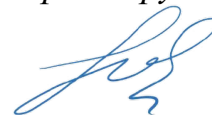


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи



Яргуни́н Серге́й Анато́льевич

**Персонализация хирургического лечения меланомы кожи
на основе биологических предикторов**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.16. Пластическая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН
Шойхет Яков Нахманович
доктор медицинских наук, профессор
академик РАН
Решетов Игорь Владимирович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1. Общие сведения о меланоме кожи. Заболеваемость и смертность.....	20
1.2. Микроокружение меланомы кожи и причины метастазирования опухоли.....	22
1.3. Диагностика и хирургическое лечение меланомы кожи.....	31
1.4. Унификация патологоанатомических отчетов.....	42
1.5. Прогнозирование течения опухолевого процесса у пациентов с меланомой кожи.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1. Характеристика больных меланомой кожи.....	52
2.2. Методы исследований.....	81
2.2.1. Клинические методы исследования.....	81
2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования.....	82
2.2.3. Дерматоскопия.....	83
2.2.4. Ультразвуковой метод.....	84
2.2.5. Лучевые методы.....	84
2.2.6. Морфологический и иммуногистохимический методы.....	86
2.2.7. Статистический метод.....	88
ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ.....	91
3.1. Панель пробоподготовки.....	91
3.2. Виды оперативных вмешательств у больных с первичной меланомой кожи.....	93
3.3. Применение разработанных способов хирургии с реконструктивно-пластическим компонентом для оптимизации лечения больных с первичной меланомой кожи.....	94

3.4. Уменьшение лимфореи в послеоперационном периоде после регионарных лимфодиссекций.....	107
3.4.1. Уменьшение лимфореи в послеоперационном периоде после подмышечных лимфодиссекций.....	108
3.4.2. Уменьшение лимфореи в послеоперационном периоде после паховых и пахово-бедренных лимфодиссекций.....	113
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ, СТАДИИ ПРОЦЕССА И ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	119
4.1. Причины смертности и выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от сценария развития заболевания за 60 месяцев наблюдения.....	119
4.2. Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи от объема хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом.....	126
4.3. Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи от типа разреза с реконструктивно-пластическим компонентом.....	133
4.4. Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи от локализации опухоли и типа иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом.....	146
4.4.1. Локализация первичной меланомы кожи на туловище.....	146
4.4.2. Локализация первичной меланомы кожи на конечностях.....	161
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ.....	177
5.1. Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от типа опухоли и способов оперативного лечения.....	177
5.2. Результаты хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от уровня лимфоидной инфильтрации опухоли.....	185

5.3. Результаты хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от уровня белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток.....	210
5.4. Результаты хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от наличия мутации <i>BRAF</i>	222
5.5. Различия в распределении опухолеассоциированных макрофагов у пациентов с первичной и метастатической меланомой кожи 0-IIa st. в группах сравнения.....	231
5.6. Степень агрессивности опухоли в прогнозировании скорректированной общей выживаемости пациентов с меланомой кожи.....	254
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	274
ВЫВОДЫ.....	288
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	290
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	292
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	294
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	297
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	335

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость меланомой кожи (МК), являющейся одной из самых агрессивных форм опухолей кожи в последние годы, неуклонно растет [83,232]. Несмотря на радикальность оперативного вмешательства у сходных пациентов с МК, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования остается непредсказуемой [153,255].

Повсеместное признание необходимости повышения качества и полноты заключений патологоанатомов для улучшения лечения пациентов не вызывает сомнения [273]. В рамках этой деятельности, патологоанатомические организации опубликовали рекомендации по набору данных и протоколы отчетности для различных видов рака, в том числе и МК [79,172,182,191,245]. Последовательность и скорость отчетности могут быть улучшены за счет использования дискретных элементов данных, записанных с помощью «чек-листов» [172,191]. Актуальность проблемы заключается еще и в необходимости документировать ключевые диагностические критерии, по которым устанавливается окончательный диагноз, обеспечить гистологические и другие параметры, важные для прогноза пациента и его лечения [113,172,191].

В последнее время большой интерес уделяется микроокружению первичной МК [77], представляющего собой многокомпонентную и сложную сеть взаимодействий [166], способного усиливать или ослаблять иммуносупрессивные условия, таким образом, влиять на эффективность лечения [166].

Стандартом лечения первичной МК является иссечение первичной опухоли, в том числе лимфаденэктомия (ЛАЭ) при метастазах в регионарные лимфоузлы [108,128,192,294]. Достаточным считается отступ в 1-2 см от края опухоли в зависимости от ее толщины с первичным закрытием дефекта при экономном иссечении - эффективным и безопасным вмешательством при МК туловища и конечностей [33,294,300]. В современных рекомендациях подробно прописаны

отступы для различной толщины опухоли [33,217]. Дискутабельным остается вопрос, каким способом необходимо закрывать дефект, образовавшийся после иссечения МК [134]. До конца не изучена роль применения пластических приемов для устранения послеоперационных дефектов после иссечения первичной МК [23]. Одни авторы считают, что необходимо использовать только круглые и округлые разрезы [23] или Z-пластику [116]. Другие, допускают иссечение значительных участков кожи, что повышает радикальность хирургического вмешательства [98,134]. Считается, что объем хирургического вмешательства не является самостоятельным фактором, от которого зависит появление не только местного рецидива, но и различных метастазов [9].

Представляется актуальным отсутствие исследований по влиянию способов ушивания операционного дефекта тканей на выживаемость пациентов с первичной МК, отсутствие рекомендаций по типу иссечения первичной МК и способу закрытия образовавшегося дефекта в зависимости от локализации опухоли, отсутствие обоснований влияния этих факторов на выживаемость пациентов.

Не решен вопрос одного из частых осложнений после регионарных ЛАЭ у пациентов с МК в виде длительной послеоперационной лимфореи [68] и послеоперационной инфекции, которые ведут к повышенному риску развития лимфадемы [240,242]. Такие осложнения возникают примерно у трети пациентов с частотой клинически значимых лимфатических отёков после подмышечных лимфодиссекций до 5-10% [261]. В литературе описаны методы борьбы с образованием послеоперационной лимфореи, инфекцией и образованием сером с применением современных электрохирургических приборов [187,201], герметизацией сосудов [80,164,201]. Однако эти методы также связаны с повышенной частотой образования сером [201]. В одних исследованиях использование приборов показывает меньшую частоту возникновения сером и, соответственно, меньшее время использования подмышечных дренажей [187], в других исследованиях это не влияет на объем лимфореи после ЛАЭ [123]. Показано, что использование дренажей с активной аспирацией по сравнению с

простым дренированием не только сокращает продолжительность использования дренажа, но также значительно уменьшает образование сером и необходимость последующих аспирационных проколов [235]. Более позднее удаление дренажа ведет к минимизации образования сером и более короткому пребыванию пациента в стационаре [68]. Jørgensen M.G. с соавт. указывал, что следует изучить возможность снижения уровня образования сером и частоты возникновения послеоперационных инфекционных осложнений [242].

В последнее время имеется необходимость в новых прогностических инструментах для улучшения диагностики и лечения МК [243]. Для выявления и мониторинга за пациентами с МК применялись многочисленные методы, такие как оценка иссеченных опухолей, использование биомаркеров и методов визуализации [294,295,300]. Известны такие прогностические факторы, как стадия опухолевого процесса [228], гистопатологические характеристики: толщина опухоли, ее изъязвление [295,300], состояние лимфоузлов является факторами риска выживаемости [293]. Эти данные отражены в AJCC, где добавлены количество митозов, распространения в лимфоузлы и наличия отдаленных метастазов, что используется в качестве детерминант - прогноза [255]. Отсутствие хирургического вмешательства указывается как отрицательный прогностический фактор отдаленного метастазирования [115]. Выяснено, что разные отдаленные мишени метастазирования приводят к разным прогнозам [115]. Напрямую на прогноз и исход у пациентов с МК влияет сила противоопухолевого иммунного ответа организма [175,207,262]. Прогрессирование МК зависит не только от объема хирургического вмешательства, которое не является единственным самостоятельным фактором в дальнейшем развитии болезни [9].

Было продемонстрировано, что такие факторы, как пол, возраст, расовая принадлежность [253,259], семейное положение [293], влияют на выживаемость. Кроме того, к прогностическим факторам относят сопутствующие заболевания, отдаленные метастазы, системные методы лечения и лучевую терапию [152,180]. Были получены совокупные данные исследований биомаркеров, которые не являются абсолютно прогностическими, и для оптимизации терапевтических

решений явно необходимы более информативные факторы [16,232]. Результаты общей выживаемости могут широко варьировать у пациентов с одной и той же стадией, поэтому остаются ограничения на использование только системы определения стадии AJCC [255]. Поэтому необходимы новые прогностические инструменты для повышения точности прогнозирования выживаемости у пациентов с МК [255] с объединением в подобные группы для улучшения качества лечения [75].

Таким образом, будущее лечения МК складывается в определении нескольких биомаркеров, которые позволят выявлять пациентов из «группы риска», определять стратегию лечения с объединением хирургических и терапевтических методик [153].

Степень разработанности темы исследования

Формирование окончательного диагноза на основе патогистологического исследования с перечислением диагност-формирующих факторов влияет на тактику дальнейшего лечения [65,191,273].

Известные биомаркеры на сегодняшний день имеют прогностический характер, который всегда рассматривается в контексте только лекарственной терапии меланомы кожи [18,166].

Современные исследования по хирургическому лечению первичной МК доказывают его эффективность согласно ширине отступления от края опухоли [9,101,134,217,264,286].

При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов рекомендуется проведение регионарной лимфаденэктомии без указания на тактику ведения этих пациентов [263].

Существует множество прогностических факторов, указывающих на риски прогрессирования процесса [75,91,115,174,228]. Одни из них являются малоинформативными для оптимизации решений в лечебном процессе [69]. Другие имеют ограничения на использование (только системы стадирования

AJCC) поскольку результаты прогнозирования выживаемости широко варьируют у больных с одной и той же стадией заболевания [255].

Цель и задачи исследования

Цель исследования - улучшить результаты лечения пациентов с первичной меланомой кожи на основе персонифицированного подхода с учетом биологических свойств опухоли и применения усовершенствованного реконструктивно-пластического хирургического компонента.

Задачи исследования:

1. Усовершенствовать и стандартизировать методику пробоподготовки удаленного операционного материала меланомы кожи.
2. Разработать панель предикторов прогноза выживаемости пациентов с меланомой кожи на основе клинических гистологических, иммуногистохимических и генетических исследований опухоли.
3. Применить разработанную усовершенствованную методику хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом первичной и метастатической меланомы кожи в рандомизированных группах.
4. Разработать методологию персонифицированного хирургического лечения пациентов с меланомой кожи с учетом предикторов прогноза выживаемости и возможностей пластической хирургии.
5. Провести анализ корреляций предикторов прогноза меланомы кожи с различными компонентами хирургического лечения и их результатами и определить показания и противопоказания по применению усовершенствованной методики лечения меланомы кожи.

Научная новизна

Впервые у больных с первичной меланомой кожи научно обоснованы и разработаны способы дифференцированного подхода к объему хирургического

вмешательства в зависимости от ее биологических свойств и локализации с использованием унифицированного способа описания операционного материала в виде чек–листов пробоподготовки, хирургические методы широкого иссечения меланомы с реконструктивно-пластическим компонентом, особенности послеоперационного ведения больных после подмышечной, паховой и пахово-бедренной лимфодиссекций, использование способа прогнозирования степени агрессивности опухолевого процесса.

Разработана панель предикторов прогноза выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи, которая использована в чек-листах пробоподготовки.

Выявлена зависимость у больных первичной меланомой кожи выживаемости от биологических свойств опухоли и применения разработанных широкого иссечения и реконструктивно-пластических методов закрытия дефекта тканей.

Персонализирован подход к вариативному хирургическому лечению первичной меланомы кожи на основе локализации опухоли и ее биологических предикторов, таких как: лимфоидная инфильтрация, уровень PD-L1, мутация в гене *BRAF* и разработанных методик широкого иссечения опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом.

Усовершенствован способ эллипсовидного иссечения МК конечностей 0-III ст.: патент на изобретение № 2828955 «Способ лечения меланомы кожи конечностей 0-III стадий» [27].

Исследован и применен новый способ ведения больных после подмышечной лимфодиссекции, снижающий время послеоперационной лимфореи, риск послеоперационных осложнений и сроки реабилитации больных: патент на изобретение № 2719915 «Способ улучшения оттока лимфы в послеоперационном периоде после лимфаденэктомии» [24].

Модифицирован и введен в практику новый способ ушивания раны у больных после паховой и пахово-бедренной лимфодиссекции, снижающий время послеоперационной лимфореи, риск послеоперационных осложнений и сроки

реабилитации больных: патент на изобретение № 2827292 «Способ ушивания раны после паховой или пахово-бедренной лимфаденэктомии» [26].

Разработан и применен способ прогнозирования агрессивности меланомы кожи у больных, выделена группа риска пациентов для персонализации лечения: патент на изобретение № 2754100 «Способ определения степени агрессивности течения меланомы кожи» [25].

Систематизирована база данных пациентов с меланомой кожи для проведения патогистологических и молекулярно-генетических исследований. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622349 «Пациенты с хирургическим методом лечения верифицированной первичной меланомы кожи», № 2024623243 «Пациенты с первичной и метастатической меланомой кожи на территории Краснодарского края за период 2009-2020гг.» [37,38].

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволили

- продемонстрирована важность пробоподготовки, как основы дальнейшего точного морфологического и генетического исследований, позволяющей проводить корректный анализ удаленного материала;
- разработана панель предикторов и научно обоснована ее важность для прогноза пациентов с первичной меланомой кожи;
- обоснована необходимость использования разработанных хирургических методик иссечения первичной меланомы кожи с реконструктивно-пластическим компонентом в зависимости от биологических предикторов опухоли;
- сформулирована роль и место методов вариативного иссечения опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом в комплексном лечении больных с первичной меланомой кожи различной локализации;
- предложен и апробирован способ послеоперационного ведения пациентов после подмышечной, лимфаденэктомии;

- выявлены преимущества использования разработанного способа послеоперационного ведения пациентов после подмышечной лимфаденэктомии, проявляющиеся статистически значимым снижением сроков послеоперационной лимфореи, частоты местных осложнений, количества повторных манипуляций, длительности стационарного лечения, уменьшению сроков реабилитации больных;

- предложен и апробирован способ ушивания раны с применением точечных швов при паховой и пахово-бедренной лимфаденэктомии;

- доказаны преимущества использования разработанного подхода к ушиванию раны при паховой и пахово-бедренной лимфаденэктомии, проявляющиеся статистически значимым снижением сроков послеоперационной лимфореи, количества повторных манипуляций, длительности стационарного лечения, уменьшению сроков реабилитации больных;

- предложены и применены методы прогнозирования агрессивности опухоли с использованием доступных в практике прогностических факторов, позволяющие с высокой точностью предположить продолжительность жизни пациента, определить степень агрессивности опухолевого процесса и выделить подгруппу пациентов с высокой степенью агрессивности опухолевого процесса и риском прогрессирования для персонализации лечения больных с первичной меланомой кожи;

- разработаны и верифицированы базы данных пациентов с первичной меланомой кожи с подтвержденным катамнезом, позволяющих проводить ретроспективные исследования с включением гистологических и молекулярно-биологических методов, что является существенным вкладом в клиническую и фундаментальную онкологию.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала обоснование эффективности и безопасности широкого иссечения опухоли с реконструктивно-пластическим

компонентом в зависимости от локализации и биологических свойств опухоли, послеоперационного ведения больных после подмышечных, паховых и пахово-бедренных лимфодиссекций, использования меланом-ориентированного чек-листа пробоподготовки в описании операционного материала, способа прогнозирования степени агрессивности опухолевого процесса.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины: отбор и включение пациентов в исследование, формирование базы данных, статистическая обработка результатов. Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного проспективно-ретроспективного рандомизированного контролируемого моноцентрового исследования в параллельных группах с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Полученные данные обработаны с использованием методов медико-биологической статистики. Научные исследования были обеспечены разработанными алгоритмами дизайна исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Панель пробоподготовки гистологического материала является основой к проведению корректных заключений на тканевом, клеточном и генетическом уровне.
2. Вариативные широкие хирургические разрезы до 3 см от видимого края опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом у больных с первичной меланомой кожи в зависимости от локализации первичного очага влияли на выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость больных.
3. Клинически значимыми предикторами, влияющими на выживаемость пациентов в зависимости от способа удаления опухоли являлись уровень лимфоидной инфильтрации, PD-L1, *BRAF* – мутация.

4. Усовершенствованные тонкости ведения пациентов после регионарных лимфодиссекций при хирургическом лечении способствовало уменьшению лимфореи и сроков пребывания пациентов в стационаре.

5. Совокупность методов оценки прогностических факторов позволяет с высокой точностью предположить продолжительность жизни пациента, определить степень агрессивности опухолевого процесса, выделить пациентов с высоким риском прогрессирования для персонализации лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует: пункту 2. «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)»; пункту 4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний»; пункту 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Диссертационная работа соответствует: пункту 1. «Углубленное изучение этиологии, патогенеза и распространенности хирургических заболеваний и состояний, требующих применения методов и приемов пластической хирургии»; пункту 4. «Разработка новых, усовершенствование диагностики, хирургической коррекции и профилактики врожденной патологии, травм и посттравматических деформаций, а также деформаций, возникших в результате заболеваний и хирургических вмешательств, направленных на лечение той или иной патологии в области грудной клетки у детей и взрослых»; пункту 6. «Разработка новых, усовершенствование методов диагностики, хирургической коррекции и профилактики врожденной патологии, травм и посттравматических деформаций,

а также деформаций, возникших в результате заболеваний и хирургических вмешательств, направленных на лечение той или иной патологии в области конечностей у детей и взрослых»; пункту 15. «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения болезней и состояний, требующих применения методов и приемов пластической хирургии и их внедрение в клиническую практику» паспорта научной специальности 3.1.16. Пластическая хирургия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обусловлена достаточным размером выборки участников исследования: в ходе работы было обследовано и пролечено 337 пациентов с первичной меланомой кожи различной локализации и изучено 432 стационарные карты. Длительность наблюдения за отдаленными результатами лечения составляла 5 лет с использованием современных методов обследования пациентов и адекватных методов статистической обработки результатов исследования. Сделанные выводы, положения защиты и практические рекомендации основаны на анализе результатов работы.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на Международном комитете GMTF Экспертного совета России по меланоме (Москва, 2010); научно-практической конференции «Достижения онкологической службы Краснодарского края» (Краснодар, 2012); Российском экспертном совете по меланоме Международного комитета GMTF (Москва, 2014); на XIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015); XX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2016); Российском экспертном совете по меланоме Международного комитета GMTF (Москва, 2016); научно-практической школе «Спорные вопросы диагностики и лечения меланомы» (Краснодар, 2017); научно-практической конференции «Вопросы диагностики и лечения меланомы и опухолей кожи» (Москва, 2017); научно-практической конференции «Практические аспекты диагностики и лечения меланомы кожи» (Барнаул, 2017); на научно-образовательной школе «Melanoma Preceptorship Meeting» (Essen,

Germany, 2018); научно-практической школе «Практические аспекты диагностики и лечения меланомы кожи» (Краснодар, 2018); межрегиональной научно-практической конференции «Избранные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Краснодар, 2018); на всероссийской научно-практической конференции «Здоровье нации в XXI веке» (Краснодар, 2020); на круглом столе «трудный случай в лечении меланомы кожи» (Ейск, 2020); научно-образовательной школе «Russian Melanoma Preceptorship Meeting virtual» (Essen, Germany, 2021); Краевой школе по дерматоонкологии «Меланома кожи» (Краснодар, 2021); Российском экспертном совете по меланоме Международного комитета GMTF (Москва, 2021); ежегодной конференции с международным участием ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» (Санкт-Петербург, 2021); Краевой научно-практической конференции «Избранные вопросы онкологии» (Краснодар, 2021); Всероссийском осеннем онкологическом онлайн-марафоне 2021 (Москва, 2021); Всероссийской школе по меланоме кожи «Меланома-Про» (Москва, 2022); Ежегодной конференции ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома-Про» (Сочи, 2023); XII съезде онкологов России (Самара, 2023); Ежегодном форуме онкологов Южного федерального округа (Сочи, 2023); на Всероссийской научно-практической школе с международным участием «Меланома-Про» «Современные стандарты диагностики и лечения меланомы и опухолей кожи» (Москва, 2023); на Ежегодной конференции ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2024» (Санкт-Петербург, 2024).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «30» сентября 2024 года. Протокол № 10/2024 от 15.10.2024 года. Диссертация рекомендована к защите.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенные способы, используемые в ходе реализации методов иссечения первичной меланомы кожи с пластическим замещением тканей, методы послеоперационного ведения больных после подмышечной, паховой/пахово-бедренной лимфодиссекций, введенного чек-листа пробоподготовки гистологического материала первичной опухоли и метастазов, способ прогнозирования агрессивности опухолевого процесса, а также алгоритмы выбора тактики хирургического лечения больных с первичной меланомой кожи в зависимости от локализации первичной меланомы кожи и ее биологических свойств в внедрены практику работы отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей ГБУЗ «Клинического онкологического диспансера №1» МЗ Краснодарского края г. Краснодара, онкологического отделения хирургических методов лечения УКБ №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Некоторые части диссертации включены в разделы лекций и практических занятий для онкологов и пластических хирургов кафедры онкологии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

По результатам работы подготовлены учебно-методические пособия «Современные методы ранней диагностики и лечения больных меланомой кожи», «Диагностика и лечение меланомы кожи», монография «Меланома кожи. Атлас практической хирургии», предназначенные для клинических ординаторов, врачей – слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальностям «Онкология, лучевая терапия» и «Пластическая хирургия».

Личный вклад автора

Автор самостоятельно определил цель и задачи исследования, изучил литературные данные, составил программу исследования, собрал и обработал материалы, провел их систематизацию и обобщение, проанализировал результаты исследования. Диссертант совместно с кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России г. Москвы, кафедрой факультетской хирургии Алтайского государственного медицинского университета г. Барнаула, коллективом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинического онкологического диспансера №1» МЗ Краснодарского края г. Краснодара разработали индивидуальный подход к хирургическому лечению первичной и метастатической меланомы кожи, заключающийся в дифференцированном подходе к иссечению опухоли в зависимости от ее биологических предикторов, локализации, хирургическом методе широкого иссечения и пластического замещения дефекта тканей в том числе нового способа иссечения опухоли кожи конечностей, защищенного патентом Российской Федерации, нового способа послеоперационного ведения больных после подмышечных, паховых и пахово-бедренных лимфодиссекций, защищенных патентами Российской Федерации, использовании в описании операционного материала меланома-ориентированных чек-листов пробоподготовки, способе прогнозирования степени агрессивности опухолевого процесса, индивидуального подхода к пациентам с метастатическим процессом, защищенного патентом Российской Федерации.

Автор самостоятельно обследовал и пролечил 337 пациентов соответствующего профиля в период с 2009 по 2020 год, оценил клиническую и социально-медицинскую эффективность предложенной системы лечения пациентов с первичной и метастатической меланомой кожи различной локализации, сформулировал выводы и практические рекомендации по результатам диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликованы 42 печатные работы, из которых 14 в журналах, включенных в Список рецензируемых научных публикаций или содержащихся в международных базах рефератов и системах цитирования, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук и аналогичных публикаций; в журнале, реферируемом в Scopus – 3; иных публикаций 14; 4 патента на изобретение, 2 свидетельства на регистрацию базы данных; материалов российских и международных конференций - 5.

