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ  
КЛИНИЧЕСКИХ РАЗНОВИДНОСТЯХ МЕЛАНОМЫ  
КОЖИ**

*(Монография)*

**“TIBBIYOT KO'ZGUSI” NASHRIYOTI**

*Mas'ul muharrir — Madina Mirzakarimova*

*Musahhah — Olim RAXIMOV*

*Texnik muharrir — Nodir Isayev*

*Dizayner va sahifalovchi — Shahobiddin Zamonov*

**“TIBBIYOT KO'ZGUSI” bosmaxonasida chop etildi.**

**Pochta indeksi 140100. Samarqand shahar,**

**Amir Temur ko'chasi, 18-uy.**

**Bosishga 23.02.2022 ruxsat etildi. Bayonnoma raqami: 7**

**Bichimi 60x84<sup>116</sup>. “Times New Roman” garniturasida, 5.35 bosma taboq.**

**Adadi: 200 nusxa. Buyurtma raqami: 12 / 12.04.2022**

**Tel: (99) 448-80-19.**