Структура и объем диссертации

Работа представлена на 340 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 65 таблицами и 130 рисунками, 12 клиническими наблюдениями. Указатель использованной литературы включает 307 библиографических источников, в том числе 62 отечественных и 245 зарубежных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие сведения о меланоме кожи. Заболеваемость и смертность

Меланома кожи (МК) - агрессивное заболевание с неоднородной этиологией и самой высокой смертностью среди всех типов опухолей кожи [67, 266], с неясной патофизиологией и результатами терапии [214].

По данным Международного агентства по исследованию рака (IARC) в 2020 году было зарегистрировано около 1,52 миллиона новых случаев МК и 121 000 связанных с ними смертей [126,127]. За последние 50 лет заболеваемость МК во всем мире быстро выросла [218]. Австралия и Новая Зеландия имеют самые высокие показатели заболеваемости меланомой в мире, а стандартизированные по возрасту показатели удвоились за последние 35 лет и составили 36,6 и 31,6 на 100000 жителей, соответственно [69]. Тем не менее, в Дании, Нидерландах, Норвегии, Швеции, Швейцарии и Германии также наблюдалась высокая заболеваемость [126]. В России и Краснодарском крае МК занимает одно из ведущих мест в структуре общей онкологической заболеваемости и отмечается ее устойчивый рост [15,19,42,46,49,50].

Смертность пациентов от МК остается критически высокой [46,237,266], что наблюдается во многих странах [199,291]. Высокая смертность от МК обусловлена высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии диссеминированных форм заболевания [168]. Если на ранней стадии 5-летняя выживаемость превышает 98,3%, то для метастатической меланомы не превышает 16% [185]. Более того, перспективы на следующие 20 лет не представляются оптимистичными, поскольку ожидается увеличение заболеваемости и смертности от меланомы на 78% и 73% соответственно [126,127].

Причиной высокой заболеваемости МК связана с экологическими и генетическими факторами [109,112]. Из экзогенных факторов – самую важную

роль в патогенезе играет ультрафиолетовое излучение (УФ) и выраженная иммуносупрессия [45,46,87,133]. Особенно негативно воздействие УФ-излучения на кожу в раннем детстве с последующим развитием меланомы уже у взрослого человека [72]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила, что существует достаточно доказательств, чтобы констатировать воздействие УФ-излучения как канцерогенное для человека [218]. Важным являются солнечные ожоги кожи, одной из причин которых является отсутствие культуры загара и пользование соляриями [218].

Были выявлены многочисленные факторы риска развития меланомы, особенно у пациентов с 1-2 фототипами кожи [251]. По классификации Фицпатрика имеется генетически детерминированная неспособность кожи противостоять инсоляции у пациентов со светлыми волосами и глазами, склонностью к веснушкам, семейной историей меланомы, диспластического невуса, увеличением числа типичных невусов, наличием больших врожденных невусов и иммунными нарушениями [251].

Несмотря на тесную взаимосвязь возникновения МК с воздействием УФ-излучения [72], МК часто может возникать в областях тела, не подвергающихся инсоляции [297]. Некоторые МК возникают из видимых предраковых поражений (невусов или диспластических невусов), тогда как другие возникают в явно «нормальных» зонах кожи [191,251,275]. Изучаются молекулярные механизмы УФ-опосредованной трансформации меланоцитов в меланому [251,275]. В некоторых исследованиях появилось новое понимание о генезе МК из-за набора соматических генетических мутаций, накопленных в клетках кожи [251,275]. Однако в настоящее время все еще существуют фундаментальные пробелы в нашем понимании того, как клетки кожи превращаются в злокачественные клетки и какие именно соматические мутации вызывают возникновение ракового клона, а какие нет [280].

Заболеваемость меланомой взаимосвязана с полом и возрастом [79]. Средний возраст заболевших составил всего 57 лет [79,295]. Среди женщин молодого возраста заболеваемость отмечается выше [218]. Как пример - женская

генетическая гетерогенность, возникающая в результате эпигенетической инактивации одной из двух X-хромосом [231]. Поскольку меланома связана с большой генетической вариабельностью, за последние несколько лет сообщалось о нескольких наследственных и соматических генетических изменениях [100,177, 201]. Более того, специфические генетически обусловленные состояния, такие как альбинизм и пигментная ксеродермия, повышают риск развития меланомы [188].

1.2. Микроокружение меланомы кожи и причины метастазирования опухоли

МК представляет собой высокоиммуногенное злокачественное новообразование, характеризующееся глубокой лимфоидной инфильтрацией [135]. Учитывая то, что метастазирование опухолевых клеток обычно представляет собой ступенчатый каскадный процесс [93,291]. В последнее время большой интерес уделяется микроокружению первичной меланомы кожи [256], представляющее собой многокомпонентную и сложную сеть взаимодействий [236,270,254].

Множество клеток, окружающих новообразование [например, иммунные клетки, связанные с опухолью фибробласты (CAFs), жировая ткань и кератиноциты], а также внеклеточный матрикс, который заполняет пространство между клетками, и молекулы, секретируемые соседними клетками могут взаимодействовать друг с другом напрямую или через секретируемые молекулы, способны усиливать или ослаблять иммуносупрессивные условия опухолевого окружения меланомы и, таким образом, влиять на эффективность лечения [114, 254].

Прогрессирование меланомы имеет сложную взаимосвязь с целевыми генами и сигнальными путями, которые влияют на пролиферацию, миграцию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток [141]. Примечательно, что из-за решающей роли микроокружения опухоли в развитии злокачественного процесса и тесной межклеточной коммуникации при опухолевой прогрессии, терапия на

основе внеклеточных механизмов стала передовой и перспективной стратегией ингибирования прогрессирования МК [138].

МК считается одним из наиболее иммуногенных типов опухолей, отчасти из-за ее особенности, что она часто содержит характерный лимфоидный инфильтрат [115]. Кроме того, это может быть единственный тип опухоли, для которого может происходить спонтанная регрессия в первичной опухоли вследствие противоопухолевого иммунного ответа [115]. Лимфоидная инфильтрация (ЛИ) опухоли может играть прогностическую роль [34] и являться одним из благоприятных прогностических факторов, коррелирующих с выживаемостью пациентов с МК при применении к ним иммунотерапии [269]. Однако в многочисленных исследованиях есть свидетельства того, что прогностическая ценность ЛИ ограничена [274].

ЛИ представляет собой колонизацию опухоли иммунокомпетентными клетками, особенно Т-лимфоцитами со специфической противоопухолевой активностью и другие типы лимфоцитов, например естественные НК-клетки или ТНЛ-клетки, которые способны лизировать опухолевые клетки [145]. Появляются данные о сохранении клеток МК в лимфатической системе (эффект ферроптоза), где последние сохраняют более инвазивные свойства, чем клетки, попавшие в кровеносное русло [148].

Основываясь на благоприятных иммунологических особенностях при выраженной ЛИ, возможно, что плотность или состав проникающих в опухоль иммунных клеток могут иметь прогностическую ценность [133]. Выраженная ЛИ в ряде исследований оказалась значимым независимым показателем более длительной выживаемости, в других случаях такой связи не обнаружено [208]. Наличие в лимфоидном инфильтрате большого количества воспалительных клеток, стимулирующих неоангиогенез, является неблагоприятным прогностическим фактором, который может вызвать рост опухоли и способствовать увеличению инвазивности и агрессивности в ходе опухолевого процесса [247]. К этому могут приводить такие процессы, как рубцевание лимфатических сосудов и лимфатическая недостаточность после операции [296].

Любое хирургическое вмешательство неизбежно является по своей сути повреждением тканей, а естественной реакцией организма - присоединение воспаления, лимфангиогенезом, как необходимым этапом заживления [130,302]. В результате происходит недостаточность как острого, так и хронического иммунного ответа [76].

В патогенезе образования рубцов важное значение имеет механическая сила на растяжение [86]. Дермальные фибробласты человека - это механочувствительные клетки, которые являются неотъемлемой частью образования гипертрофических рубцов и могут дифференцироваться в CAFs и способствовать метастазированию опухоли [145].

При усилении жесткости тугая и неэластичная кожа создает напряжение для дермальных фибробластов, что способствует их чрезмерной активации и приводит к усилению генерации коллагена и фибронектина [136,140]. Это приводит к усилению жесткости кожи и гипоксии, которая участвует в опухолевом ангиогенезе [80,285]. Появляется устойчивая петля положительной обратной связи, а гипоксия с большой потребностью в кислороде может индуцировать дальнейший ангиогенез, способствующий пролиферации клеток [145,156,273].

Также результатом повышенной гликолитической активности является сверхэкспрессия лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которая высвобождается в условиях гипоксии при некрозе клеток меланомы в кровотоки [204]. На ранней стадии формирования рубца задействованные факторы воспаления также вносят вклад в ангиогенез [151]. Усиленная неоваскуляризация играет определенную роль в патогенезе рубцов, а новообразованные микрососуды проявляют эндотелиальную дисфункцию, приводящую к стойкому воспалению [118,232]. Все аспекты сливаются в порочный круг образования рубца, и решающим фактором является патологический ангиогенез [151].

Немаловажную роль в образовании рубцовой ткани играет эффект Варбурга [173]. Лимфатические сосуды играют важнейшую роль в метастазировании [146, 148,198]. Продолжительное воспаление ведет к повышенной плотности

лимфатических сосудов, расширению и гиперплазии лимфатической сосудистой сети, увеличению лимфоотока и метастазированию в регионарные лимфоузлы (л/у) [104,281,282], что коррелируют с худшей статистикой выживаемости [147].

Неразрешенное воспаление, длительный лимфоангиогенез приводят к возникновению недоразвитых, патологических сосудов и ухудшению иммунологического состояния, что ведет к неудовлетворительным результатам [151,281]. Лимфатические сосуды и узлы играют главную роль в санации тканевой жидкости, воспалительных цитокинов и регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [146,148]. Кроме того, чрезмерное рубцевание может иметь неприятные физические (зуд, скованность, контрактуры рубцов, болезненность и боль), эстетические, психологические и социальные последствия [125,155].

Тумор-ассоциированные макрофаги (ТАМ) являются частью микроокружения при многих видах опухолей [248,262]. Недавние исследования показали, что ТАМ играют важную роль в метастазировании опухоли [213]. Сообщалось, что регуляция ТАМ может влиять на его продукцию, фенотип и функцию, что, в свою очередь, влияет на развитие и метастазирование опухоли, а также на лекарственную устойчивость [257]. Повышенное количество ТАМ в микроокружении опухоли часто коррелирует с плохим прогнозом при меланоме [139]. Увеличение количества ТАМ при воспалительной инфильтрации может быть надежным прогностическим маркером [150]. ТАМ включают иммуногенные и иммуносупрессивные подтипы и обладают различными функциями в зависимости от их микроанатомической локализации [256].

ТАМ присутствуют внутри опухоли или в перитуморальной области [271]. Инфильтрация ТАМ напрямую коррелирует с повышенным ангиогенезом, плотностью микрососудов посредством модуляции опухолевых провоспалительных факторов [200,258]. ТАМ снижают восприимчивость клеток меланомы к апоптозу, индуцированному ингибиторами MEK, α - и MITF-зависимым способом [253]. ТАМ часто делят на два основных типа [248,262].

Макрофаги M1 участвуют в противоинфекционном ответе, оказывает провоспалительное и противоопухолевое действие путем секреции цитокинов, таких как интерферон (IFN)- γ , IL-6, IL-12, фактор некроза опухоли (TNF)- α , липополисахарид (LPS) или молекулы, которые регулируют воспаление и производят такие вещества, как синтаза оксида азота и активные формы кислорода [139]. На более поздних стадиях рака TAM часто дифференцируются в противовоспалительные макрофаги M2, которые усиливают рост опухоли, создавая иммуносупрессивную среду секретируя противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IL-13 и TGF- β , и продуцируя рецепторы-мусорщики и другие вещества; стимулируют пролиферацию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток путем ингибирования активности Т-клеток [139,159].

Макрофаги M2 лишены антигенпрезентирующей способности, подавляют функцию Т-клеток и рекрутируют их в опухоль, секретируя иммуносупрессивные факторы, например интерлейкин-10 и экспрессируют молекулу иммунного контроля PD-L1 [145]. TAM особенно вовлечены в деградацию внеклеточного матрикса, миграцию опухолевых клеток и ангиогенез [163,259,286], продуцируя проангиогенные молекулы и протеолитические ферменты, способствуя опухолевой инвазии и метастазированию [248,262] посредством регуляции секреции VEGF-A и IL-8 осуществляя эпителиально-мезенхимальный переход [84,272]. Это позволяет мигрировать опухолевым клеткам [272].

Макрофаги, стимулированные GM-CSF при низкой концентрации кислорода, секретируют высокий уровень растворимой формы рецептора 1 фактора роста эндотелия сосудов (sVEGFR-1), который нейтрализует VEGF и ингибирует его биологическую активность [84,272]. Исследования показали, что гипоксия оказывает важное влияние на рекрутирование TAM путем подавления рецепторов хемокинов, экспрессируемых на макрофагах [213]. Кроме того, TAM секретируют адреномедуллин, расширяющий кровеносные сосуды, что приводит к усилению ангиогенеза и росту клеток опухоли, способствуют усилению

инвазии, а также индуцируют поляризацию макрофагов в сторону фенотипа M2 [255].

Макрофаги M1 оказывают противоопухолевые функции, в том числе непосредственно опосредуют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, уничтожая опухолевые клетки, а макрофаги M2 могут способствовать возникновению и метастазированию опухолевых клеток, ингибировать Т-клеточный противоопухолевый иммунный ответ, способствовать ангиогенезу опухоли и приводить к прогрессированию процесса [272].

Макрофаги M2 преимущественно присутствуют в воспалительной инфильтрации с ранней стадии, в то время как макрофаги M1 с противораковой активностью обнаруживаются внутри опухоли в небольшом количестве [299]. Макрофаги M1 обычно активируются Th1-клетками и провоспалительными факторами, в то время как клетки M2 активируются Th2-клетками и противовоспалительными стимулами [178]. Рекрутирование ТАМ посредством гипоксии тканей облегчает превращение этих участков в благоприятную среду для развития опухолевых клеток [213].

Тканевыми макрофагами в высокой степени экспрессируется CD68, который представляет собой рецептор-мусорщик, близкий к M1, а рецептор CD163 является высокоспецифичным маркером для субпопуляции M2 [83]. Плотная инфильтрация макрофагов CD163 в строме опухоли и высокое число макрофагов CD68 в инвазивном фронте предсказывали худшую выживаемость при меланоме I и II стадий [158].

Таким образом, плотность макрофагов M2 связана с ростом рецидивной опухоли и метастазов [209], а хирургическое иссечение в сочетании с истощением макрофагов может быть эффективным подходом к уменьшению послеоперационного рецидива опухоли у пациентов с меланомой кожи [150], а ТАМ представляют собой многообещающие терапевтические мишени в лечении меланомы [200]. В зависимости от сигналов микроокружения, макрофаг, независимо от состояния поляризации, сохраняет способность к пластичности, включая способность переключаться между фенотипами [210]. Под действием

опухолевого микроокружения ТАМ «приручаются» опухолевыми клетками и становятся стимулятором опухолевого роста [272]. Поэтому сокращение или истощение ТАМ является привлекательной стратегией лечения [200,272].

Фибробласты, также присутствующие в непосредственной близости от опухоли, могут преобразовываться в туморассоциированные фибробласты, CAFs. CAFs играют важную роль в стимулировании роста опухоли [106]. CAFs могут составлять до 80% массы опухоли и проявлять широкий спектр функций во время прогрессирования меланомы, включая иммуносупрессивный эффект, который в значительной степени основан на TGF- β , секретируемом этими клетками [106]. Ингибирование передачи сигналов TGF- β с использованием ряда подходов значительно ингибирует рост опухоли и метастазирование [267].

CAFs подавляют активность цитотоксических Т-лимфоцитов и влияют на передачу сигналов Т-клеток через истощение L-аргинина [169]. IL-6, который также секретируется CAFs, индуцирует выработку клетками меланомы IL-10, который снижает иммунный ответ, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и подавляет ко-стимулирующие молекулы и экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 2 [195,294]. Также CAFs могут блокировать активацию NK-клеток [9,293].

Одним из внеклеточных факторов, влияющих на иммунный ответ на раковые клетки, является подкисление. Более низкий pH (6,0–7,0) характерен для меланомы, которая проявляет повышенную гликолитическую активность и высокую воспалительную сигнатуру [175]. Большинство опубликованных данных указывают на иммуносупрессивную роль ацидоза, который также способствует более “мигрирующему” фенотипу клеток меланомы [73]. Подкисление в опухолевой нише приводит к стимуляции поляризации ТАМ в сторону типа M2, снижению цитолитической активности CD8 Т-клеток и повышенной секреции IL-1 β моноцитами и ТАМ [175].

На первых стадиях развития опухоли иммунные клетки выполняют свою надлежащую функцию в виде противоопухолевого действия путем индукции апоптоза трансформированных клеток, выработки противоопухолевых цитокинов

или цитотоксических реакций [157]. Рост меланомы и метастазов определяются сложным перекрестным взаимодействием между опухолевыми клетками и окружающей средой посредством секреции онкогенных медиаторов [200].

Дифференцировка ТАМ–клеток в сторону M2 опосредуется гипоксией и различными сигнальными молекулами, продуцируемыми опухолевыми и стромальными клетками [200]. Продолжительное воспаление ведет к повышенной плотности лимфатических сосудов, расширению и гиперплазии лимфатической сосудистой сети, увеличению лимфооттока [104] и метастазированию в регионарные л/у с ухудшением выживаемости [147].

Причины смертности от МК стоят на первом месте от всех кожных опухолей [291] и напрямую зависят от ее метастазирования, вероятность которого возрастает с увеличением стадии опухолевого процесса, с которым пациент впервые пришел на лечение [192]. У большинства пациентов, впервые пришедших на лечение уже имеются клинически неопределяемые транзитные и / или регионарные, и / или отдаленные метастазы [166].

Метастазирование является весьма сложным событием [211]. Имеется много различных гипотез и теорий относительно формирования метастазов и что требуется для создания условий для их развития [148,211]. Наука делает большой вызов природе опухоли, чтобы узнать, как использовать эту информацию в качестве терапевтического подхода таким образом, чтобы, возможно, прервать или заблокировать каскад событий, и, тем самым, предотвратить метастазирование [211]. Еще одна проблема заключается в понимании «дремлющих клеток» и прекращения метастазирования [211]. Это необходимо для эффективного контроля за опухолью [211].

Наномеханический фенотип клеток меланомы может быть надежным индикатором метастатического поведения клеток из-за присутствия жестких и трудно деформируемых гранул меланина в клетках меланомы [182]. Их содержание доминирует над любым влиянием как цитоскелета, так и уровня распространения клеток [182]. Эти данные вместе с имеющимися знаниями о метастазировании и клеточной наномеханике могут указывать на важную роль

пигментации меланина в процессе диссеминации меланомы [182]. Недавно было показано, что наномеханический фенотип клеток меланомы зависит исключительно от количества эндогенного пигмента в клетках [182].

Метастазирование в региональные л/у - одна из главных проблем хирургического лечения первичной меланомы [146]. Колонизация л/у играет решающую роль в метастатическом прогрессировании, не обязательно служа клеточным источником для посева отдаленных метастазов, а, скорее, индуцируя опухолеспецифическую иммунную толерантность, которая делает отдаленные ткани восприимчивыми к метастатической колонизации [147].

По данным некоторых авторов, около 7,14% случаев «тонких» меланом размером менее 1 мм и до 60,87% случаев меланом pT3–pT4 первичных пациентов уже имеют метастазы в регионарные л/у [128]. Опухоли туловища метастазируют в л/у с частотой 67-87%, а меланомы в других местах - с частотой 39-46% [22]. На этапе предоперационной подготовки знание состояния регионарных л/у имеет очень важный момент в планировании объема оперативного вмешательства и персонализации лечения для конкретного пациента [170,224].

Радикальный характер оперативного лечения пациентов II - III стадии достаточно условен из-за высокого риска метастазов, проявление которых в среднем наступает через 6-18 месяцев после операции через гематогенные и / или лимфогенные метастазы [154,304].

Раннее выявление и хирургическое лечение, произведенное прежде, чем начнется ее распространение, является наиболее эффективным методом лечения, но вызывает сомнение и требует дальнейшего изучения применения дорогостоящих методик для диагностики регионарных метастазов первичной МК [274]. Поэтому большие надежды возлагаются на неинвазивные методы диагностики метастазов в л/у - соответствующих регионарных зон [276].

Одним из таких методов является ультразвуковой, который показывает снижение ЭХО-структуры узла, потерю дифференцировки на слои, наличие патологического кровотока – все это может указывать на метастатическое

поражение, но, даже данные критерии не могут быть максимальными на 100% [276].

Вопросы превентивной ЛАЭ по-прежнему остаются дискуссионными [12]. Однако, одно из исследований продемонстрировало повышенную общую выживаемость пациентов, перенесших профилактическую ЛАЭ, когда метастазы были обнаружены в регионарных л/у, по сравнению с пациентами, перенесшими отсроченную регионарную ЛАЭ [119]. Однако, данная операция сопряжена не только с техническими сложностями, но и с послеоперационными осложнениями, что в совокупности ухудшает качество жизни больных и существенно увеличивает стоимость лечения [276]. За последние несколько десятилетий было проведено несколько клинических исследований, которые не смогли доказать полезность этого подхода [149].

1.3. Диагностика и хирургическое лечение меланомы кожи

Ранняя и точная диагностика заболевания имеет важное значение для улучшения результатов 5-летней выживаемости, которая снижается с 99% при выявлении меланомы Ia стадии до 15–20% при наиболее поздней IV стадии [188]. На сегодняшний день с учетом гистологической структуры выделяются следующие типы МК: поверхностно-распространяющаяся, типа злокачественного лентиго, узловая, акрально-лентигинозная, а в особую группу выделяется десмопластический вариант МК [165,167,266]. Ввиду современных достижений и возможностей медицины диагноз МК как видимой опухоли остается неудовлетворительным [112,163]. Диагностика МК включает клинические, инструментальные и морфологические методы [85,92,108,180,186].

Существует множество правил, следуя которым, можно с большей долей вероятности установить клинический диагноз МК: это правило «ABCD», предложенное Фридманом в 1985 году и впоследствии дополненным рядом ученых [261]. И система «Glasgow» и т.д. [161]. В настоящее время ведутся исследования более эффективных неинвазивных методов ранней диагностики МК

[181], в том числе дерматоскопии, которая увеличивает диагностическую эффективность на 10 - 30% [40, 92].

Конфокальная лазерная микроскопия, инфракрасная спектроскопия, термометрия и термография повышают точность диагностики и устраняют ненужные иссечения образований [138,159].

Также используются рентгенодиагностика, радиоизотопные исследования, высокочастотное ультразвуковое исследование, сиаскопия, оптическая когерентная томография, тотальная ножевая эксцизионная биопсия [159].

В последнее время появляются новые способы диагностики меланомы кожи, исключая участие человека - нейронные сети, показывающие более высокую специфичность, точность и чувствительность, чем человек, особенно в сочетании с алгоритмами нечеткой кластеризации или оптимизации «World Cup», которые при анализе дерматоскопических изображений могут оценивать функции, недоступные невооруженному глазу [284].

Показано, что цитологический анализ (ЦИ) повышает чувствительность выявления меланомы по сравнению с одной только дерматоскопией [85,108,181] и является одним из методов морфологического подтверждения диагноза [307]. К сожалению, ни один из перечисленных методов (за исключением эксцизионной биопсии) не позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать МК до начала хирургического лечения [85,108]. По мнению многих авторов, эксцизионная биопсия (ЭБ) должна быть последним, завершающим звеном в цепи всех диагностических мероприятий и может использоваться только в том случае, если использование всех предыдущих методов не позволяет подтвердить диагноз [94,95,109]. Эта процедура остается золотым стандартом для диагностики, хотя нет никаких доказательств того, что использование других типов биопсии влияет на рецидивирование и выживаемость [152,229].

В последнее время все чаще появляется информация о необходимости проведения исследований с целью установления роли хирургических методик в лечении разных стадий меланомы для повышения эффективности лечения [153]. Стандартным лечением на сегодняшний день считается удаление первичной

опухоли, которую на начальной стадии можно вылечить хирургическим методом, в том числе с помощью ЛАЭ при метастазах в регионарные л/у [32,47,94,217,283]. Последующая адъювантная лекарственная или лучевая терапия для контроля распространения опухоли представляет собой оптимальный метод лечения локализованных форм МК [184].

Широкое локальное иссечение может быть выполнено с границами, рекомендованными руководящими принципами Национальной комплексной онкологической сети в соответствии с глубиной Бреслоу, с биопсией сторожевого узла, предлагаемой всем подходящим с медицинской точки зрения больным с меланомой от 0,8 мм и выше [29,30,31,32,94,109]. Хирургам необходимо знать о последних изменениях в этой области [152].

Величина отступа от края опухоли до сих пор остается спорной [289]. До 1970-х годов, общепринятым отступлением от края опухоли было расстояние от 3 до 5 см [89]. Одно исследование показало 25% увеличение локорегионального рецидива у пациентов с небольшими отсупами, и только одно исследование показало тенденцию к снижению выживаемости у этой категории пациентов [89,99,111].

Показана зависимость ее размера от толщины опухоли [289]. Для меланомы *in situ* рекомендуется отступление от края опухоли 0,5 см, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что может потребоваться большее смещение до 1 см от края [32,94,109].

Не было обнаружено существенных различий в частоте рецидивов, общей выживаемости или специфической для меланомы *in situ* у пациентов, получавших лечение с помощью микрографической техники Мооса по сравнению с широким местным иссечением [94,107,109].

Исследования были проведены у пациентов: с меланомами тоньше 2 мм французской кооперативной группой «Судебной медицины» [240]; скандинавской «Меланомной исследовательской группой» [143]. Проведено сравнение 2 и 5 см отступления от края опухоли; ВОЗ провели сравнение 1 и 3 см отступления от

края опухоли «Меланомы Программа Trial 10» [263]. Ни одно из этих исследований не показало преимущества широкого иссечения [143,240,263].

Для меланом промежуточной толщины (1 - 4 мм) были исследованы 486 пациентов с рандомизацией на 2 и 4 см отступления от края опухоли, при этом, местные рецидивы были соответственно 2,1% и 2,6%, а общая выживаемость 79% и 81%, соответственно [88,144]. Два крупных исследования были проведены на пациентах с меланомой толщиной более 2 мм: «British Melanoma Research Group» провела исследование на 900 пациентах, сравнивая 1 см и 3 см; скандинавские ученые обследовали 936 пациентов на предмет отступления 2 и 4 см от края опухоли [98,225].

В исследовании Великобритании «MSG» общая выживаемость была одинаковой в обеих группах, хотя у 25% скорость локорегионарных рецидивов была выше отношение рисков 1,26, $P=0,05$ [6,89]. Скандинавские исследователи, которые рандомизировали пациентов с меланомой > 2 мм (pT3, pT4) не было обнаружено различий в результатах безрецидивной или общей выживаемости между отступлениями от 2 до 4 см. [89,225]. При МК толще 4 мм меньше данных по выживаемости в зависимости от отступления от края опухоли [239].

Крупное, но нерандомизированное исследование показало, что иссечения с полями более 2 см не влияли на местный рецидив, выживаемость без признаков заболевания и общую выживаемость [239]. В британские и скандинавские MSG исследования были включены пациенты с меланомами > 1 мм. В ходе исследований выявлено, что для МК не толще, чем 1 мм, иссечения с запасом в 1 см достаточно [98,225].

Также многие национальные руководства указывают, что в областях анатомических ограничений отступов в 1-2 см достаточно, особенно, связанных с ожидаемыми эстетическими или функциональными деформациями, например, лицо, дистальные части конечностей [32,205]. Поэтому в настоящее время не рекомендуется отступ более 2 см ввиду возможных сложных пластик закрытия операционного дефекта тканей [32].

При хирургических вмешательствах по поводу первичной меланомы глубина иссечения должна достигать мышечной фасции [245].

Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) — стандартная процедура стадирования, рекомендуемая пациентам с МК толщиной более 0,8 мм, если гистологическое исследование выявило дополнительные факторы риска, такие как изъязвление, ≥ 1 митозов/мм² и/или лимфоваскулярная инвазия, особенно в более молодом возрасте. У пациентов с отрицательными сторожевыми л/у дальнейших действий не требуется [94,95,109]. Напротив, в случае положительного поражения л/у полная диссекция л/у, ранее обычно практиковавшаяся, была заменена адъювантной терапией после того, как аналогичные результаты были зарегистрированы в клинических исследованиях с участием пациентов с микроскопическими метастазами в л/у, подвергавшихся или не подвергавшихся полной диссекции л/у [94,95,109,287].

С введением восьмой версии классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC), в которой была предпринята попытка дать более точное определение прогноза в соответствии с основными достижениями в понимании биологии и патогенеза меланомы, были внесены серьезные изменения в III стадию [303].

Хирургическая тактика у пациентов с III стадией меняется [197]. Учитывая, что радикальная ЛАЭ после получения положительной верификации узла не дает положительных результатов, у некоторых пациентов стадии IIb-IIIc после диссекции может быть переведена в IIIa (как в случае пациентов с метастатическими недозорными л/у), так как не будут выполняться последующие ЛАЭ из-за внедрения новых эффективных, демонстрирующих лучшие результаты таргетных и иммунных препаратов в адъювантном режиме лечения [183,197].

Для десмопластической меланомы рекомендуются более широкие границы иссечений из-за ее повышенной тенденции к местным рецидивам [277]. Лечение этой формы меланомы в настоящее время является спорным и в отношении показаний к БСЛУ и эффективности послеоперационной лучевой терапии [82,152].

Таким образом, хирургическое лечение первичных МК в последнее время подразумевает отступление не более 1-2 см от края опухоли [32]. По данным некоторых авторов, экономное закрытие дефекта тканей после иссечения МК туловища и конечностей является эффективной и безопасной операцией, а объем хирургического вмешательства не является самостоятельным фактором, от которого зависит возникновение местных рецидивов и отдаленных метастазов [6]. Следовательно, необходима ревизия рутинного широкого иссечения МК на туловище и конечностях [6].

Недостаточно изучена роль применения пластических приемов для устранения послеоперационных дефектов после иссечения первичных меланом [33].

По мнению некоторых авторов, использование круглых и закругленных разрезов в хирургическом лечении является наиболее рациональным с точки зрения онкологической радикальности и экономного подхода к окружающей коже, что может быть применено для пластики образовавшегося дефекта, в то время как они считают что другие разрезы будут нерациональными из-за некомпromитированной кожи [33]. Некоторые авторы, с другой стороны, сообщают о необходимости дальнейшего расширения операции в сторону лимфатического оттока из-за транзитных метастазов, которые могут возникать как при наличии первичной опухоли (т.е. синхронно с ней), так и через некоторый период времени после хирургического удаления первичного образования [238]. Было показано, что из 743 больных первичной МК I стадии по Сильвену синхронные транзитные метастазы были у 3 (0,4%) пациентов, а после широкого иссечения первичной опухоли найдены у 36 (4,9%) больных [17]. Из этих 36 пациентов с развившимися транзитными метастазами у 2 последние сочетались с местными рецидивами, а у 3 - с регионарными метастазами [17]. Из 31 (3,6%) пациента с возникшими после иссечения первичной опухоли только одними транзитными метастазами 5 и более лет после лечения прожили 13 (41,9%) человек [17].

До сих пор остается дискуссионным вопрос: каким способом необходимо закрывать дефект, образовавшийся после иссечения МК [219]. Многие авторы предпочитают простое ушивание дефекта, а если это невозможно – прибегают к пластическим реконструкциям [132,219,223]. В большинстве случаев при иссечении МК Ia стадии простое линейное закрытие операционного дефекта может быть достигнуто без значительных косметических или функциональных нарушений, однако 18% пациентов требуется реконструкция с использованием кожных трансплантатов или лоскутов [205].

При незначительных отступах от края опухоли необходимость пластического замещения редко возникает - в группе пациентов до 2 см отступления кожные трансплантаты были необходимы только в 11% случаев, по сравнению с 46% случаев в группе с 4 см отступления; $p < 0,001$ [98,225]. Большинство ран с 1-2 см отступления могут быть закрыты первично [238].

Пересадка кожи расщепленным методом или местными тканями случайными шаблонами используются в меньшинстве случаев. Полнослойная пересадка трансплантатов обычно используется на лице или руках для более эстетичных результатов. Использование кожно-мышечных трансплантатов на сосудистых ножках с учетом общего кровоснабжения позволяет успешно устранить дефекты сложной локализации и рельефа [10,238].

Надежное устранение дефектов с низким уровнем осложнений, сокращение времени до специальной противоопухолевой терапии является созданием оптимальных условий для ранней реабилитации пациентов [3,10,238]. Для улучшения косметических результатов при закрытии ран и предотвращения грубых рубцов должны использоваться многочисленные методы: наложение фасциальных швов, Z-пластика, W-пластика, закрытие геометрических ломаных линий и т.д. [3,13,260].

Многие авторы поддерживают дифференцированный подход к выбору метода пластического закрытия послеоперационного дефекта, который позволяет удалить значительные участки кожи, что увеличивает радикальность оперативного вмешательства, позволяет избежать осложнений, связанных с

натяжением краев раны и образование порочных рубцов, улучшает качество жизни пациентов и ускоряет медицинскую и социальную реабилитацию [25,33, 132,238].

Несмотря на десятилетия исследований, клеточные механизмы, регулирующие заживление кожных ран, раскрыты лишь частично [174]. Исследования в этой области все еще находятся в начале пути и необходимы дополнительные исследования, чтобы предотвращать, уменьшать или даже обращать вспять образование рубцов [174].

Особую группу занимают акральные меланомы, которые составляют <3% от всех меланом [117,288]. Лечение акральной меланомы и меланомы ушной раковины эволюционировало от ампутации органа к менее радикальным процедурам [274,300]. Подногтевую меланому можно резецировать с широким локальным удалением вплоть до надкостницы, с немедленной полной кожной трансплантацией по кости [2,20,123]. Одномоментная первичная операция с реконструкцией подошвенных меланом может быть безопасно выполнена с сопоставимыми показателями рецидивов [109]. Функциональные и безамутационные подходы в настоящее время являются обычной практикой [2,20,300].

До сих пор идут дебаты при отступах от опухоли при МК лица, чтобы сохранить эстетические свойства и функции [78,137,171,216]. При меланоме ушной раковины применяется клиновидная резекция, частичная или полная ампутация, в зависимости от толщины опухоли и предпочтения пациента для будущей реконструкции или протезирования [78,137,171,216], предпринимаются попытки реконструкции уха при отсутствии грубого проникновения в перихондрий [97].

Метастазы в л/у являются одним из типичных признаков меланомы [261]. В настоящее время ЛАЭ является стандартным методом лечения пациентов с меланомой с клинически определяемыми метастазами в л/у [32].

После ЛАЭ осложнения возникают примерно у трети пациентов с клинически значимой частотой лимфатического отека после операции в

подмышечной впадине до 5-10% [203]. Послеоперационная лимфорея - частое осложнение после подмышечной ЛАЭ у пациентов с меланомой [215]. Длительная серома и послеоперационная инфекция увеличивают риск развития лимфедемы [117].

В литературе описаны методы борьбы с послеоперационной лимфореей, инфекцией и образованием серомы [90]. Электрохирургические биполярные системы лигирования сосудов, по-видимому, повышают точность подмышечной диссекции и в равной степени безопасны по сравнению с обычным наложением швов при интраоперационной и послеоперационной кровопотере [90]. Эти методы связаны с повышенной частотой образования сером [90]. В некоторых исследованиях использование скальпеля Harmonic показывает меньшую частоту образования сером и, соответственно, более короткое время использования подмышечных дренажей [129]. В других исследованиях это не влияет на количество лимфорей после ЛАЭ [124].

Было обнаружено, что использование дренажа с активной аспирацией по сравнению с простым дренированием не только сокращает продолжительность его использования, но и значительно снижает образование сером и необходимость последующих аспирационных пункций [189]. Кроме того, последующее удаление дренажа сводит к минимуму образование серомы и сокращает время пребывания в больнице [215].

Использование гентамицин-коллагеновых губок значительно снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений и вдвое снижает образование сером [290]. Фибриновый герметик с низким содержанием тромбина, используемый во время вмешательства, незначительно снижает количество лимфы, секретируемой в подмышечную впадину после операции, но его систематическое использование может помочь сократить время стационарного лечения [279].

На качество жизни также может существенно повлиять ненужная ЛАЭ у пациента [203]. Таким образом, остается актуальным изучение возможностей

предотвращения лимфедемы за счет снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений и сером [242].

Метастатическая МК продолжает представлять большую угрозу для прогноза пациентов, а вероятность 5-летней выживаемости составляет лишь примерно 19% [291,292]. Отсутствуют проспективные рандомизированные клинические исследования, показывающие влияние хирургического вмешательства на одиночные метастазы меланомы, но есть много ретроспективных исследований, показывающих, что таким пациентам может быть полезно хирургическое лечение [226]. Операция оправдана у таких пациентов и эта процедура должна быть пересмотрена у больных после системной терапии, так как нередко некоторые метастазы могут быть устойчивы к системному лечению [21,51,52,226].

Локорегиональный рецидив является важным фактором риска отдаленного, синхронного или метакронного метастатического заболевания [301]. Средняя выживаемость пациентов с метастазами в кожу, подкожную клетчатку и лимфатические узлы после хирургической резекции, по данным Essner R. с соавторами составила 35 месяцев по сравнению с 6 месяцами для пациентов без хирургического вмешательства [301]. О подобных результатах сообщалось после региональной ЛАЭ у больных без идентифицированной первичной опухоли [110].

Легкие являются наиболее распространенной мишенью метастазов меланомы после метастазов в кожу, подкожную клетчатку и л/у [257], а смертность от легочных метастазов меланомы также очень высока [214]. Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) заслуживают особого внимания, так как они обычно связаны с неблагоприятным прогнозом [102]. Преимущество в выживаемости и улучшение качества жизни выявлено после оперативного лечения солитарных метастатических поражений, в том числе и паллиативного хирургического лечения, как самостоятельного метода, так и в сочетании с другими [226]. В последние годы с появлением новых методов таргетной и иммунной терапии наметилась тенденция к более редкому метастазированию в ЦНС и лучшей выживаемости этих пациентов [102].

Хирургическое удаление отдаленных метастазов следует рассматривать как вариант лечения у отдельных пациентов, с помощью которого можно получить долгосрочный контроль за заболеванием [241,306]. Особенно повышаются шансы у пациентов с применением новейших современных методов лечения в комплексе с хирургической резекцией одиночных метастазов МК [241]. При метастазах в головной мозг методом стереотаксической радиохирургии удастся добиться ремиссии в некоторых случаях [122]. С паллиативной целью наиболее эффективным средством является удаление отдаленных метастазов у пациентов, которые могут перенести такое вмешательство без ухудшения общего самочувствия [226]. Иссечение висцеральных метастазов было связано с увеличением медианы выживаемости от 5,8 до 14,7 месяцев [190].

Хирургическое вмешательство не может полностью вылечить распространенную метастатическую меланому; однако исследования показали, что хирургическая резекция улучшает результаты лечения пациентов, независимо от количества метастазов или того, где они расположены в организме [226]. Была показана целесообразность от хирургического удаления одиночных метастазов, а возможность полностью резецировать все известные очаги заболевания являлась критически важным фактором выживания в долгосрочной перспективе [94,95,109].

Действительно, хирургическое вмешательство или другие деструктивные методы лечения (лучевая терапия, криотерапия, электрохимиотерапия и лазерная терапия) могут использоваться для лечения сателлитных и/или транзитных метастазов, в то время как отдаленные метастазы можно лечить с помощью полной резекции или других деструктивных процедур только в случаях олигометастатического поражения заболевания или в качестве паллиативной процедуры [94,95,109].

Опубликованы работы, в которых отмечено улучшение прогноза заболевания у пациентов с самопроизвольным регрессом первичной МК [234]. Паллиативная хирургия может обеспечить длительное облегчение симптомов и улучшение качества жизни [71]. Эти процедуры положительно влияют на

пациентов независимо от типа первичной опухоли или степени ее распространения [71]. Тщательный отбор пациентов важен для того, чтобы максимизировать пользу от хирургического лечения и минимизировать смертность [71].

Несмотря на радикальность оперативного вмешательства у сопоставимых пациентов с МК, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования остается непредсказуемой [153,222]. Все чаще появляются предложения об увеличении границ резекции с неблагоприятными характеристиками, которые превосходят границы резекции, рекомендованные современными руководствами [221].

1.4. Унификация патологоанатомических отчетов

В последние годы наблюдается повсеместное признание необходимости повышения качества и полноты отчетов патологоанатомов для улучшения лечения пациентов [246]. В рамках этих усилий патологоанатомические организации опубликовали руководства по набору данных и протоколы отчетности для различных видов рака, включая меланому [227,235,250,298].

Протокол обеспечивает основу для оценки и документирования всех патологических признаков любого конкретного случая [235,250]. Соответственно, являются существенными точная оценка и документирование важных патологоанатомических переменных [246]. Последовательность и скорость отчетности могут быть улучшены за счет использования дискретных элементов данных, записанных с помощью checklist [235,250]. По этой причине, патологоанатомические отчеты МК должны учитывать ключевые диагностические критерии, по которым устанавливается окончательный диагноз, гистологическое и другие параметры, важные для прогноза пациента и его лечения [264,265].

Патологоанатомы рекомендуют включать и свободный текст или рассказ, чтобы документировать другие соответствующие вопросы для объяснения любых

неопределенностей [211]. Документация микроскопических особенностей является важным не только для установления клинического диагноза, но и для дальнейшего принятия решений [264].

Не окончен поиск биомаркеров, способных предсказать переход невуса в меланому, превращение тонкой меланомы в толстую, преимущественное метастазирование по лимфатической системе или гематогенно, преимущественно регионарно или отдаленно [211]. Свидетельства, полученные с помощью прогнозирующих маркеров, могут со временем меняться, поэтому шаблоны структурированной отчетности следует регулярно обновлять, чтобы они были как можно более информативными [211].

По данным большинства патологов, морфологические признаки, такие как митотическая активность и уровень инвазии в дерме [74], латеральный и вертикальный размер опухоли (мм) и наличие преходящих метастазов, толщина опухоли Бреслоу (мм), наличие новообразования изъязвление, митотический индекс важны для прогноза заболевания - это третий по важности независимый предиктор и должен быть частью стандарта отчетности [74,94,95]. Опухолевый регресс, опухолевые инфильтрирующие лимфоциты, фаза вертикального роста, ангиолимфатическая инвазия, нейротропизм и гистологический подтип также могут иметь значение [101,246].

Возникает вопрос об определении экспрессии PD-L1 на образцах опухоли, но, по данным некоторых авторов, этот анализ не является обязательным для ответа из-за разнородных результатов, полученных в клинических исследованиях [197]. А по данным других авторов, может иметь прогностическое значение [35]. Например, ответы на лечение были также замечены у пациентов, опухоли которых были негативны по PD-L1, поэтому использование экспрессии PD-L1 противоречиво и не является стандартом диагностики меланомы [179]. Таким образом, важным аспектом в многопрофильном лечении пациентов с МК является патологоанатомическая оценка гистопрепарата [32], а структурированная отчетность направлена на улучшение полноты и информативности [235,250].

1.5. Прогнозирование течения опухолевого процесса у пациентов с меланомой кожи

Прогнозирование меланомы кожи по-прежнему основывается на стадировании и может быть дополнено анализом экспрессии генов - DecisionDx [266]. Поиск новых предикторов выживаемости пациентов с МК идет давно [128]. Общеизвестным важным прогностическим фактором для первичной локализованной меланомы является ее толщина, митотический индекс, изъязвление [74,94,95,109], состояние регионарных л/у [94,95].

Пятилетняя выживаемость пациентов с меланомой тесно связана со стадией опухоли и колеблется от 91,4% до 24,6% среди опухолей I и IV стадий [91]. Стадия опухоли на момент постановки диагноза является основным предиктором 5-летней выживаемости: на ее долю приходится 98,3% для локализованной меланомы и 16% для метастатического заболевания [185]. Американский Объединенный комитет по раку (AJCC) в 2009 году подчеркнул вариабельность (от 85% до 99%) 10-летней выживаемости при тонкой меланоме [222]. Однако остаются ограничения на использование только системы определения стадии AJCC, и результаты выживания могут широко варьировать у пациентов с одной и той же стадией [222]. Недавнее исследование Блэра показало, что включение подтипов меланомы в рекомендации AJCC может повлиять на лечение, стадию и мониторинг [103].

Выяснено, что мужчины чаще заболевают меланомой, чем женщины, а женщины имеют более высокую относительную выживаемость, чем мужчины [105]. Однако, не все авторы указывают на связь половых различий и заболеваемости МК [268]. Возраст тоже является фактором прогноза: исследование меланомы с возрастным порогом 60 лет и продемонстрировало, что возраст ≥ 60 лет является отрицательным предиктором прогноза общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с МК [207,268]. В связи с чем необходим дальнейший поиск прогностических маркеров [128].

Прогноз для пациентов с метастатической меланомой является неудовлетворительным: историческая 10-летняя выживаемость может составлять всего 10%, а среднее время выживания - не более 1 года [172,187]. Прогностические маркеры общей выживаемости при толстой меланоме включают толщину, изъязвление и метастазирование в сторожевые л/у, а также другие уникальные факторы, такие как лимфоваскулярная [101,128] и периневральная инвазия [68]. Все эти данные отражены в AJCC, где добавлены количество митозов, распространения в л/у и наличия отдаленных метастазов, что используется в качестве детерминант прогноза, включение микросателлитных, сателлитных или транзитных метастазов в восемь подкатегорий (T) и определение четырех отдельных категорий отдаленных метастазов (M) на основе места поражения [128,131].

В некоторых исследованиях сообщается, что разные отдаленные мишени метастазирования приводят к разным прогнозам [66,172]. Кроме того, обнаружено, что отсутствие хирургического вмешательства является отрицательным прогностическим фактором отдаленного метастазирования [66]. Лимфоваскулярная инвазия и регрессия опухоли также являются предикторами общей выживаемости у пациентов с тонкими меланомами [65,202].

БСЛУ становится рутинным методом, определяющим стадию и прогноз выживаемости пациентов [94,95,109]. Эта процедура, по последним данным, используется у больных с первичными меланомами $>0,8$ мм в толщину или $<0,8$ мм с изъязвлением либо другими неблагоприятными характеристиками (например, митотический индекс $>2/\text{мм}^2$, лимфоваскулярная инвазия) в отсутствие данных о клинически измененных лимфоузлах [109].

Для оценки влияния БСЛУ на выживаемость было проведено многоцентровое клиническое исследование «MSLT-I», которое не выявило достоверных отличий в 5-летней общей выживаемости, но пятилетняя выживаемость без прогрессирования была значительно выше у пациентов, перенесших БСЛУ (78,5% против 73%, $p<0,0065$) [70]. Другие исследования показали, что операция может быть отсрочена из-за локорегионального рецидива

и не может быть выполнена сразу после БСЛУ [299]. Это подтверждается исследованиями «MSLT-II», не выявившего влияния ЛАЭ на специфическую выживаемость [70,299]. Конечно, это касается только микрометастазов; в случае клинически явного рецидива следует начать лечение с ЛАЭ [299]. Публикация «MSLT-II» изменила рекомендации по ведению меланомы с положительной БСЛУ в пользу активного наблюдения таких пациентов [154].

Факторами, которые увеличивали вероятность немедленного выполнения лимфодиссекции, были первичная опухоль, расположенная в области головы и шеи, и высокая опухолевая нагрузка сигнального узла [154]. В НМИЦ им. Петрова Н.Н. проведенные исследования показали не более 13,5% положительных дозорных л/у у пациентов, которым она была выполнена [1]. Из этого количества, на меланомы до 1 мм толщиной приходилось 9,6%, 1-2 мм толщиной – 21,4%, 2-4 мм толщиной - 19,0% и более 4 мм толщиной – 50,0% меланом кожи [1].

Многочисленные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между иммунной системой и развитием опухоли и ее прогнозом [121]. Многочисленные исследования показали, что инфильтрация иммунными клетками первичной и метастатической опухоли может иметь прогностическое значение [35]. В основном молекулярные биомаркеры используются для прогнозирования ответа на лечение [8].

Основная причина, по которой опухолевые клетки трудно уничтожить, заключается в их способности ускользать от иммунной системы с помощью различных механизмов, а сила противоопухолевого иммунного ответа организма напрямую влияет на прогноз и исход у пациентов с опухолями [121,305]. В последние годы генетические исследования МК были связаны с прогнозом выживаемости, предполагая, что более глубокое понимание генетических характеристик МК может привести к лучшей системе стратификации риска [116,141,142,220].

Были созданы некоторые прогностические модели для МК с использованием только различных клинико-патологических характеристик [202]

или генетических особенностей [162]. Пациенты с историей иммуносупрессии в анамнезе и пожилого возраста могут находиться в группе более высокого риска для прогрессирования болезни и эту категорию следует более тщательно контролировать после первоначального диагноза меланомы [120]. Тем не менее, хотя иммунноактивный ландшафт является необходимым условием иммунного реагирования, одного этого недостаточно для прогнозирования иммунного ответа [193].

В нескольких исследованиях были представлены доказательства прогностической силы мутаций *BRAF* и *NRAS*, обнаруженных в периферической крови в качестве маркеров плохого прогноза, определяющих молекулярное остаточное заболевание [8,18,212] и необходимы для принятия решения о терапии [243].

Пациенты с положительной мутацией *BRAF V600E* имели более короткую общую выживаемость по сравнению с пациентами без мутации [75]. К сожалению, помимо мутаций *BRAF*, *KIT* и бремени опухолевых мутаций, для меланомы не существует клинически подтвержденных прогностических маркеров, хотя было описано несколько многообещающих биомаркеров, таких как экспрессия генов, связанных с иммунитетом, или мутации в сигнальном пути IFN [133,266]. Это может быть связано с тем, что иммунорегуляторные механизмы тесно коррелируют в экспрессии с признаками воспаления опухоли [193], что указывает на то, что иммунная супрессия идет рука об руку с иммунной активацией [196].

Для выявления значимых факторов и мониторинга пациентов с МК применялись многочисленные методы, такие как оценка иссеченных опухолей, использование биомаркеров и методы визуализации [168,252]. Оценка экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках много исследовалась как предиктор клинического ответа на лечение препаратами анти-PD-1/PD-L1 и лучшей выживаемости [8].

Кроме того, традиционные сывороточные биомаркеры, такие как ЛДГ, также могут служить прогностическими факторами; высокая их выраженность характеризует неблагоприятный прогноз [8,230]. Поэтому непрерывный

мониторинг уровней ЛДГ при таргетной или иммунотерапии также можно использовать для оценки эффективности, поскольку у пациентов, отвечающих на лечение, уровни ЛДГ нормализуются [204].

Результаты показали, что высокая экспрессия HDAC6 была связана с метастазированием меланомы, а также была связана с сокращением времени выживания у пациентов с меланомой, и эта связь оставалась значимой при многомерном анализе с поправкой на все другие факторы [278].

Анализ выживаемости подтвердил, что оценка *IRGs*, основанная на сигнатурных экспрессиях генов, эффективно различала пациентов с высоким и низким риском прогрессирования и была идентифицирована как независимый прогностический фактор [64]. Было обнаружено, что длинная некодирующая РНК-сигнатура меланомы четырех *LncRNA* предсказывает прогноз выживаемости и «направляет» клинические методы лечения, специфичные для риска и потенциально может улучшить прогноз качества жизни пациентов, особенно пациентов с начальным течением заболевания или пациентов с толщиной Бреслоу не более 2 мм [162].

В исследованиях, основанных на иммуногистохимическом обнаружении типоспецифических маркеров иммунных клеток, сообщалось о противоречивых результатах в отношении прогностического значения инфильтрации Т-лимфоцитами (включая субпопуляции CD4 и CD8) или макрофагами [85,249]. С другой стороны, был описан благоприятный прогностический эффект зрелых дендритных клеток, а также В-клеток [134]. В исследованиях, оценивающих инфильтрацию иммунных клеток в местных метастазах кожной меланомы или на лимфатических узлах, установлено, что величина общего TIL связана с выживаемостью больных [81].

В нескольких исследованиях проанализировано прогностическое влияние специфических субпопуляций иммунных клеток: высокая плотность CD3+/CD8+Т-лимфоцитов, а также CD20+ В-клеток предсказывала благоприятный исход [249]. Поэтому необходимо изучать потенциальные

биомаркеры и терапевтические мишени для улучшения диагностики и лечения инвазивной меланомы [160].

Тем не менее, совокупные данные исследований показывают, что биомаркеры не являются абсолютно прогностическими, и для оптимизации терапевтических решений явно необходимы более эффективные предикторы [196].

Для улучшения прогноза пациентов с МК большое значение имеет лечение, основанное на точной стратификации пациентов в соответствующую группу [116,141,142,220]. Таким образом, появляется множество независимых предиктивных факторов общей выживаемости у пациентов с МК, но имеется острая необходимость в прогнозировании агрессивности опухолевого процесса с использованием доступных и недорогостоящих факторов с целью персонализации терапии пациентов с МК для улучшения их выживаемости [64].

Было продемонстрировано, что такие факторы, пол и возраст, являются важными прогностическими факторами для меланомы [206]. Многофакторный анализ показал, что имеют значение такие факторы, как разведен пациент, разлучен или овдовел; региональная стадия и плотность лимфатических узлов – все являлось факторами риска для выживания [63]. Кроме того, с меланомой связан ряд прогностических факторов, включая расовую принадлежность, сопутствующие заболевания, отдаленные метастазы, системные методы лечения и лучевую терапию [91,96,176,244]. Игнорирование таких важных прогностических параметров может снизить точность прогнозов выживаемости [48,63].

Таким образом, необходимы новые прогностические инструменты для повышения точности прогнозирования выживаемости у пациентов с МК [128,222] с объединением в подобные группы для улучшения качества лечения [168]. Будущее лечение меланомы будет зависеть от определения нескольких определенных биомаркеров, которые позволят выявлять пациентов «группы риска» и определять стратегию лечения с объединением хирургических и терапевтических методик [36,48,153].

Резюме

Показатели заболеваемости и смертности от меланомы кожи возрастают во всем мире несмотря на успехи в ранней диагностике и инновациях в лечении.

Микроокружение меланомы кожи имеет важное значение в прогнозе развития заболевания и его лечении. Несмотря на множество работ по изучению опухолевого окружения, основная их масса относится к лекарственному лечению и связанному с ним изменению околоопухолевого ландшафта. Уровень лимфоидной инфильтрации меланомы, PD-L1 на иммунных клетках, наличие мутации в гене *BRAF* в основном изучались как предикторы прогноза, связанные с лекарственным лечением.

Тумор-ассоциированные макрофаги, их состав относительно опухоли, поляризация от одного типа к другому имеют важное значение в эволюции развития меланомы кожи, ее метастазировании. Не изученными остаются вопросы влияния объемов хирургического лечения на состав и плотность ТМ-клеток в опухоли и метастазах при прогрессировании болезни, что также как и лекарственная терапия может иметь взаимное влияние на опухолевую прогрессию.

Изучение стандартных объемов иссечения опухоли и их влияние на выживаемость пациентов не дали четких показаний на объемы и способы иссечения опухоли, методы и варианты закрытия операционных дефектов тканей на различных участках тела человека, влияние на безрецидивную и общую выживаемость больных.

Не изучена роль применения пластических приемов для устранения послеоперационных дефектов после иссечения первичных меланом.

Определены объемы и методы удаляемых тканей при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов, но открытым остается вопрос о методах предотвращения лимфедемы, снижения уровня послеоперационной лимфореи и частоты послеоперационных осложнений.

Остается актуальным вопрос унификации гистологического описания удаленного очага меланомы и ее метастазов для формирования диагноза и назначения адекватной терапии.

Постоянно создаются алгоритмы для поиска факторов риска прогрессирования меланомы кожи. Известно множество маркеров, позволяющих определить риск негативной динамики, но зачастую опухоль ведет себя непредсказуемо. Это вызывает необходимость поиска новых доступных факторов, влияющих на выживаемость пациентов с меланомой кожи, учет которых может персонализировать лечение пациентов и повысит эффективность терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Характеристика больных меланомой кожи

Исследование носило характер моноцентрового, ретроспективно-проспективного, рандомизированного в параллельных группах. Для исследования был разработан дизайн (рисунок 2.1).

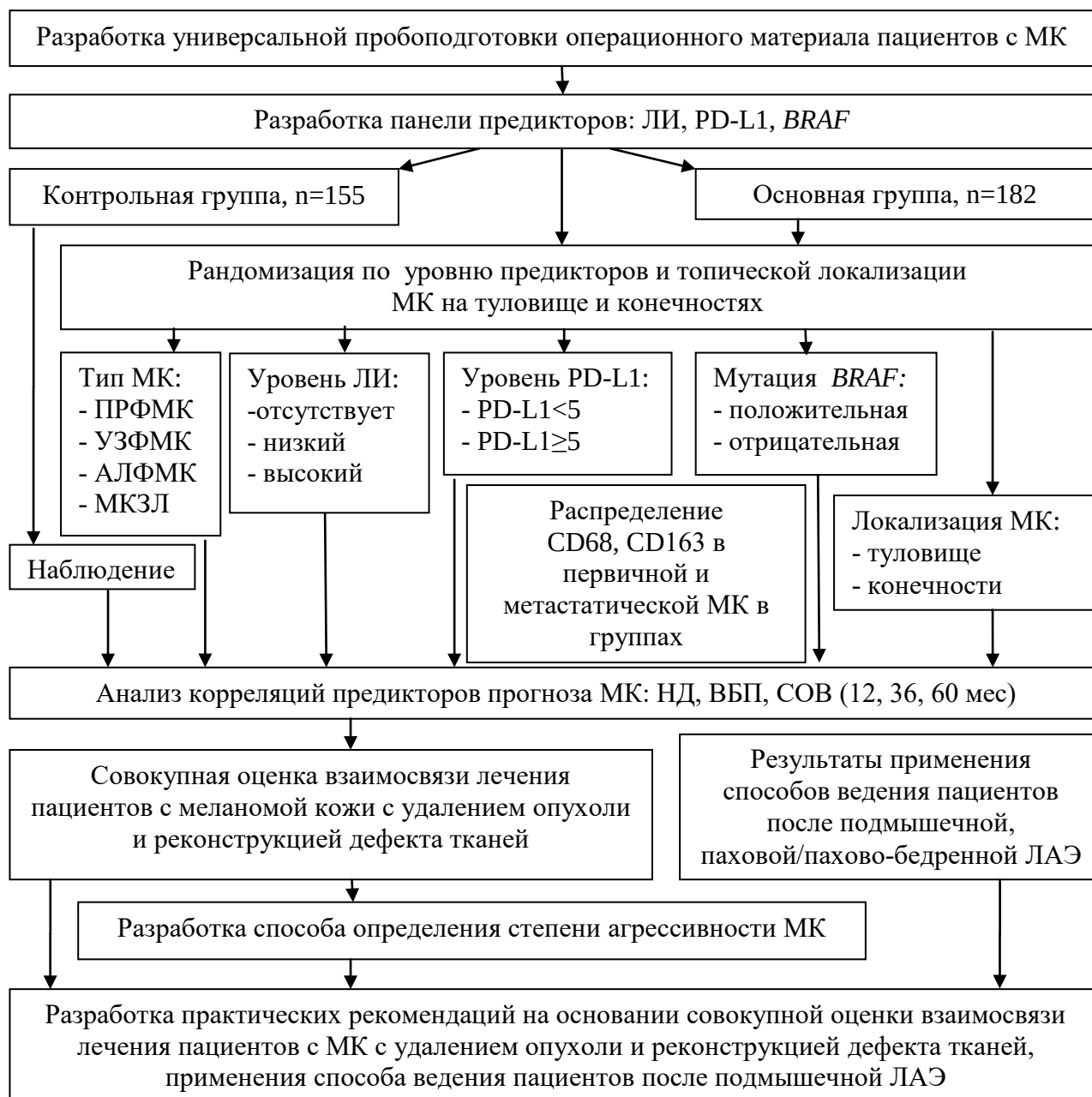


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

В протокол исследования внесены 337 пациентов с меланомой кожи, находившихся на лечении в хирургическом отделении Краевого онкологического диспансера №1 (г. Краснодар) с 2009-2018 гг. с последующим пятилетним наблюдением.

Основными критериями включения пациентов для исследования были добровольное информированное согласие в письменной форме на участие в этом клиническом исследовании, морфологическая верификация меланомы кожи (пациенты 0-IIIc st. заболевания), возраст ≥ 18 лет, общее состояние пациента по ECOG – 1-2. Всего было прооперировано и исследовано 337 пациентов. Рандомный набор осуществлялся в основную группу с 2010-2018 гг, в контрольную группу – с 2009 – 2018 гг. (Рисунок 2.2).

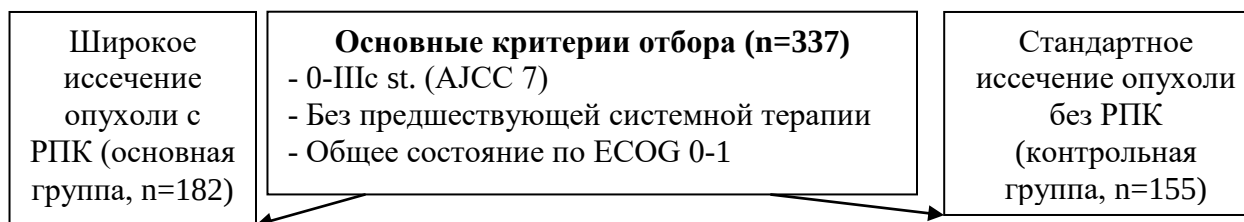


Рисунок 2.2 - Группы сравнения оперированных больных

В основную исследуемую группу внесены 182 пациента, которым перед операцией в сроки от 5-7 дней производилась полнослойная трепан-биопсия опухоли. На основании имеющихся данных об опухоли во многом формируется дальнейшее лечение пациентов. Поэтому для облегчения описания свойств опухоли был разработан чек-лист пробоподготовки [11,58], по которому и исследовался биоптат (Рисунок 2.3) с панелью предикторов.

Всем пациентам данной группы было произведено широкое иссечение первичной МК с увеличенным на 1-2 см в минимальном измерении отступом от края опухоли от рекомендованного клиническими рекомендациями. В результате образовывались раневые дефекты, которые потребовали закрытия применением реконструктивно-пластического компонента (РПК). В послеоперационном периоде основной препарат был исследован стандартно.

В контрольную группу внесены 155 пациентов по схожим параметрам проспективно-ретроспективно таким образом, чтобы группы были статистически сравнимы (по полу, возрасту, ИМТ, стадии заболевания, топическому расположению опухоли на теле человека, типу выполненного оперативного лечения (производилось стандартное иссечение в минимальном измерении согласно клиническим рекомендациям: при меланоме in situ – 0,5 см, при толщине до 2 мм – 1,0 см, толщиной более 2 мм – 2 см), биологическим свойствам опухоли (Рисунки 2.1, 2.2).

ГБУЗ «КОД№1» МЗ КК
Направление на патогистологическое исследование пигментного образования кожи

Ф.И.О пациента		Возраст		пол		
Из отделения		Больницы		и/б №		
Материал взят	20 г	Доставлен в ПАО		20 г		
Лечащий врач		Принял				
Тип биопсии	Эксцизионная	Широкое иссечение		Неуточненная		
Регионарная клетчатка	Есть	Нет				
Клинические данные						
Локализация удаленного новообразования						
Длительность существования новообразования						
Возникновение изменений размеров, цвета, контуров, перифокальной гиперимии, появление шелушения, изъязвления, др.						
Давность возникновения изменений						
Наличие факторов риска и провокационных причин (травма, инсоляция, солярий, др.)						
Наличие субъективных ощущений (зуд, боль, др.)						
Наличие семейного анамнеза						
Результаты дерматоскопии		Ассиметрия пигментации и строения				
		Атипичная пигментная сеть				
		Бело-голубые структуры				
Клинический диагноз						
Макроописание:						
Лоскут кожи размерами:	ширина mm	длина mm		толщина ПЖК mm		
Границы резекции	Периферическая в		mm	блоки №		
	Глубокая в		mm			
Образование	Узловое	Пятно		блоки №		
	Максимальный диаметр		mm			
	Высота		mm			
	Границы	четкие	нечеткие			

	Пигментация	есть	нет			
Сателлиты		Есть	Нет	Количество		
Микроописание:						
Границы резекции						
Периферическая	опухолевого роста		нет	есть (in situ / инвазивный)		
Глубокая	опухолевого роста		нет	есть (in situ / инвазивный)		
Тип роста	Лентиго меланомы		Поверхностно-распространяющийся		Узловой	
	Акральное - лентигинозное		Десмопластический		Нейротропический	
Основной компонент		in situ			инвазивный	
Breslow mm	Klark level		I	II	III	IV V
Изъязвление	есть (максимальный размер) mm			нет		
Инвазия в лимфатические/кровеносные капилляры				Есть		нет
Периневральная инвазия				Есть		нет
Регрессия				Есть		нет
Микросателлиты				Есть		нет
Предсуществующий невус	есть	нет	сомнительно	диспластический невус		есть нет
Митотическая активность на mm ²						
Лимфоидная инфильтрация	отсутствует		слабо выраженная		выраженная	
Тип клеток	эпителиоидные		Веретенообразные		невусообразные	
			Баллонообразные		гигантские	
В клетчатке обнаружено		лимфоузлов, из них с mt			блоки №	
Генетическое исследование	BRAF	NRAS	C-KIT	PD-L1		
Патогистологическое заключение:						
Патогистологическая стадия						
	pT		N		M	

Врач

Дата

20 г

Рисунок 2.3 - Чек-лист пробоподготовки операционного материала при меланоме кожи

Основными конечными точками изучения в данном исследовании были ВБП и СОВ, оцениваемые через 12, 36 и 60 месяцев после оперативного лечения. Все пациенты находились под динамическим контролем с интервалом обследования 3 месяца на факт наличия или отсутствия явлений негативной динамики.

Группы сравнимы по полу (Таблица 2.1). По всей когорте (n=337) мужчин было 118 (35,0%), из них в основной группе было 64 (35,2%) и 54 (34,8%) в контрольной группе. Женщин в общей когорте (n=337) было 219 (65,0%), из них было 118 (64,8%) в основной группе и 101 (64,5%) в контрольной группе. Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$.

Таблица 2.1 - Половой состав сравниваемых групп больных с МК

Пол	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Мужчины	118	35,0	64	35,2	54	34,8	0,939
Женщины	219	65,0	118	64,8	101	65,2	
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Таблица 2.2 - Возрастной состав сравниваемых групп больных с МК

Возрастные группы (лет)	Все больные		Группа больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
18-35	26	7,7	14	7,7	12	7,7	1,0
36-55	108	32,1	60	33,0	48	31,0	0,695
56-75	169	50,1	92	50,5	77	49,7	0,927
>75	34	10,1	16	8,8	18	11,6	0,395
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Группы сравнимы по возрасту. При сравнении групп по возрасту: пациентов в возрасте 18-35 лет было 26 (7,7%, n=337): 14 пациентов в основной группе (7,7%) и 12 пациентов в контрольной группе (7,7%). В возрасте 36-55 лет было 108 больных (32,1%, n=337): 60 пациентов в основной группе (33,0%) и 48 пациентов в контрольной группе (31,0%). В возрасте 56-75 было 169 пациентов

(50,1%, n=337): 92 пациента в основной группе (50,5%) и 77 пациентов в контрольной группе (49,7%). Старше 75 лет было 34 больных (10,1%, n=337): 16 пациентов в основной группе (8,8%) и 18 (11,6%) пациентов в контрольной группе. Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.2).

Группы сравнимы по ИМТ. Производилось сравнение пациентов в группах по ИМТ, показывающего степень соответствия между массой человека и его ростом. Так косвенно оценивалось, является ли масса недостаточной, нормальной или чрезмерной. За основу взята шкала оценки индекса массы тела А. Кетле (1869 г.): $I=m/h^2$, где m – масса тела в кг, h – рост человека (в метрах). В соответствии с рекомендациями ВОЗ разработана интерпретация показателей ИМТ: менее 16 – выраженный дефицит массы тела, 16-18,5 – дефицит массы тела, 18,6-25 – норма, 25,1-30 – избыточная масса тела (предожирение), 30,1-35 – ожирение 1 степени, 35,1-40 – ожирение 2 степени, 40,1 и более – ожирение 3 степени (морбидное).

Таблица 2.3 - Распределение пациентов с МК по индексу массы тела

Весовые категории	Все больные		Группа больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Дефицит массы	3	0,9	1	0,6	2	1,3	0,430
Норма	77	22,8	41	22,5	36	23,2	0,879
Пред- и ожирение 1 степени	203	60,3	109	59,9	94	60,6	0,896
Ожирение 2-3 степени	54	16,0	31	17,0	23	14,9	0,583
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

С дефицитом массы тела в когорте было 3 пациента (0,9%, n=337): 0,6% - в основной группе (n=182) и 1,3% (n=155) в группе сравнения). С нормальной

массой тела было 77 пациентов (22,8%, $n=337$): 22,5% ($n=182$) в основной группе и 23,2% ($n=155$) - в контрольной группе. Пациентов с пред- и ожирением 1 степени было больше всего - 203 человека (60,3%, $n=337$): 59,9% ($n=182$) в основной группе и 60,6% ($n=155$) - в контрольной группе. Пациентов с ожирением 2-3 степени было 54 (16,0%, $n=337$): 17,0% ($n=182$) в основной группе и 14,9% ($n=155$) - в контрольной группе. Статистических различий между группами не было выявлено, $p>0,050$ (Таблица 2.3).

Таблица 2.4 - Распределение больных с МК по сопутствующим заболеваниям

Сопутствующие заболевания	Все больные		Группа больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Отсутствуют	46	13,7	27	14,8	19	12,2	0,505
Сердечно- сосудистой системы	201	59,6	106	58,2	95	61,3	0,563
Сочетание заболеваний	55	16,3	31	17,1	24	15,5	0,703
Другие заболевания	35	10,4	18	9,9	17	11,0	0,742
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Группы сравнимы по наличию сопутствующих заболеваний у пациентов. У 46 (13,7%, $n=337$) пациентов не зарегистрировано сопутствующих заболеваний: у 27 (14,8%) из основной группы и 19 (12,2%) - из контрольной группы). Изолированные заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 201 (59,6%, $n=337$) пациентов всей когорты: у 106 (58,2%) пациентов в основной группе и 95 (61,3%) пациентов - в контрольной группе. Сочетание двух или нескольких заболеваний выявлено у 55 (16,3%, $n=337$) пациентов всей когорты: у 31 (17,1%) пациентов в основной группе и 24 (15,5%) пациентов – в контрольной группе). Иные заболевания зарегистрированы у 35 (10,4%, $n=337$) пациентов всей когорты: у 18 (9,9%) пациентов из основной группы и 17 (11,0%) пациентов из

контрольной группы. Статистических различий между группами не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.4).

Группы сравнимы по локализации опухоли. МК туловища зарегистрирована у 168 (49,8%, $n=337$) пациентов: у 86 (47,3%) пациентов основной группы и 82 (52,9%) в контрольной группе. МК конечностей зарегистрирована у 130 (38,6%, $n=337$) пациентов всей когорты: 77 (42,3%) в основной группе и 53 (34,2%) в контрольной группе. Опухоли головы и шеи регистрировались у 30 (8,9%, $n=337$) пациентов: у 15 (8,2%) пациентов в основной группе и у 15 (9,7%) пациентов в контрольной группе. Акральные локализации выявлены в 9 (2,7%, $n=337$) случаях: у 2,2% ($n=182$) пациентов основной группы и у 3,2% ($n=155$) у пациентов контрольной группы. Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Сравнение основной и контрольной групп больных с МК по локализации опухоли

Локализация	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Туловище	168	49,8	86	47,3	82	52,9	0,267
Конечности	130	38,6	77	42,3	53	34,2	0,128
Голова и шея	30	8,9	15	8,2	15	9,7	0,652
Акральные локализации	9	2,7	4	2,2	5	3,2	0,570
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

В общей когорте ($n=337$) выполнялись оперативные вмешательства с удалением первичной опухоли у 312 (92,6%) больных, одновременным удалением первичной опухоли и регионарной лимфаденэктомией (ЛАЭ) при подтвержденном регионарном метастазировании у 25 (7,4%) больных. В основной группе вмешательств с удалением первичной опухоли было 170 (93,4%) случаев, а

в контрольной группе – 142 (91,6%) случая. Удаление первичного очага с регионарной лимфаденэктомией в основной группе было выполнено у 12 (6,6%) пациентов, в контрольной группе у 13 (8,4%) пациентов. Между группами статистических различий не выявлено; $p > 0,050$ (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 - Виды оперативных вмешательств у больных с МК в группах

Вид оперативного вмешательства	Все больные		Группа больных				
			основная		контрольная		p
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
иссечение первичного очага	312	92,6	170	93,4	142	91,6	0,53
иссечение первичного очага с регионарной ЛАЭ	25	7,4	12	6,6	13	8,4	
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Группы сравнимы по стадиям. По всей когорте ($n=337$) пациентов с 0 стадией было 22 (6,5%): 12 (6,6%) пациентов в основной группе и 10 (6,5%) пациентов – в контрольной группе.

Пациентов с I стадией было 67 (19,9%, $n=337$): 36 (19,8%) - в основной группе и 31 (20,0%) - в контрольной группе (с Ia st. – 20 (11,0%) пациентов в основной группе и 17 (11,0%) – в контрольной группе, с Ib st.: 16 (8,8%) пациентов в основной группе и 14 (9,0%) - в контрольной группе).

Пациентов со II st. было 215 (63,8%, $n=337$) по всей когорте: 116 (63,7%) больных в основной группе и 99 (63,8%) - в контрольной группе. Со IIa st.: 21 (11,5%) пациентов в основной группе и 18 (11,6%) - в контрольной группе. Со IIb st.: 37 (20,3%) пациентов в основной группе и 32 (20,6%) - в контрольной группе. Со IIc st.: 58 (31,9%) пациентов в основной группе и 49 (31,6%) в контрольной

группе. Пациентов с III st. в когорте было 33 (9,8% от n=337): 18 (9,9%) пациентов в основной группе и 15 (9,7%) - в контрольной группе): с IIb st.: 7 (3,8%) пациентов в основной группе и 5 (3,2%) - в контрольной группе; с IIc st.: 11 (6,0%) пациентов в основной группе и 10 (6,5%) - в контрольной группе). Пациентов с IIIa st. не было зарегистрировано ввиду отсутствия выполнения БСЛУ. Между группами статистических различий не выявлено; $p > 0,050$ (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 - Распределение больных с МК по стадиям

Ста- дия	Все больные				Группа больных								p
					основная				контрольная				
	абс. число		%		абс. число		%		абс. число		%		
0	22		6,5		12		6,6		10		6,5		0,971
IA	37	67	11,0	19,9	20	36	11,0	19,8	17	31	11,0	20,0	1,0
IB	30		8,9		16		8,8		14		9,0		0,949
IIA	39	215	11,6	63,8	21	116	11,5	63,7	18	99	11,6	63,8	0,977
IIB	69		20,5		37		20,3		32		20,6		0,946
IIC	107		31,8		58		31,9		49		31,6		0,953
IIIB	12	33	3,6	9,8	7	18	3,8	9,9	5	15	3,2	9,7	0,766
IIIC	21		6,2		11		6,0		10		6,5		0,850
Всего	337		100,0		182		100,0		155		100,0		-

Группы сравнимы по гистологической форме опухоли. Зарегистрировано 4 гистологических типа МК: поверхностно-распространенная, по типу злокачественного лентиго, узловая форма и акрально-лентигинозная. Всего зарегистрировано по когорте 76 (22,6%, n=337) случаев поверхностно-распространенной формы МК: 45 (24,7%) пациентов в основной группе и 31 (20,0%) - в контрольной группе. Меланома в виде злокачественного лентиго зарегистрирована в 9 (2,6%) случаях: у 5 (2,8%) пациентов в основной группе и у 4 (2,6%) у пациентов в контрольной группе. Узловая форма меланомы кожи зарегистрирована в подавляющем большинстве случаев – у 250 больных (74,2%,

n=337): 132 (72,5%) больных в основной группе и 118 (76,1%) в контрольной группе. Акрально-лентигинозных было всего 2 случая по всей когорте (0,6%, n=337) – все они были в контрольной группе (1,3%). Статистических различий между группами не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 - Распределение больных с МК по форме опухоли

Форма опухоли	Все больные		Группа больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
поверхностно-распространенная	76	22,6	45	24,7	31	20,0	0,303
злокачественное лентиго	9	2,6	5	2,8	4	2,6	0,982
узловая	250	74,2	132	72,5	118	76,1	0,452
акрально-лентигинозная	2	0,6	-	-	2	1,3	-
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Группы сравнимы по толщине опухоли по Бреслоу. В когорте было зарегистрировано 108 (32,0%, n=337) пациентов с опухолями ≤ 2 мм: у 57 (31,3%) пациентов было в основной группе и у 51 (32,9%) - в контрольной группе. Опухоли толщиной более 2 мм выявлены в 229 (68,0%, n=337) случаях: у 125 (68,7%) пациентов из основной группы и у 104 (67,1%) пациентов из контрольной группы. Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.9).

Группы сравнимы по изъязвлению опухоли. Также оценивались группы по наличию изъязвления опухоли. По всей когорте изъязвление выявлено у 188 (55,8%, n=337) пациентов. В основной группе (n=182) изъязвление опухоли отмечено у 101 (55,5%) пациента и у 87 (56,1%) пациентов из контрольной группы (n=155). У 149 (44,2%, n=337) больных когорты изъязвления в опухоли не

выявлено. Не выявлено изъязвления у 81 (44,5%) пациента из основной группы (n=182) и у 68 (43,9%) пациентов из контрольной группы (n=155). Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.10).

Таблица 2.9 - Распределение больных с МК по толщине опухоли (Бреслоу)

Толщина опухоли по Бреслоу	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
До 2 мм	108	32,0	57	31,3	51	32,9	0,754
Более 2 мм	229	68,0	125	68,7	104	67,1	
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Таблица 2.10 - Сравнение групп больных с МК по наличию изъязвления опухоли

Изъязвление	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Наличие	188	55,8	101	55,5	87	56,1	0,912
Отсутствие	149	44,2	81	44,5	68	43,9	
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Группы сравнимы по уровню лимфоидной инфильтрации (ЛИ) опухоли. У 41 пациента отсутствовала ЛИ: у 21 (11,5%) пациентов основной группы и у 20 (12,9%) пациентов контрольной группы. Слабо выраженная ЛИ выявлена у 151 пациента: у 78 (42,9%) пациентов в основной группе и 73 (47,1%) пациентов в контрольной группе. Выраженная ЛИ выявлена у 145 пациентов: у 83 (45,6%) в основной группе и у 62 (40,0%) пациентов из контрольной группы. Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.11).

Таблица 2.11 - Сравнение групп больных с МК по уровню ЛИ в опухоли

Лимфоидная инфильтрация	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
отсутствует	41	12,2	21	11,5	20	12,9	0,697
слабо выражена	151	44,8	78	42,9	73	47,1	0,441
выражена	145	43,0	83	45,6	62	40,0	0,303
Всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Группы пациентов с первичной МК 0-IIIc st. оценивались по уровню PD-L1 (IC%) на поверхности иммунных клеток в ткани опухоли. Всего на PD-L1 обследовано 143 образца тканей пациентов (42,4%) от всей когорты (от n=337). Пациентов с уровнем PD-L1<5 было 53 (37,1% от n=143), пациентов с уровнем PD-L1≥5 было 90 (62,9% от n=143). В основной группе (n=85) пациентов с уровнем PD-L1<5 было 29 (34,1%), пациентов с уровнем PD-L1≥5 было 56 (65,9%). В контрольной группе (n=58) пациентов с уровнем PD-L1<5 было 24 (41,4%), с уровнем PD-L1 ≥5 пациентов было 34 (58,6%).

Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.12).

Основные сравнительные исследования по уровню PD-L1 (IC%) на поверхности иммунных клеток в ткани опухоли проводились у пациентов с первичной МК 0-IIc st. У пациентов с III st. (14 больных) из-за малого количества сравнения между группами не были статистически достоверными. Всего обследовано 130 (38,6%) образцов тканей пациентов из всей когорты (от n=337). Пациентов с уровнем PD-L1<5 было 51 (39,2% от n=130), пациентов с уровнем PD-L1≥5 было 79 (60,8% от n=130). В основной группе (n=77) пациентов с уровнем PD-L1<5 было 28 (36,4%), пациентов с уровнем PD-L1≥5 было 49 (63,6%). В контрольной группе (n=53) пациентов с уровнем PD-L1<5 было 23

(43,4%), пациентов с уровнем PD-L1 $\geq$ 5 было 30 (56,6%). Между группами статистических различий не выявлено; $p>0,050$ (Таблица 2.13).

Таблица 2.12 - Сравнение групп больных с меланомой кожи 0-IIIc st. по исследованию уровня поверхностного белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток (IC%) в ткани опухоли

Уровень PD-L1 (IC%)	Все больные		Группы больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
< 5	53	37,1	29	34,1	24	41,4	0,385
≥ 5	90	62,9	56	65,9	34	58,6	
Всего	143	100,0	85	100,0	58	100,0	-

Таблица 2.13 - Сравнение групп больных с меланомой кожи 0-IIc st. по исследованию уровня поверхностного белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток (IC%) в ткани опухоли

Уровень PD-L1 (IC%)	Все больные		Группы больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
< 5	51	39,2	28	36,4	23	43,4	0,467
≥ 5	79	60,8	49	63,6	30	56,6	
Всего	130	100,0	77	100,0	53	100,0	-

Исследовано наличие мутации *BRAF* в удаленных первичных опухолях пациентов с первичной меланомой кожи (МК). Исследования выполнены в препаратах 242 пациентов из всей когорты (71,8%). В сравнительных исследованиях групп использованы данные мутаций *BRAF* в ткани опухоли у 221 пациента (65,6%) с МК 0-IIc st. Положительная мутация *BRAF* выявлена у 123 пациентов (55,7%, $n=221$), отрицательная мутация *BRAF* была у 98 пациентов (44,3%, $n=221$). В основной группе ($n=120$) пациентов с положительной мутацией

BRAF был 61 пациент (50,8%), с отрицательной мутацией *BRAF* было 59 пациентов (49,2%). В контрольной группе (n=101) пациентов с положительной мутацией *BRAF* было 62 пациента (61,4%), с отрицательной мутацией *BRAF* было 39 пациентов (38,6%). Между группами статистических различий не выявлено; $p > 0,050$ (Таблица 2.14).

Таблица 2.14 - Сравнение групп больных с меланомой кожи 0-IIc st. на наличие мутации *BRAF p.V600E/K* в ткани опухоли

Мутация <i>BRAF</i> <i>p.V600E/K</i>	Все больные		Группа больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
наличие	123	55,7	61	50,8	62	61,4	0,135
отсутствие	98	44,3	59	49,2	39	38,6	
Всего	221	100,0	120	100,0	101	100,0	-

Исследовалось опухолевое микроокружение в виде тумор-ассоциированных макрофагов (ТАМ-клеток); Таблица 2.15.

Таблица 2.15 - Сравнение групп больных с МК 0-IIa st. по исследованию ТАМ-клеток в тканях первичных и метастатических опухолей на CD68 и CD163

Исследуемый маркер	Все больные		Группа больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
CD68 (первичная опухоль)	111	100,0	64	57,7	47	42,3	> 0,050
CD68 (в метастазе)	23	100,0	9	39,1	14	60,9	
CD163 (первичная опухоль)	111	100,0	64	57,7	47	42,3	
CD163 (в метастазе)	23	100,0	9	39,1	14	60,9	
всего	134	100,0	64	47,8	47	52,2	

Всего на содержание макрофагов (CD68 и CD163) было проанализировано 134 образца пациентов с 0-IIa st. (111 первичных и 23 метастатических). Из 111 первичных образцов тканей с МК 0-IIa st.: 64 (57,7%) образца были из основной группы и 47 (42,3%) - из контрольной группы. С локорегионарными метастазами было 23 образца: 9 (39,1%) образцов из основной группы и 14 (60,9%) из контрольной группы.

Исследуемые группы были статистически сравнимы по количеству изучения макрофагов CD68 и CD163 ($p > 0,050$).

Производилось сравнение групп по факту применения адъювантного лечения (Таблица 2.16).

Таблица 2.16 - Сравнение групп по факту применения видов адъювантного лечения

Вид адъювантного лечения	Все больные		Основная группа		Контрольная группа		P
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
наблюдение	132	39,1	71	39,0	61	39,4	0,940
иммунотерапия	184	54,6	101	55,6	83	53,6	0,713
химиотерапия	13	3,9	6	3,3	7	4,5	0,568
иммунотерапия + химиотерапия	4	1,2	1	0,5	3	1,9	0,228
таргетное лечение	2	0,6	2	1,1	-	-	-
иммунотерапия + лучевая терапия	2	0,6	1	0,5	1	0,6	-
всего	337	100,0	182	100,0	155	100,0	-

Под динамическим наблюдением в когорте находилось 132 (39,1%) пациента: в основной группе после оперативного вмешательства находился 71 (39,0%) пациент, в контрольной группе – 61 (39,4%) пациент. Иммунохимиотерапию (интерферон- $\alpha 2b$ 3-5 млн ЕД х 3 раза в неделю до 12 месяцев) получало всего 184

(54,6%) пациента: 101 (55,6%) пациент из основной группы и 83 (53,6%) пациента из контрольной группы. Химиотерапию (с применением дакарбазина) получали 13 (3,9%) больных: в основной группе было 6 (3,3%) пациентов, а в контрольной группе – 7 (4,5%) пациентов. Химио-иммунотерапия применялась у 4 (1,2%) больных (в основной группе 1 (0,5%) пациент, в контрольной группе – 3 (1,9%) пациента). Таргетное лечение (*BRAF+MEK* – ингибиторы) в основной группе получали 2 (1,1%) пациента, в контрольной группе - 0 пациентов. Иммунотерапию с послеоперационной лучевой терапией (на зону после ЛАЭ) всего получили 2 (0,6%) пациента: 1 (0,5%) пациент в основной группе и 1 (0,6%) пациент в контрольной группе. По факту и виду адъювантной терапии пациентам группы были статистически сравнимы; $p>0,050$.

Исследуемые явления

Общая выживаемость (ОВ) – определялась как время от диагностики меланомы до смерти больного по любой причине или до даты последнего зарегистрированного контакта с пациентом.

Скорректированная общая выживаемость (СОВ) определялась как время от момента постановки диагноза меланомы до смерти пациента от заболевания с исключением случаев смерти, которые не вызваны опухолью или противоопухолевым лечением (у умерших нет признаков опухоли).

Медиана выживаемости – это время, к которому умерло 50% больных.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) – это время от радикального лечения до рецидива или прогрессирования.

Скорректированная общая летальность (СОЛ) - доля случаев определенного заболевания, закончившихся летальным исходом за определенный период времени от этого заболевания.

Была проведена оценка эффективности использования чек-листа пробоподготовки на исследуемой когорте пациентов.

В исследовании из 337 пациентов чек-лист пробоподготовки (Рисунок 2.3) применялся у 209 пациентов (127 – в основной группе и 82 – в контрольной группе), у 128 пациентов осуществлялось произвольное описание материала (55 пациентов в основной группе и 73 пациента в контрольной группе), Рисунок 2.4. Пациентам основной и контрольной групп также проведены исследования уровня ЛИ, PD-L1, наличия *BRAF*-мутации, типа МК, локализации первичной опухоли на теле человека.



Рисунок 2.4 – Применение чек-листа пробоподготовки операционного материала первичной и метастатической меланомы кожи в группах сравнения

В одних ПА-ответах (n=209) были результаты гистологических заключений больных, составленных с использованием чек–листа пробоподготовки: описание первичной опухоли (n=209) и материала после лимфодиссекции (n=12). В других ПА-ответах (n=128) были результаты гистологических заключений больных, составленных в произвольной форме без использования чек-листа: описание первичной опухоли (n=128) и материала после лимфаденэктомии (n=21). Основным анализом служил процент выполнения описания значимых для формирования диагноза пунктов описания удаленного препарата (Рисунок 3).

Проводилось изучение СОВ пациентов с первичной МК в зависимости от сценария течения опухолевого процесса (позитивного и негативного), Рисунок 2.5.

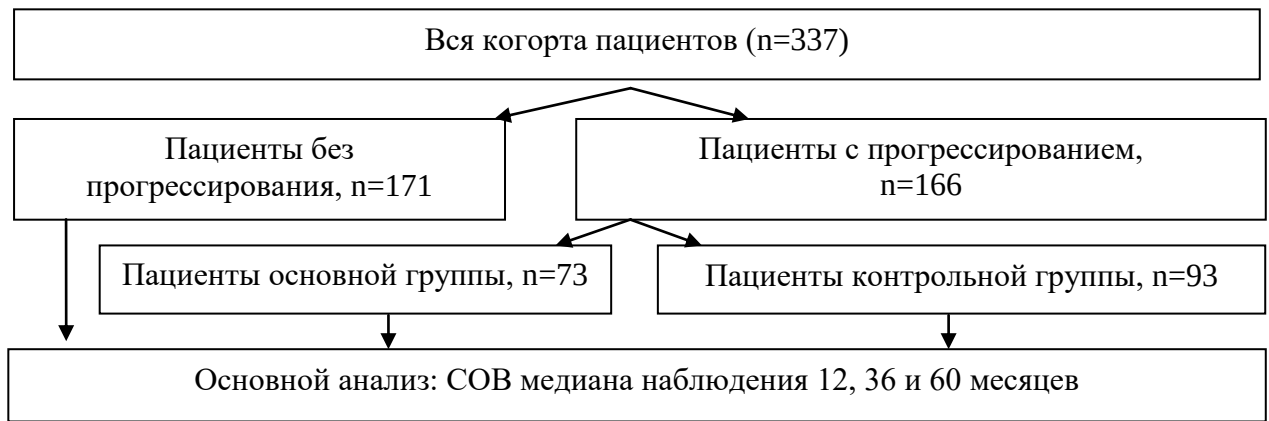


Рисунок 2.5 – Изучение COB пациентов с первичной МК в зависимости от сценария течения опухолевого процесса

Исследовалась ВБП, COB у пациентов всей когорты в сравнении по группам в зависимости от стадии заболевания в периоды 12, 36 и 60 месяцев (Рисунок 2.6).

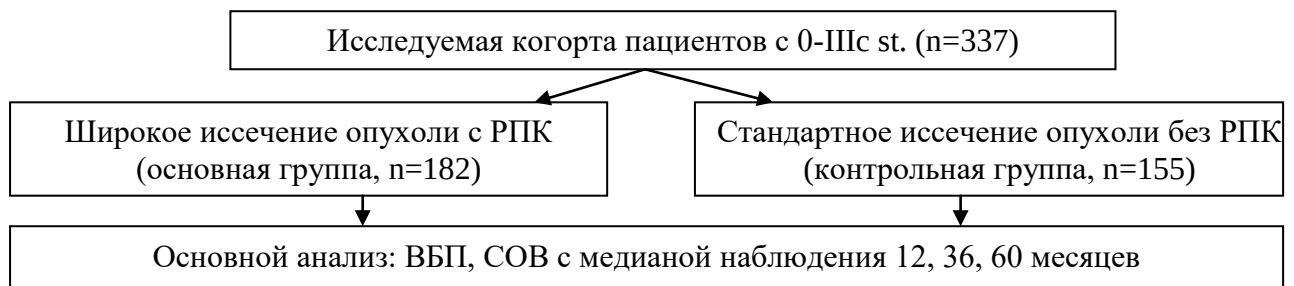


Рисунок 2.6 – Исследование выживаемости пациентов в основной и контрольной группах в зависимости от стадии опухолевого процесса

Кроме исследования выживаемости пациентов в группах произведен анализ выживаемости в зависимости от типа широкого разреза (округлого или эллипсовидного) с РПК при удалении опухоли. Для этого исследования из 337 пациентов когорты были исключены 8 пациентов из контрольной группы с иным типом иссечения, кроме эллипсовидного (5 пациентов с ампутациями пальцев и 3 пациента с МК ушной раковины, которым произведено 2 резекции и 1 ампутация ушной раковины). Таким образом, в исследовании использовались данные 329 больных (Рисунок 2.7).

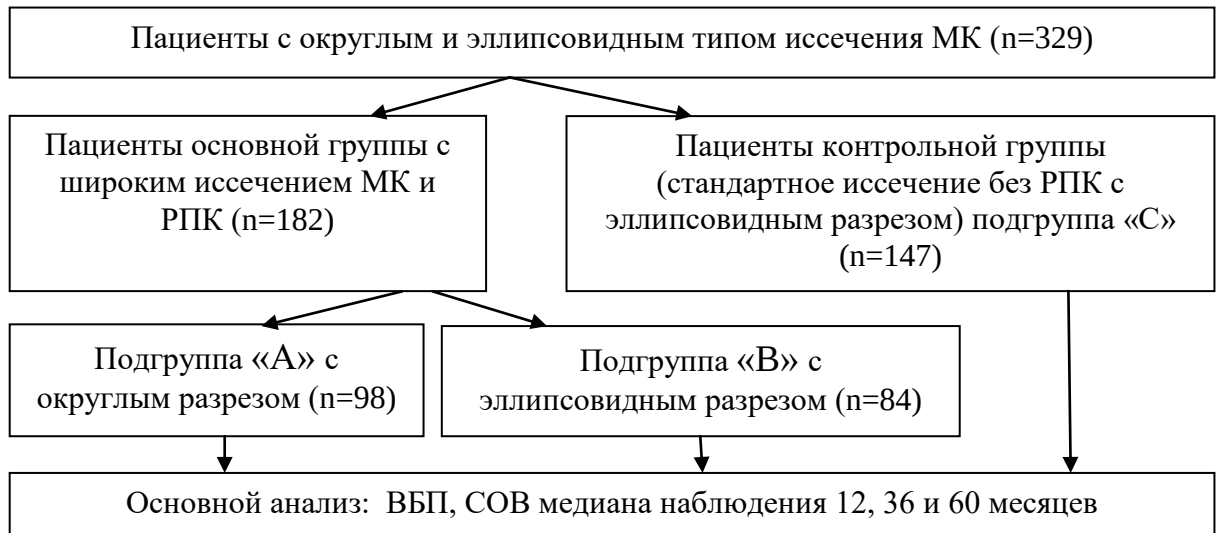


Рисунок 2.7 - Влияние типа разреза с РПК на ВБП и СОВ у пациентов с первичной МК

Исследовалось влияние типа широкого разреза с РПК при удалении первичной МК на туловище и конечностях у пациентов на ВБП и СОВ с оценкой мишеней прогрессирования (локальное или отдаленное метастазирование) для выбора наиболее оптимальной хирургической тактики. Из исследования были исключены 39 пациентов малых групп с иными локализациями: 19 пациентов из основной группы и 20 из контрольной группы. Из них с локализацией на голове и шее было 30 пациентов (15 пациентов основной группы и 15 пациентов из контрольной группы) и 9 пациентов с акральными локализациями (4 пациента из основной группы и 5 пациентов из контрольной группы).

Таким образом, использовались данные 298 пациентов (168-ми на туловище и 130-ти на конечностях. При локализации первичной опухоли на туловище (n=168) в основной группе с широким иссечением и РПК было 86 пациентов. Из них 45 (52,3%) пациентов с округлым иссечением опухоли и 41 (47,7%) - с эллипсовидным иссечением. В контрольной группе со стандартным иссечением без РПК было 82 пациента.

При локализации первичной опухоли на конечностях (n=130) в основной группе было 77 пациентов. Из них 38 (49,4%) пациентов с широким округлым

иссечением опухоли и 39 (50,6%) с широким эллипсовидным иссечением. В контрольной группе было 53 пациента.

Основным анализом было изучение ВБП, СОВ и мишеней прогрессирования у пациентов за 5-летний период наблюдения в сравнении между группами в зависимости от локализации первичной опухоли (туловище или конечности), типа ее иссечения (округлое или эллипсовидное) и вариантов закрытия дефекта (с РПК или без него); Рисунок 2.8.

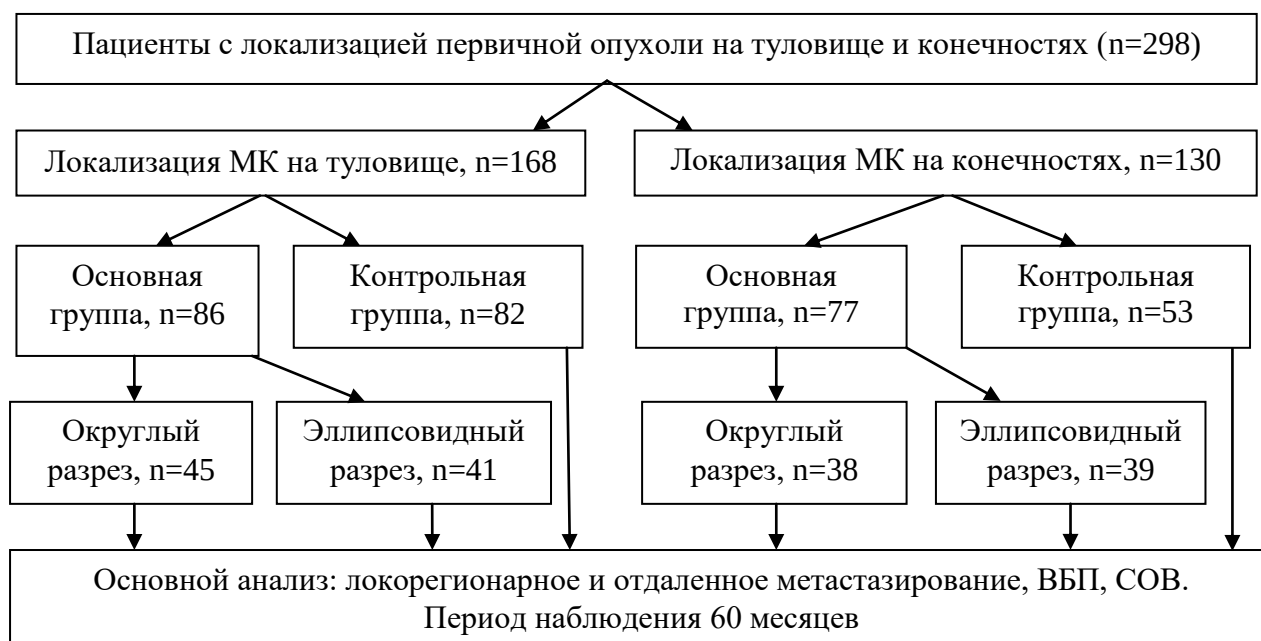


Рисунок 2.8 - Изучение мишеней прогрессирования у пациентов с первичной МК туловища в основной и контрольной группах с разным типом иссечения опухоли за 60 месяцев наблюдения

Проводилось исследование эффективности применения и особенностей послеоперационного ведения пациентов после подмышечной лимфаденэктомии (ЛАЭ) при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов. Использованы данные пациентов из исследуемой когорты. Анализ проведен у 74 больных, которым выполнялась подмышечная ЛАЭ. С III стадией болезни оперировано 11 (14,9% от n=74) пациентов из исследуемой когорты при первичном обращении, а 63 (85,1% от n=74) пациента оперированы в последующем при метастазировании в подмышечные лимфузлы при 2-м или 3-м

поступлении. Все пациенты, подвергшиеся подмышечной ЛАЭ были разделены на 2 группы: основную (35 пациентов) и контрольную (39 пациентов). У пациентов в основной группе после постановки дренирующей системы Редона и полного ушивания раны, наочно устанавливался эластичный гидровалик с водой. К контрольной группе были отнесены больные, у которых после выполнения подмышечной ЛАЭ и дренирования по Редону не использовалась дополнительно «давящий» гидровалик (Рисунок 2.9). Основными конечными точками исследования были: количество дней значимой экссудации по дренажу и количество послеоперационных койко-дней.

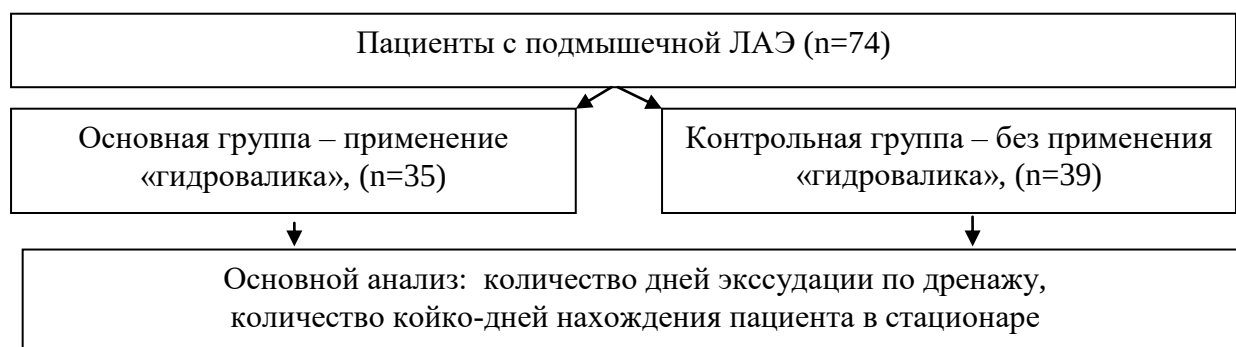


Рисунок 2.9 – Изучение использования гидровалика у пациентов после подмышечной ЛАЭ

Группы сравнимы по полу, возрасту, стадии заболевания, ИМТ с $p > 0,05$ (Таблицы 2.17- 2.19). Всего в основной группе было 21 (59,9%) мужчин и 14 (40,1%) женщин, а в контрольной группе - 24 (61,6%) мужчины и 15 (38,4%) женщин.

Таблица 2.17 - Сравнение групп пациентов с подмышечной ЛАЭ по полу

Пол	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
мужчины	45	60,8	21	59,9	24	61,6	1,0
женщины	29	39,2	14	40,1	15	38,4	
Всего	74	100,0	35	100,0	39	100,0	-

По возрасту: в основной группе пациентов в возрасте до 35 лет было 3 (8,6%), в контрольной группе также – 3 (7,7%), от 36-55 лет в основной группе 10 (28,6%) пациентов, в контрольной группе – 11 (28,2%) пациентов. В возрасте 56-75 лет в основной группе было 18 (51,4%) пациентов, в контрольной группе – 20 (51,3%). Пациентов старше 75 лет в основной группе было 4 (11,4%), в контрольной группе – 5 (12,8%), Таблица 2.18.

Таблица 2.18 – Сравнение групп пациентов с подмышечной ЛАЭ по возрасту

Возрастные группы (лет)	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
18-35	6	8,1	3	8,6	3	7,7	1,0
36-55	21	28,4	10	28,6	11	28,2	
56-75	38	51,3	18	51,4	20	51,3	
>75	9	12,2	4	11,4	5	12,8	
Всего	74	100,0	35	100,0	39	100,0	-

При сравнении пациентов по индексу массы тела (ИМТ): в основной и контрольной группах пациентов с дефицитом массы тела не зарегистрировано, пациентов с нормальным весом в основной группе было 11 (31,4%), в контрольной группе – 9 (23,0%) пациентов, с пред- и ожирением 1 степени в основной – 20 (57,2%) пациентов, в контрольной группе – 26 (66,7%) пациентов, с ожирением 2-3 степени в основной группе было 4 (11,4%) пациента, в контрольной группе также 4 (10,3%) пациента, Таблица 2.19.

Проводилось исследование эффективности особенностей ушивания раны у пациентов после паховой/пахово-бедренной лимфаденэктомии при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов. Анализ проведен у 40 больных, которым выполнялась паховая/пахово-бедренная ЛАЭ. С III стадией болезни оперировано 8 (20,0% от n=40) пациентов из всей исследуемой когорты при первичном обращении, а 32 (80,0% от n=40) пациента оперированы в

последующем при метастазировании в паховые/пахово-бедренные лимфузлы при 2-м или 3-м поступлении. Основным анализом было количество дней активной экссудации по дренажу, количество койко-дней нахождения пациента в стационаре. Также отслеживались ранние и поздние послеоперационные осложнения. Разработан дизайн исследования (Рисунок 2.10).

Таблица 2.19 - Распределение пациентов с подмышечной ЛАЭ по ИМТ

Весовые характеристики больных	Все больные		Группы больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
дефицит массы	-	-	-	-	-	-	-
нормальный вес	20	27,0	11	31,4	9	23,0	0,422
пред- и ожирение 1 степени	46	62,2	20	57,2	26	66,7	0,395
ожирение 2-3 степени	8	10,8	4	11,4	4	10,3	0,879
Всего	74	100	35	100,0	39	100,0	-

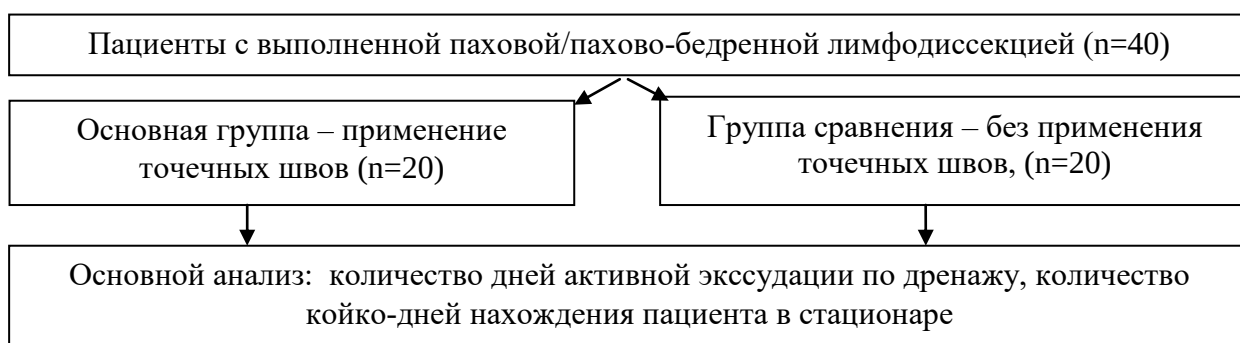


Рисунок 2.10 – Изучение использования точечных швов у пациентов после выполнения паховой/пахово-бедренной лимфодиссекции

В обеих группах выполнялась стандартная паховая/пахово-бедренная ЛАЭ. В основной группе (n=20) пациентов рана ушивалась с применением «точечных» швов с вакуумным дренированием раны по Редону. В контрольной группе (n=20) производилось стандартное ушивание раны с вакуумным дренированием раны по Редону.

Группы сравнимы по полу, возрасту и ИМТ ($p>0,05$). В основной группе было 8 (40,0%) мужчин и 12 (60,0%) женщин. В группе сравнения было 7 (35,0%) мужчин и 13 (65,0%) женщин (Таблица 2.20).

Таблица 2.20 - Сравнение групп пациентов с паховой/пахово-бедренной ЛАЭ по полу

Пол	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
мужчины	15	37,5	8	40,0	7	35,0	1,0
женщины	25	62,5	12	60,0	13	65,0	
Всего	40	100,0	20	100,0	20	100,0	-

Группы сравнимы по возрасту. В возрастной категории 18-35 лет в основной группе было 4 (20,0%) пациента, в контрольной группе – 2 (10,0%) пациента. В категории 36-55 лет в основной группе было 6 (30,0%) пациентов, в контрольной – 6 (30,0%) пациентов. В категории 56-75 лет в основной группе было 8 (40,0%) пациентов, в контрольной – 10 (50,0%) пациентов. В категории старше 75 лет в основной группе было 2 (10,0%) пациента, в контрольной – 2 (10,0%) пациента (Таблица 2.21).

Таблица 2.21 - Сравнение групп пациентов с паховой/пахово-бедренной ЛАЭ по возрасту

Возрастные группы (лет)	Все больные		Группа больных				р
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
18-35	6	15,0	4	20,0	2	10,0	0,661
36-55	12	30,0	6	30,0	6	30,0	1,0
56-75	18	45,0	8	40,0	10	50,0	0,751
>75	4	10,0	2	10,0	2	10,0	1,0
Всего	40	100,0	20	100,0	20	100,0	-

Группы сравнимы по ИМТ. С дефицитом массы тела не было пациентов в сравниваемых группах. С нормальным ИМТ в основной группе было 8 (40,0%) пациентов, в контрольной группе – 6 (30,0%) пациентов. С пред- и ожирением 1 степени в основной группе было 6 (30,0%) пациентов, в контрольной – 6 (30,0%) пациентов. С ожирением 2-3 степени в основной группе было 6 (30,0%) пациентов, в контрольной – 8 (40,0%) пациентов (Таблица 2.22).

Таблица 2.22 - Сравнение групп пациентов с паховой/пахово-бедренной ЛАЭ по ИМТ

Весовые категории	Все больные		Группа больных				p
			основная		контрольная		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
дефицит массы	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
нормальный вес	14	35,0	8	40,0	6	30,0	0,741
пред- и ожирение 1 степени	12	30,0	6	30,0	6	30,0	1,0
ожирение 2-3 степени	14	35,0	6	30,0	8	40,0	0,741
Всего	40	100,0	20	100,0	20	100,0	-

Исследовалась ВБП и СОВ пациентов в основной и контрольной группах в зависимости от формы опухоли (Рисунок 2.11).

Выполнено исследование ВБП и СОВ между основной и контрольной группами в зависимости от уровня ЛИ опухоли (Рисунок 2.12).

Производились исследования ВБП и СОВ за 12, 36 и 60 месяцев у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от уровня PD-L1 с 0-IIa st. (Рисунок 2.13) и IIb-IIc st. (Рисунок 2.14).

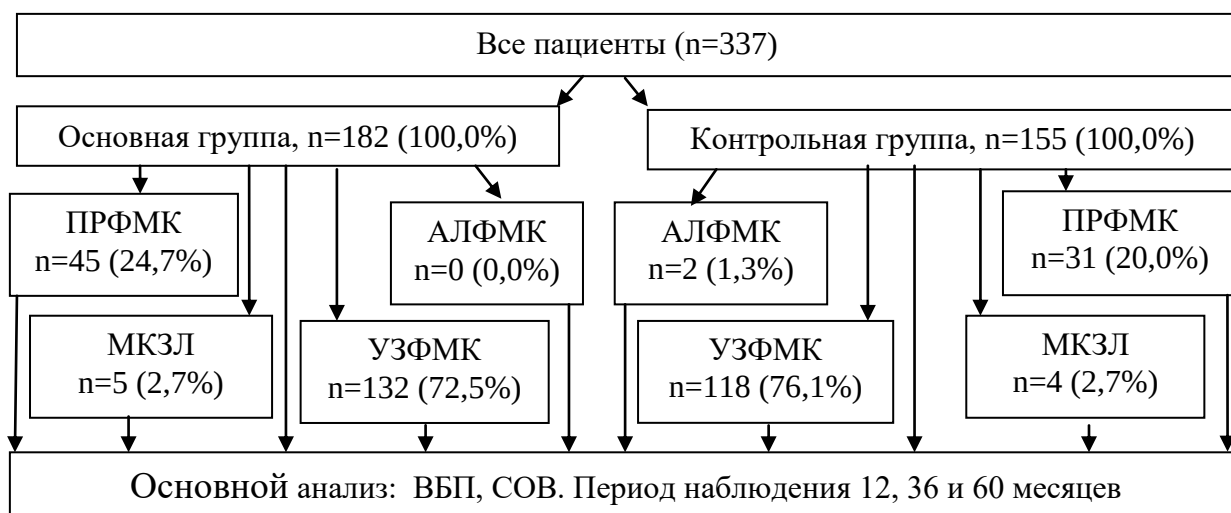


Рисунок 2.11 - Влияние типа опухоли на ВБП и СОВ у пациентов с первичной МК основной группы и группы сравнения (дизайн исследования)

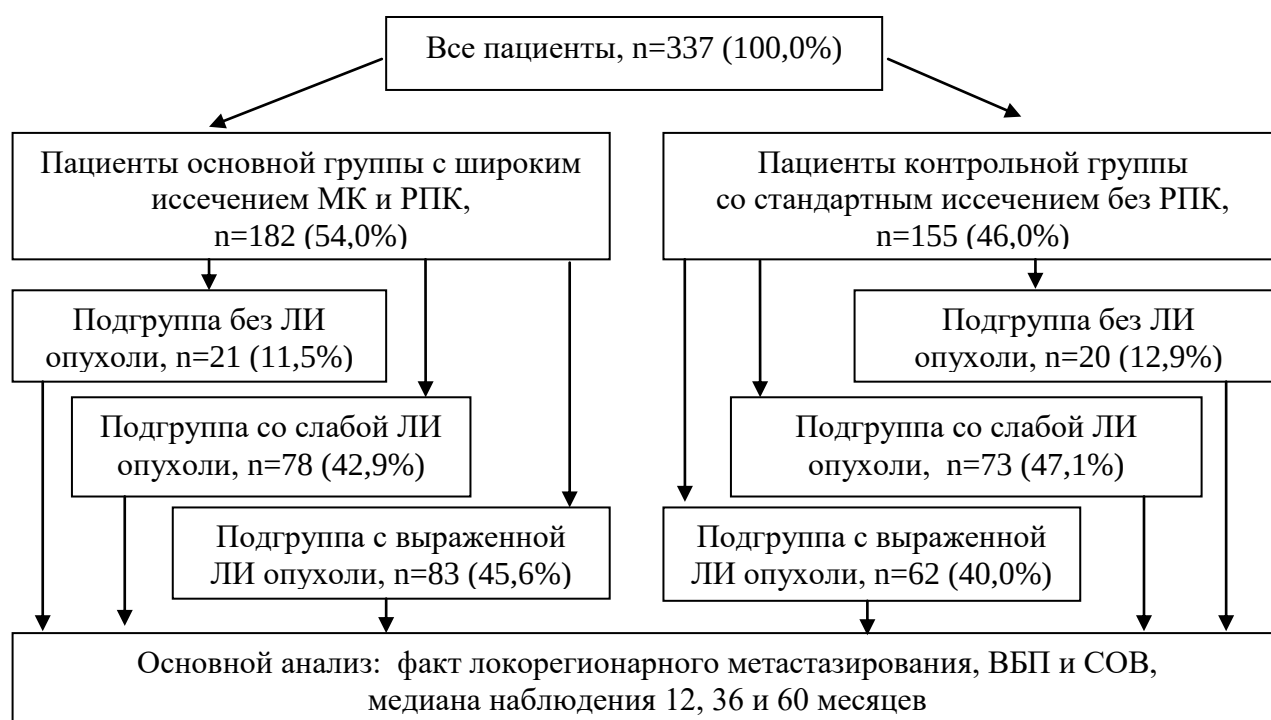


Рисунок 2.12 – Исследование влияния уровня ЛИ опухоли на ВБП и СОВ у пациентов основной и контрольной групп

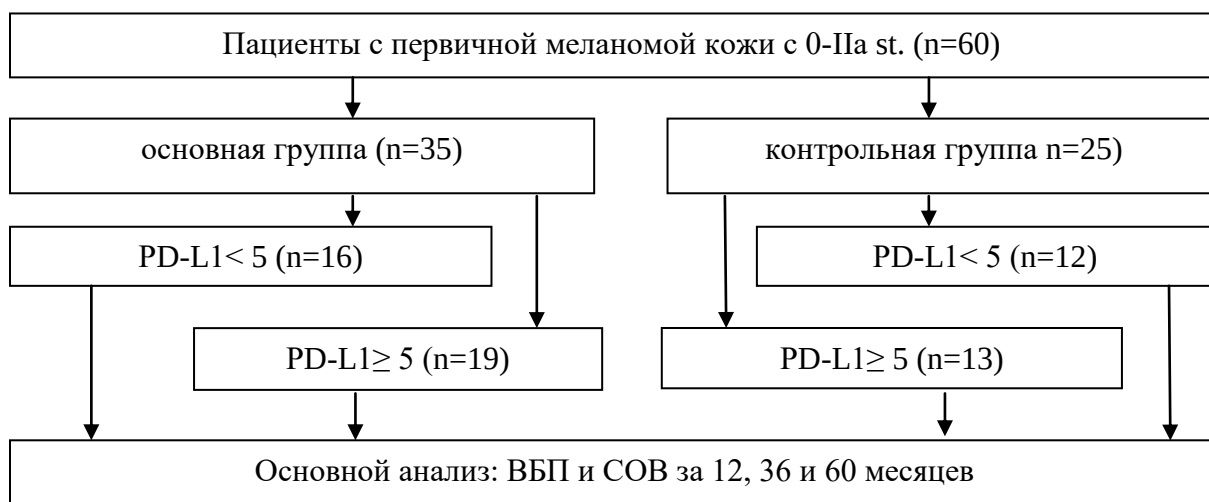


Рисунок 2.13 - Сравнение ВБП и СОВ пациентов основной и контрольной групп с первичной МК с 0-IIa st. в зависимости от уровня PD-L1

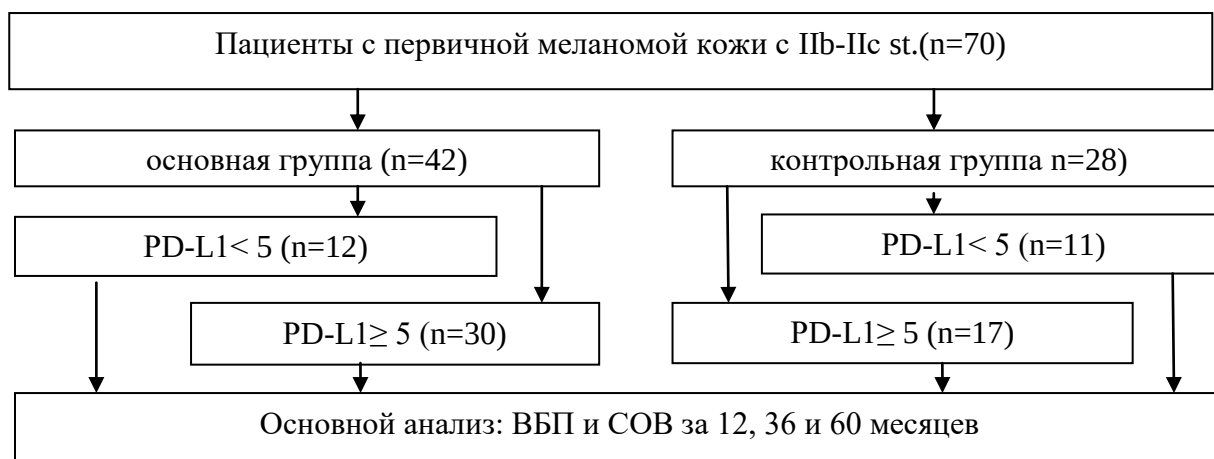


Рисунок 2.14- Сравнение ВБП и СОВ пациентов основной и контрольной групп с первичной МК с IIb-IIc st. в зависимости от уровня PD-L1

Уровень Ki-67 определялся у 48 (14,2%) пациентов когорты.

Производились исследования ВБП и СОВ за 12, 36 и 60 месяцев у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от наличия мутации *BRAF* с 0-IIa st. (Рисунок 2.15), с IIb-IIc st. (Рисунок 2.16).

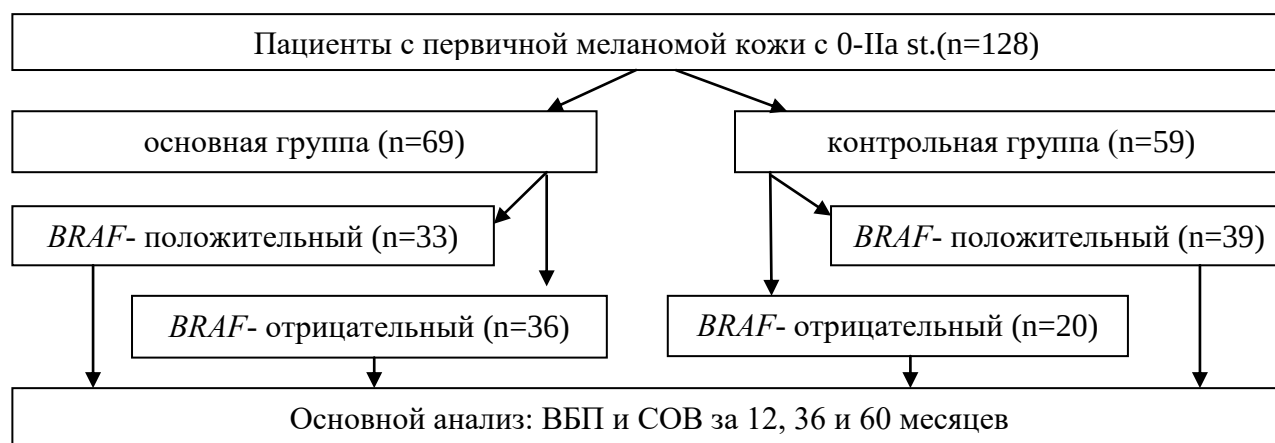


Рисунок 2.15 - Сравнение ВБП и СОВ пациентов основной и контрольной группы с первичной меланомой кожи с 0-IIa st. в зависимости от наличия мутации *BRAF* в опухоли

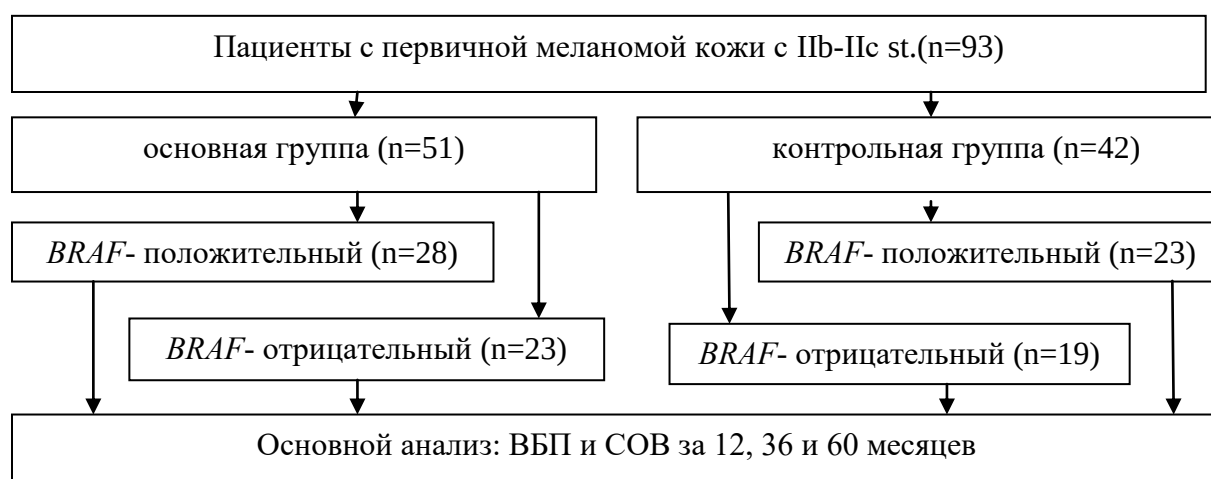


Рисунок 2.16 - Сравнение ВБП и СОВ пациентов основной и контрольной группы с первичной МК с IIb-IIc st. в зависимости от наличия мутации *BRAF*

Проводилось исследование изменений в уровне и распределении ТАМ (макрофагальных факторов CD68 и CD163) в первичных и метастатических опухолях пациентов по группам сравнения для определения их возможной маркерной функции в прогнозе выживаемости больных (Рисунок 2.17).

Все пациенты ретроспективно оценивались по критериям прогностических факторов по разработанной методике прогнозирования агрессивности опухоли с применением оригинальной формулы для возможного выделения категории

больных неблагоприятного прогноза с целью индивидуализации дальнейшего лечения.



Рисунок 2.17 – Исследование динамики изменений в ТАМ у пациентов с первичной и метастатической МК в основной и контрольной группах

2.2. Методы исследований

2.2.1. Клинические методы исследования

У всех пациентов проводился анализ жалоб и анамнеза заболевания. Метод клинического исследования заключался в сборе анамнеза заболевания (длительность существования пигментного образования, начало его изменения, наличие субъективных ощущений в области образования), анамнеза жизни, изучения пациентов физикальными методами исследования. По результатам анализа жалоб, анамнеза и данных физикального обследования пациента принималось решение о целесообразности дальнейшей диагностики опухоли с целью морфологической верификации диагноза и составления дальнейшего плана обследования и лечения. Измерялось артериальное давление, пульс, регистрировались клинические проявления нарушения водно-электролитного

обмена: сухость кожи, слизистых оболочек, подмышек. Обязательное исследование включало дерматоскопию пигментного поражения.

Пациентам основной группы (n=182) производилась трепан-биопсия опухоли с полным набором исследования гистологической панели. Пациенты контрольной группы набирались в исследование по результату ПГИ, у которых отступ от края опухоли соответствовал клиническим рекомендациям.

Наблюдение за пациентами проводилось до операции и в послеоперационном периоде, а в раннем послеоперационном периоде совместная лечебная работа проводилась лечащим хирургом и реаниматологом. Повторное обследование пациентов проводилось каждые 3 месяца в объеме уточнения жалоб и послеоперационного анамнеза, УЗИ послеоперационного рубца, всех групп лимфатических узлов, малого таза, печени и забрюшинных структур, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или ПЭТ-КТ по показаниям – «заинтересованных зон».

2.2.2. Клинико - лабораторные методы исследования

Исследовались общеклинические, биохимические общетерапевтические анализы крови. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) для оценки прогноза меланомы (метод использован только у прогрессировавших больных в 36,5% случаев). У всех пациентов определялся общий анализ мочи, креатинина, мочевины, билирубина, сахара в крови, AlaT, AsaT, MOR, группы крови, резус-фактора, ЭКГ с применением электрокардиографа Mortara Eli 250С, ЭХО-КС, электрокоагулограмма, РГ-легких, спирометрия, определялись антитела ВИЧ, маркеры гепатитов «В» и «С». Проводился анализ мутации *BRAF* (у 221 пациента), уровень PD-L1 (у 143 пациентов) в опухоли, внутри- и околоопухолевое окружение в виде маркеров CD68, CD163 (у 134 пациентов), индекс пролиферативной активности Ki-67 у всех пациентов.

2.2.3. Дерматоскопия

Дерматоскопия - это неинвазивный метод диагностики *in vivo*, позволяющий визуализировать пигментацию и структуру эпидермиса, границы дермы и эпидермиса, сосочковый слой дермы. Данный метод исследования использован у всех пациентов исследуемых групп. Использован Дерматоскоп KaWe S07. Методика заключалась в следующем: на исследуемый пласт наносилась иммерсионная жидкость, что позволяло устранить отражение света от поверхности кожи и сделать роговой слой прозрачным, что позволило оценить характер пигментации и структуры кожи, лежащей под поверхностью [12, 13, 14, 17]. Это позволяет проводить дифференциальную диагностику меланоцитарной и немеланоцитарной пигментации кожи, злокачественных и доброкачественных новообразований, а также злокачественных и доброкачественных пигментированных опухолей кожи на основе характерных визуальных признаков, которые были выявлены во время обследования и соответствовали определенной морфологической структуре в соответствии с 3-х и 5-ти бальным алгоритмом шкалы Джора всем без исключения поступающим пациентам. Исследования производились дерматоскопом KaWe-S07. К специфическим признакам поверхностно распространяющейся МК относилась атипичная пигментная сеть, точки и глобулы неправильной формы, регресс, полихромия и полосы, асимметрично распределенные. Дополнительные критерии (бело-голубые структуры и полиморфные сосуды) часто встречались при инвазивной меланоме. Беспигментная меланома представляет сложность в диагностике, для которой характерным может являться полиморфный сосудистый паттерн или исключение типичных меланоцитарных и немеланоцитарных дерматоскопических признаков. Для злокачественного лентиго характерно наличие ромбовидных структур, точечных кровеносных сосудов, псевдосети, серых кругов и незавершенных фолликулов. Специфическими дерматоскопическими признаками акральной меланомы являлись диффузная нерегулярная пигментация и параллельный гребешковый паттерн.

2.2.4. Ультразвуковой метод

Перед операцией у всех пациентов проводились исследования для выявления метастатического поражения организма. Определялись локализация, размеры и толщина опухоли, объем, распространение опухолевого процесса. Исследовались лимфатические узлы всех периферических групп, независимо от расположения первичного очага, узлы парапанкреатической ткани, чревного ствола, корня брыжейки тонкой и толстой кишки, паракавальных и парааортальных клеточных пространств, малого таза, подвздошных сосудов, печени и надпочечников. При сканировании пораженных лимфоузлов определялась их локализация, количество, размер, структура, степень дифференцировки узла на слои, характер кровоснабжения. В работе использовались аппараты: ультразвуковой аппарат: «Medison УЗ сканер SonoAce-8800, Toshiba Aplio 500, Toshiba Viamo, Philips HD11».

2.2.5. Лучевые методы

Лучевые методы позволяют оценить критерии распространенности патологического процесса.

Рентгенография — это исследование внутренней структуры объектов, которые проецируются с помощью рентгеновских лучей на специальную пленку или бумагу. Всем пациентам выполнялась рентгенография легких в 2-х проекциях. В работе использовался стационарный цифровой рентгенографический аппарат Brivo DR-F.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) — метод исследования, при котором компьютер воссоздает модель исследуемого объекта после его послойного сканирования узким рентгеновским пучком. Метод использовался для оценки распространенности опухолевого процесса как в дооперационном периоде у прогрессирующих пациентов (в 166 случаях) — так и в послеоперационном периоде по показаниям при наблюдении за пациентами, у которых была

выполнена операция по поводу метастатического процесса для контроля за заболеванием. В работе использовался КТ - томограф: 64- и 16-срезовые томографы Siemens.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — способ получения томографических медицинских изображений для исследования внутренних органов и тканей с использованием явления ядерного магнитного резонанса. Этот метод использовался для оценки распространенности опухолевого процесса в до- и в послеоперационном периодах по показаниям. МРТ головного мозга применялся у пациентов, у которых было диагностировано прогрессирование заболевания перед предстоящей лимфодиссекцией или удалением рецидива у 166 пациентов. Использовался высокопольный магнитно-резонансный томограф Signa HD фирмы General Electric с напряженностью магнитного поля 1,5Т.

ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) с меченой глюкозой представляет собой разновидность медицинской визуализации. ПЭТ высоко чувствителен к метастазам, и способен выявить в более 85% случаев даже мельчайшие метастазы в отдаленных от опухоли (меланомы) участках организма. ПЭТ выявляет глубоко расположенные метастазы в мягких тканях, лимфатических узлах и определяет висцеральные метастазы. В редких случаях, при диагностике пациента с метастатической меланомой, в ходе обследования ПЭТ могут остаться незамеченными очаги менее 1 см в легких, печени и мозге. Из исследованной когорты ПЭТ-КТ применялся в послеоперационном периоде у прогрессирующих пациентов для контроля за заболеванием у 23 пациентов. У 2-х пациентов было выявлено подозрение на метастатическое поражение головного мозга, поэтому пациентам было выполнено МРТ головного мозга. У 5 пациентов были заподозрены метастазы во внутренние органы брюшной полости и было выполнено КТ органов брюшной полости и малого таза, которые и подтвердили распространенность процесса.

2.2.6. Морфологический и иммуногистохимический метод

Морфологически исследовали опухоль кожи, мягких тканей, клетчатку с удаленными лимфоузлами оперированных пациентов. Всем пациентам основной группы (182 пациента) исследовали трепан-биоптаты, а затем, и удаленный препарат. Пациентам контрольной группы (155 пациентов) исследовался удаленный материал после операции. Изучаемые гистологические препараты фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина и парафинированы по стандартной методике Romeys B. (1956). Срезы толщиной 23-30 мкм получали из парафиновых блоков на салазках MC-2 и окрашивали гематоксилин-эозином по Heidelberg, а также по методу Ван Гизона. Гистологический анализ проводился строго по разработанной гистологической карте, которая отражала толщину опухоли по Бреслоу, Кларку, глубину инвазии, поверхностное изъязвление, митотический индекс, лимфоидную инфильтрацию, наличие преходящих и сателлитных метастазов, оценку резекции глубоких и периферических краев на наличие метастазы. При гистологическом исследовании лимфоузлов (у 33 пациентов) подсчитывалось их общее число; количество, размер и наличие прорастания капсулы пораженных узлов. Гистологическое подтверждение было обязательно в случае определения стадии меланомы. Оценка состояния лимфатических узлов для установления стадии проводилась с помощью клинического осмотра и инструментальных исследований.

Оценивалась экспрессия PD-L1 (у 143 пациентов) по методике PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual [194]. Фиксация препаратов происходила в 10% нейтральном формалине в течение 6-72 часов. Толщина парафиновых срезов была 4 мкм, Архивные или свежие образцы ткани были взяты из первичного очага или метастаза. Для интерпретации должен был быть достаточный объем материала: не менее 50 жизнеспособных опухолевых клеток и окружающая их строма. Наличие стромы, ассоциированной с опухолью было необходимым для подсчета IC. Прежде выполнялся анализ на PD-L1 образец проходил гистологическое иммуногистохимическое исследование. Окрашивание

сначала производилось стандартно гематоксилин- эозином. Затем образцы окрашивались первичными моноклональными антителами кролика VENTANA PD-L1 клон SP263, класс антител IVD. Использовались приборы VENTANA BenchMark XT, GX, Ultra. Системы детекции OptView DAB IHC Detection Kit. В критерии оценки не входила интерпретация теста как положительное или отрицательное окрашивание, все тесты оценивались количественно в иммунных (IC%), опухолевых клетках (TC%). Результат выражался в процентах от 0 до 100. Также использовалась методика комбинированного счета: отношение PD-L1 позитивных клеток (опухолевые, лимфоциты, макрофаги) к общему количеству опухолевых клеток в % Combined positive score (CPS) = $\frac{\# \text{PD-L1 staining cells}}{\text{Total \# viable tumor cells}} \times 100$

Оценивалось мембранное окрашивание любой интенсивности в опухолевых клетках. Оценка иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль производилась в зонах, занятыми опухолевыми клетками, связанными с внутриопухолевой и смежной перитуморальной стромой. Любая степень интенсивности окрашивания в иммунных клетках засчитывалась в оценку. Так как зоной интереса служило микроокружение опухоли как прогностический фактор, а не отбор пациентов для иммунотерапии, в статистическую обработку был взят уровень PD-L1 на иммунных клетках (IC%).

Исследовано наличие мутации *BRAF* (у 221 пациента) в удаленных первичных опухолях у пациентов с первичной меланомой кожи (МК) в гене *p.V600E/K* методом real-time ПЦР. ДНК для анализа выделялась при помощи набора cobas DNA Sample Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Исследования проводились с использованием наборов cobas 4800 *BRAF* V600 Mutation Test (Roche, Германия) на анализаторе cobas Z 480. Результаты оценивались как положительные (наличие мутации) или отрицательные (отсутствие мутации).

Образцы тканей окрашивались иммуногистохимически на CD68 и CD163 (у 134 пациентов), представляющие все TAM и макрофаги M2 соответственно. Окрашивание проводилось по методике Tiiinen S. с соавт. [113]. Сначала

образцы, фиксированные формалином и залитые парафином, толщиной 5 мкм были депарафинизированы и регидратированы. Для обнаружения антигена образцы обрабатывались в микроволновой печи четыре раза (каждый раз по 5 минут) в 0,01 моль/л цитратного буфера и охлаждали в течение 15 минут. Эндогенную пероксидазу блокировали 1% перекисью водорода и неспецифически окрашивали 1% бычьим сывороточным альбумином в 0,1 моль/л фосфатного буфера. После этого срезы инкубировались с первичным антителом во влажной камере +4°C в течение ночи. Первичные антитела (мышинные моноклональные античеловеческие антитела к CD68 и CD163; Thermo Scientific, Рокфорд, Иллинойс, США) использовались в разведениях 1:1000 и 1:600 соответственно. После этого образцы инкубировались с биотинилированным антимышиным вторичным антителом (1:200; Vector Laboratories, Burlingame, California, USA) при комнатной температуре в течение 1 часа с последующей инкубацией в реагенте ABC. 3,3'-диаминобензидин (DAB) использовались в качестве хромогена для визуализации окрашивания, а ядра контрастировались гематоксилином Майера. Далее образцы обезвоживались и помещались в Дерех. Контрольные образцы включали срезы, обработанные таким же образом, но без первичных антител. Поскольку некоторые образцы меланомы содержали меланин, также использовался красный хромоген АЕС.

Использовались аппараты: микроскоп Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Йена, Германия), камера микроскопа (AxioCam ERc5s; Carl Zeiss), цифровой сканер NanoZoomer-XR; Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Япония.

Стадирование меланомы кожи осуществлялось по действующей на момент лечения пациентов системе UICC TNM 7 пересмотра [233].

2.2.7. Статистический метод

Использовали при обработке массива данных историй болезни, показателей клинического профиля. При этом использовались известные критерии вариационной статистики, материал обрабатывался на персональном компьютере

с использованием программ Microsoft Office. Создана компьютерная база данных о 337 пациентах с меланомой кожи, находящихся под наблюдением с 2009 года. Статистическое описание характеристик осуществлялось путем расчета медианы (Me), квартильного интервала (Q25% - Q75%), минимального и максимального значений (Min - Max). Критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, использовался для определения значимости различий в частотном распределении характеристик. Для сравнения соотношения пропорций в двух независимых выборках использовался Z-тест и двойной Z-тест на равенство пропорций. Для сравнения частотных распределений признака в разные периоды времени (12, 36 и 60 месяцев) использовался тест Мак - Немара. Для сравнения средних значений клинических признаков, не подчиняющихся нормальному распределению использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для нормально распределенных данных - t-критерий Стьюдента. Форма распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Метод Каплана-Мейера и критерий логарифмического ранга использовались для одномерного анализа и регрессии Кокса для многомерного анализа выживаемости. Статистические расчеты проводились с использованием пакетов IBM MedCalc 12.5 и SPSS Statistics 24.0 (IBM Corporation, Армонк, Нью-Йорк, США).

Таким образом, научно - исследовательская работа с целью оптимизации хирургического лечения первичной меланомы кожи осуществлялась путем обследования и лечения 337 пациентов, из которых 182 пациента вошли в основную группу, в которой производились собственные исследования и 155 больных контрольной группы. Отбор в основную группу производился после предоперационной трепан-биопсии, а в контрольную группу – после оперативного вмешательства и морфологического исследования биоматериала таким образом, чтобы группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний, стадии процесса, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуры, толщине, изъязвлению, лимфоидной инфильтрации, наличию мутации в гене

BRAF p.V600E/K, уровню PD-L1, содержанию TAM-клеток в опухоли и ее микроокружении, видам хирургических вмешательств и адъювантному лечению.

Обследования пациентов осуществлялось современными методами, включающими КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, исследования опухолевых мутаций *BRAF p.V600E/K*, уровню PD-L1, микроокружения опухоли в виде TAM- клеток CD68 и CD163, Ki-67. Классификация по стадиям осуществлялась на основании действующей системы TNM на момент лечения пациентов.

Применены актуальные современные методы статистической обработки полученного материала: вычисление медианы (Me), квартильного диапазона ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$), минимального и максимального значений (Min – Max), теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера, z-теста, критерия Мак-Немара, непараметрического теста Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента, теста Колмогорова-Смирнова, метода Каплан-Мейера. Использованы пакеты MedCalc 12.5 и SPSS 24.0.

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

3.1. Панель пробоподготовки

Разработанная панель пробоподготовки включала: лимфоидную инфильтрацию, уровень PD-L1, *BRAF*-мутацию, форму МК. Согласно литературным данным [8,18,33,145,204,208,212,243,274], к неблагоприятным факторам прогноза были отнесены: высокая лимфоидная инфильтрация опухоли, высокий уровень PD-L1, положительная *BRAF*-мутация, а также узловая форма МК. Теоретически, при более широком удалении окружающих опухоль тканей, большего от стандартного, ожидалось получить более высокий уровень выживаемости без прогрессирования (ВБП) и меланомоспецифической скорректированной общей выживаемости (СОВ) по сравнению с пациентами, у которых опухоль была удалена со стандартным отступом по клиническим рекомендациям. Необходимо было выявить пациентов, у которых увеличенный объем удаляемой ткани позволит увеличить их выживаемость.

Для облегчения описания свойств опухоли был разработан чек-лист пробоподготовки для установки окончательного клинического диагноза, на основании которого во многом формируется дальнейшее лечение пациентов [11,13,39,44,45,58]. Кроме стандартных, рекомендованных в клинических рекомендациях признаков, необходимых для установления стадии, в чек-лист была включена панель предикторов неблагоприятного прогноза, состоящая из лимфоидной инфильтрация опухоли (ЛИ), уровня PD-L1, *BRAF*-мутации.

С целью оценки эффективности использования чек-листа, было проведено сравнительное исследование параметров описания с применением листа и без него.

В описание параметров первичной опухоли с использованием чек-листа пробоподготовки входили: тип опухоли, уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли (по Бреслоу), изъязвление и лимфоидная инфильтрация (ЛИ) опухоли, количество митозов, наличие транзитных / сателлитных метастазов, описание

линий отсечения, периневральная и сосудистая инвазия, которые были указаны у всех пациентов в 100,0% случаев [54].

Без использования чек-листа при описании параметров первичной опухоли тип опухоли был указан в 97,6% случаев, уровень инвазии по Кларку – в 97,6% случаев, толщина опухоли по Бреслоу – в 97,6% случаев, изъязвление - в 78,12% случаев, ЛИ опухоли – в 100,0% случаев, количество митозов – в 71,1% случаев, наличие периневральной, сосудистой инвазии, транзиторных/сателлитных метастазов не было указано. Описание линии отсечения – в 81,2% случаев (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Патологоанатомические ответы по значимым для диагноза пунктам первичной МК в зависимости от применения чек-листа пробоподготовки

Значимые для формирования диагноза признаки	С использованием чек-листа		Без использования чек-листа	
	п	%	п	%
Пациенты 0-IIc st	n=209		n=128	
тип меланомы кожи	209	100,0	125	97,6
уровень инвазии по Кларку	209	100,0	125	97,6
толщина опухоли по Бреслоу	209	100,0	125	97,6
изъязвление опухоли	209	100,0	100	78,1
лимфоидная инфильтрация	209	100,0	128	100,0
линия отсечения	209	100,0	104	81,2
митозы в опухоли	209	100,0	91	71,1
периневральная инвазия	209	100,0	0	0
сосудистая инвазия	209	100,0	0	0
транзитные/сателлитные метастазы	209	100,0	0	0
Пациенты с IIb-IIIc st	n=12		n=21	
количество удаленных л/у	11	91,7	1	4,8
количество пораженных л/у	11	91,7	7	33,3
размеры наибольшего пораженного л/у	10	83,3	0	0,0
прорастание в капсулу л/у	11	91,7	1	4,8

Уровень PD-L1 (был определен у 130 пациентов), *BRAF*-мутация (была определена у 242 пациентов), уровень Ki-67 (был определен у 48 пациентов). Эти исследования были проведены позже вне рамок госпитализации в 2023 году [54].

При описании клетчатки после выполнения лимфодиссекций по поводу метастазирования в регионарные лимфоузлы (л/у) в ПА-ответах с использованием чек-листа, количество удаленных л/у было указано в 91,7% случаев, количество пораженных л/у – в 91,7% случаев, размеры наибольшего л/у указаны в 83,3%, а прорастание опухолью капсулы узла – в 91,7% случаев.

В отчетах со свободным описанием материала в основном был указан факт метастатического поражения л/у, а количество удаленных л/у было указано в 4,8% случаев, количество пораженных л/у – в 33,3% случаев, размеры наибольшего л/у вообще не были указаны (0%), а прорастание капсулы опухолью л/у было указано только в 1 (4,8%) случае (Таблица 3.1).

Таким образом, при описании операционного материала с помощью чек-листа пробоподготовки информативность описания первичной опухоли стала выше: в типе опухоли – на 2,4%, в уровне инвазии (по Кларку) – на 2,4%, толщине по Бреслоу – на 2,4%, наличия изъязвления – на 21,9%, описания линии резекции – на 18,8%, митозов в опухоли – на 28,9%, описания периневральной инвазии – на 100,0%, сосудистой инвазии – на 100,0%, наличия или отсутствия транзиторных / сателлитных МТС – на 100,0%.

С использованием чек-листа при описании удаленной клетчатки с л/у увеличился процент внесения данных: количества удаленных л/у на 86,9%, количество пораженных л/у на 58,4%, размеры наибольшего пораженного л/у – на 83,3%, прорастание в капсулу л/у – на 86,9%.

3.2. Виды оперативных вмешательств у больных с первичной меланомой кожи

Из 182 пациентов основной группы после удаления первичной опухоли в 161 (47,8%) случаях дефект тканей был укрыт с реконструктивно-пластическим

компонентом, в том числе с использованием свободной кожной пластики в 21 (6,2%) случае. У 12-ти пациентов удаление первичной опухоли с РПК произведена регионарная ЛАЭ: 8 операций с пахово-бедренной ЛАЭ и 4 операции с подмышечной ЛАЭ. Некрозов перемещенных или свободных кожных лоскутов в послеоперационном периоде отмечено не было. Из 155 пациентов из контрольной группы у 147 пациентов первичная опухоль удалена простым иссечением с линейным ушиванием дефекта тканей, у 2-х пациентов произведены сегментарная резекция ушной раковины, у 1-го пациента - ампутация ушной раковины и у 5-ти пациентов - экзартикуляция 1 пальца стопы. У 13-ти пациентов в сочетании с удалением первичной опухоли выполнена регионарная ЛАЭ: у 7 пациентов - подмышечная ЛАЭ, у 1 - операция Крайля и у 2 - пахово-бедренная ЛАЭ.

3.3. Применение разработанных способов хирургии с реконструктивно-пластическим компонентом для оптимизации лечения больных с первичной меланомой кожи

Из 337 пациентов когорты МК туловища была у 168 (49,9%) пациентов, МК конечностей – у 130 (38,6%) пациентов, МК кожи головы и шеи – у 30 (8,9%) пациентов, с акральными локализациями было 9 (2,7%) пациентов.

В основной группе (n=182) с МК кожи туловища было 86 (47,2%) пациентов, с МК конечностей 77 (42,3%) пациентов, с МК головы и шеи было 15 (8,2%) пациентов и 4 (2,2%) пациента с акральными МК.

В контрольной группе (n=155) с МК туловища было 82 (52,9%) пациента, с МК конечностей 53 (34,2%) пациента, с МК головы и шеи было 15 (9,6%) пациентов и 5 (3,2%) пациентов с акральными МК.

Хирургическое лечение больных с меланомой кожи туловища.

При расположении первичной опухоли на туловище в основной группе выполнялось широкое округлое иссечение опухоли с равным удалением от края опухоли, увеличенным от стандартного на 0,5- 2 см (при «тонких» МК – не менее

1,5 - 2,0 см, при МК толщиной более 2,0 мм – не менее 2,5 - 3,0 см от края опухоли) с последующим замещением дефекта с реконструктивно-пластическим компонентом.

Для иллюстрации широкого округлого иссечения меланомы кожи туловища с РПК - приводим клинические наблюдения № 3.1 - 3.3.

Клиническое наблюдение № 3.1. Больной А., 45 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи спины, T46N0M0, Ис st., II кл.гр.».

Пациент отмечал наличие опухоли в течение 6 лет. За последние 6 месяцев заметил рост опухоли, изменение ее цвета и появление экзофитного компонента. При осмотре видна опухоль кожи спины темного цвета до 3,0 х 1,5 см (Рисунок 3.1 А,Б), при дерматоскопии (Рисунок 3.1 В) заметны меланома-специфические признаки: асимметрия образования, бело-голубые структуры (Рисунок 3.1 В), определялась атипичная кожная сеть (Рисунок 3.1 В). При цитологическом исследовании (ЦИ) мазка-отпечатка выявлены клетки меланомы. Учитывая данные комплексного обследования, данных за регионарное и отдаленное метастазирование не получено. После предоперационной разметки (Рисунок 3.1 Г) под общей анестезией выполнено широкое циркулярное иссечение опухоли кожи спины с отступлением от края опухоли 2,5 см (Рисунок 3.1 Д). Образовавшийся дефект до 8,0 см в диаметре закрыт перемещением кожного лоскута по Schrudde (1963) из боковой поясничной области (зоны с более подвижными тканями) в зону с менее подвижными тканями (Рисунок 3.1 Е), «донорское» ложе ушито линейно (Рисунок 3.1 Ж), что позволило закрыть раневой дефект без натяжения и, как итог – рана зажила первичным натяжением без образования грубого рубца.

По патогистологическому исследованию (ПГИ): «Пигментная узловая меланома из эпителиоидных клеток, с изъязвлением, III уровень инвазии по Кларку, по Бреслоу 11 мм, лимфоидная инфильтрация хорошо выраженная, митотическая активность 6 на мм², по линиям отсечения опухолевого роста нет». Клинический диагноз: «Меланома кожи спины, pT46N0M0, Ис st., после

оперативного лечения, II кл. гр.». За 5-летний период наблюдения за пациентом прогрессирования заболевания не отмечено.

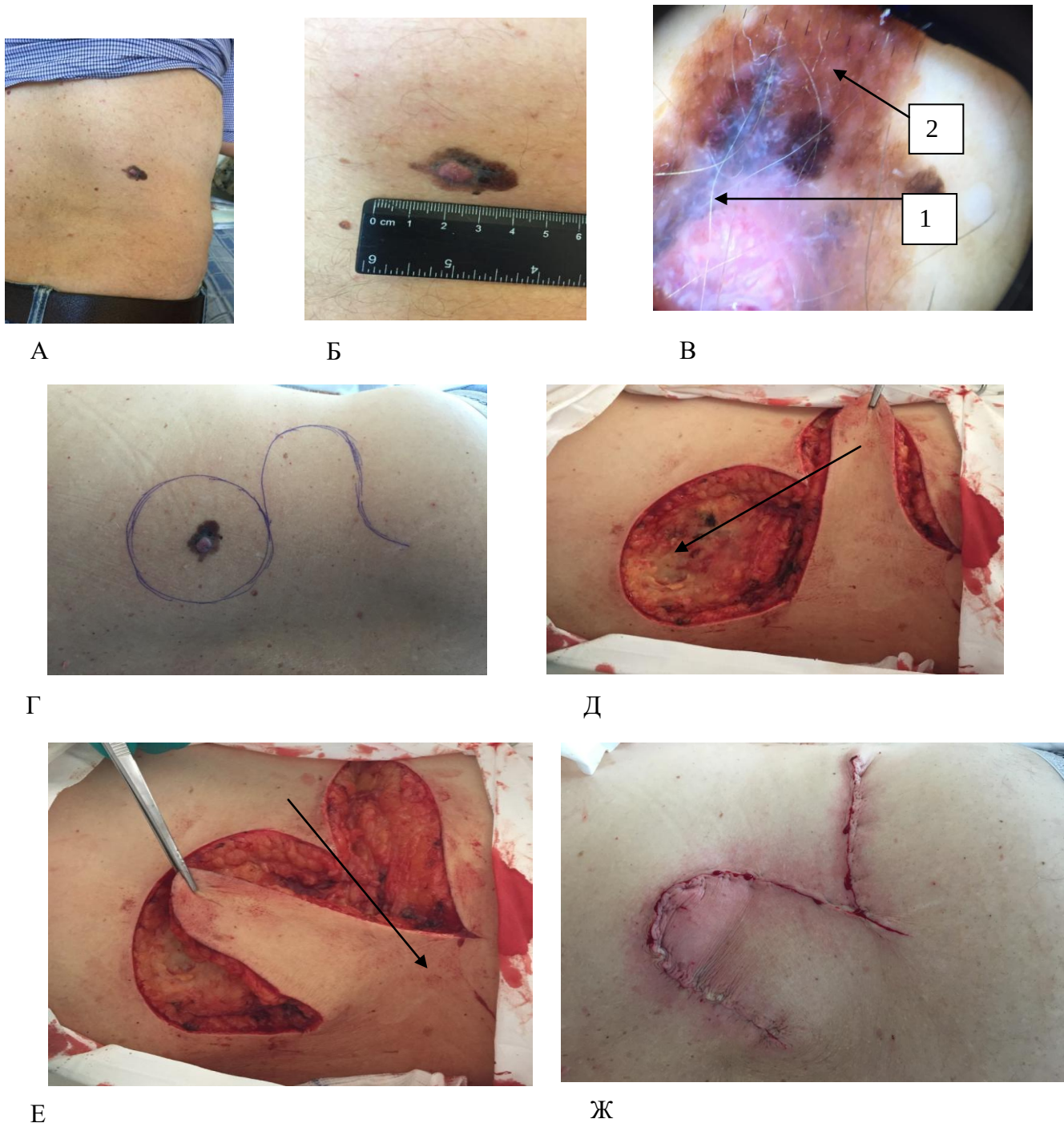


Рисунок 3.1 - Больной А., 45 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи спины, T4bN0M0, IIc st., II кл. гр.». А – меланома кожи спины, Б – макроскопия опухоли, В – дерматоскопическая картина (1 - бело - голубые структуры, 2 - атипичная пигментная сеть), Г – предоперационная разметка операционного поля, Д – Опухоль иссечена, лоскут подготовлен к перемещению, Е – Лоскут перемещен из поясничной области, Ж – окончательный вид операционного поля после полного ушивания косметическим швом без натяжения

Клиническое наблюдение № 3.2. Больной Б., 61 год. Клинический диагноз: «Меланома кожи передней грудной стенки слева, T1aN0M0, Ia st., II кл. гр.».

Пациент наблюдал опухоль в течение 3 лет на месте родимого пятна. При осмотре – на передней грудной стенке слева имелось пигментное новообразование темно-коричневого цвета с вкраплениями черного цвета до 4,0 х 2,0 см, с неровными краями, бугристой неизъязвленной поверхностью, без инфильтрации основания (Рисунок 18 А), регионарные лимфоузлы не увеличены и при УЗИ имеют дифференцировку на слои. При ЦИ мазка-отпечатка клеток меланомы не обнаружено. При дерматоскопии: опухоль асимметрична, определялась атипическая кожная сеть, были видны бело-голубые структуры. Данных за регионарное и отдаленное метастазирование не получено. Учитывая размер и локализацию образования, решено выполнить иссечение опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом на питающей сосудистой ножке из тканей боковой грудной клетки (из зоны с большей в сторону меньшей подвижности тканей во избежание грубого рубцевания в послеоперационном периоде). После предоперационной разметки (Рисунок 3.2 Б) под общей анестезией выполнено округлое широкое иссечение патологического очага с кожей, подкожно-жировой клетчаткой и фасцией большой грудной мышцы с отступлением 3,0 см от края опухоли (Рисунок 3.2 В). В результате получился *округлый дефект* до 11,0 см в диаметре, соответствующий удаленному препарату (Рисунок 3.2 Г). Мобилизован кожный лоскут левой боковой грудной стенки (Рисунок 3.2 Д: стрелками указано направление перемещения кожного лоскута), отведен в противоположную сторону для последующей примерки лоскута с целью пластического закрытия раневого дефекта (Рисунок 3.2 Е: стрелками указано направление перемещения кожного лоскута). После примерки кожного лоскута (Рисунок 3.2 Ж: стрелками указано направление перемещения кожного лоскута) произведена пластика перемещенным кожным лоскутом по Schrudde (1963), что позволило без натяжения укрыть зону иссечения (Рисунок 3.2 З).



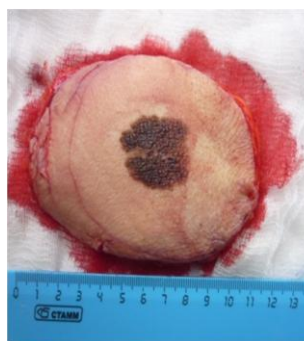
А



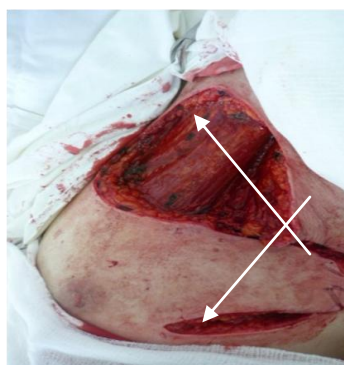
Б



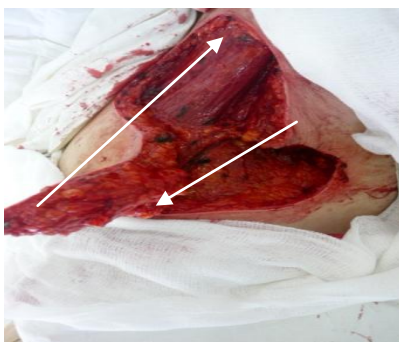
В



Г



Д



Е



Ж



З

Рисунок 3.2 - Больной Б., 61 год. Клинический диагноз: «Меланома кожи передней грудной стенки слева, T1aN0M0, Ia st., II кл. гр.». А - макроскопическая картина опухоли, Б – опухоль пекторальной области слева, В – ложе после иссечения опухоли, Г – удаленный препарат, Д – выкроен лоскут из засосковой зоны, Е – выкроенный лоскут отведен в сторону для примерки, Ж – примерка лоскута, З – вид на 7 сутки после операции без натяжения. Лоскут жизнеспособен

По ПГИ: «Поверхностно распространяющаяся пигментная меланома на месте родимого пятна, высота по Бреслоу 1 мм, уровень по Кларку II, без изъязвления, митотическая активность 1 на мм². Выраженная воспалительная реакция. По линиям резекции опухолевого роста нет». Клинический диагноз: «Меланома кожи передней грудной стенки слева, pT1aN0M0, Ia st., после оперативного лечения, II кл. гр.».

За 5-летний период наблюдения данных за прогрессирование заболевания у пациента не отмечено.

Таким образом, при расположении первичной опухоли на туловище с возможными несколькими регионарными зонами лимфооттока широкое округлое иссечение опухоли с равным удалением края разреза от опухоли (при МК до 2,0 мм толщиной – до 1,0 - 2,0 см, при МК более 2,0 мм толщиной до 3,0 см от края опухоли) с РПК позволяет полностью закрыть образовавшийся дефект без ишемии и натяжения тканей, что предотвращает локорегионарный рецидив и увеличивает выживаемость без прогрессирования.

Хирургическое лечение больных с меланомой кожи крестцовой области.

При МК крестцовой области (является переходной зоной между туловищем и поясом нижних конечностей), лимфоотток может быть непредсказуем, следовательно, необходимо в равной степени удалить ткани вокруг опухоли, поэтому целесообразно округлое иссечение с РПК (учитывая, что опухоль расположена справа от центральной оси туловища) с правой ягодичной области, где донорская рана может быть без ущерба для окружающих тканей ушита линейно.

Для иллюстрации округлого иссечения меланомы кожи крестцовой области с последующим применением пластического замещения дефекта - приводим клинические наблюдения № 3.3.

Клиническое наблюдение № 3.3. Больная В., 45 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи крестцовой области, T4bN0M0, IIc st., II кл. гр.».

Пациентка отмечала наличие опухоли в течение 6 лет. За последние 6 месяцев отмечала рост опухоли, изменение ее цвета и появление экзофитного

компонента (Рисунок 3.3 А). При дерматоскопии заметны меланома-специфические признаки: асимметрия, атипичная пигментная кожная сеть, бело-голубые структуры. При ЦИ мазка-отпечатка выявлены клетки меланомы. Данных за регионарное и отдаленное метастазирование не получено. После предоперационной разметки (Рисунок 3.3 Б) под общей анестезией выполнено широкое округлое иссечение опухоли кожи с отступлением от опухолевого края на 3,0 см (Рисунок 3.3 В).



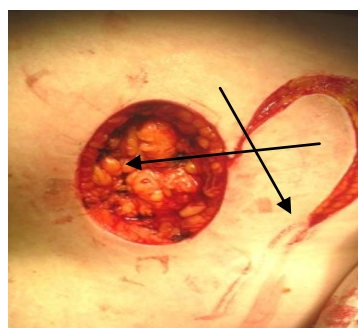
А



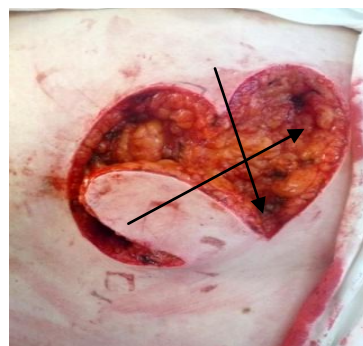
Б



В



Г



Д



Е

Рисунок 3.3 - Больная В., 45 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи крестцовой области, T4bN0M0, IIc st., II кл. гр.». А - макроскопия опухоли, Б - предоперационная разметка операционного поля, В - опухоль иссечена, Г - заготовлен лоскут в ягодичной области для перемещения (стрелками показано направление перемещения лоскутов), Д - примерка лоскута (стрелкой показано направление перемещения лоскута), Е - окончательный вид операционного поля после полного ушивания косметическим швом (5-е сутки после операции)

Образовавшийся дефект до 8,0 см в диаметре укрыт пластическим перемещением кожного лоскута по Schrudde (1963) из ягодичной зоны с более подвижными тканями в крестцовую область с менее подвижными тканями (Рисунок 3.3 Г, Д: стрелками показано направление перемещения лоскутов), что позволило закрыть раневой дефект без натяжения (Рисунок 3.3 Е) и, как итог – рана зажила первично без образования грубого рубца. По ПГИ: «Пигментная узловатая меланома из эпителиоидных клеток, с изъязвлением, III уровень инвазии по Кларку, по Бреслоу 11 мм, лимфоидная инфильтрация хорошо выраженная, митотическая активность 6/мм², по линиям отсечения опухолевого роста нет». Клинический диагноз: «Меланома кожи правой ягодичной области, pT4bN0M0, Ps st., после оперативного лечения, II кл. гр.».

За 5 лет наблюдения после оперативного вмешательства больная жива, данных за негативную динамику процесса не отмечено.

Хирургическое лечение больных с меланомой кожи конечностей.

Когда первичная опухоль локализована на конечностях, выполнялось эллипсоидное иссечение меланомы с бóльшим захватом здоровых тканей по пути лимфатического оттока в 2-2,5 раза больше и РПК. Зона минимального отступления в перпендикулярном направлении разрезу могла быть от 1,0 до 3,0 см от края опухоли (в зависимости от толщины опухоли), а по длиннику – до 6,0-10,0 см по пути лимфооттока, когда удаляется больше здоровых тканей, являющихся потенциальными носителями опухолевых клеток «в пути» (по нашим наблюдениям у 6 пациентов из основной группы были обнаружены транзитные метастазы), что может повышать радикальность лечения и статистически снижает процент локорегионарного метастазирования, а РПК исключает натяжение и ишемию тканей. На способ описанного удаления опухоли получен патент Российской Федерации № 2828955.

Для иллюстрации эллипсоидного иссечения МК конечностей приводим клинические наблюдения № 3.4 - 3.9.

Клиническое наблюдение № 3.4. Больная Г., 65 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи правой голени, T3aN0M0, IIa st., после оперативного лечения, местный рецидив в послеоперационном рубце, II кл. гр.».

Пациентка оперирована ранее по поводу меланомы кожи правой голени 3 года назад. Выполнено широкое иссечение опухоли с линейным ушиванием образовавшегося дефекта. Учитывая стадию заболевания, адъювантное лечение не назначалось. Через 13 месяцев после оперативного лечения у пациентки выявлен в области наибольшего натяжения зоны келоидного рубца (Рисунок 3.4 А) быстрорастущий местный рецидив (Рисунок 3.4 Б), по поводу которого выполнено его широкое иссечение. Препарат исследован в гистологической лаборатории. По ПГИ – метастаз меланомы.

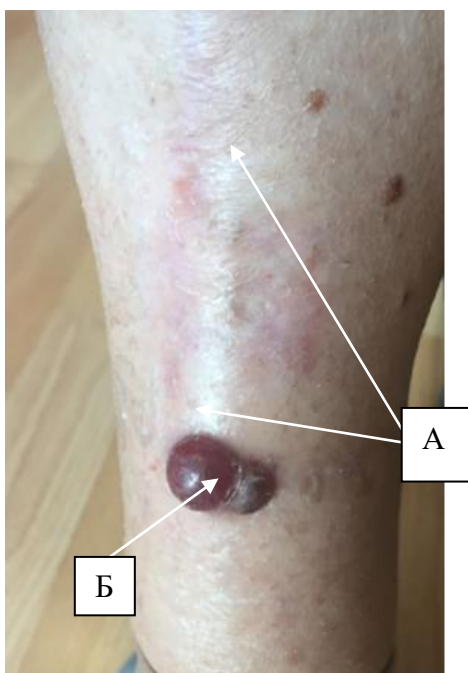


Рисунок 3.4 - Больная Г., 65 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи правой голени, pT3aN0M0, IIa st., после оперативного лечения, местный рецидив в послеоперационном рубце, II кл. гр.». Вид правой голени с местным рецидивом меланомы кожи в рубце: А – грубый послеоперационный рубец, Б – местный рецидив меланомы

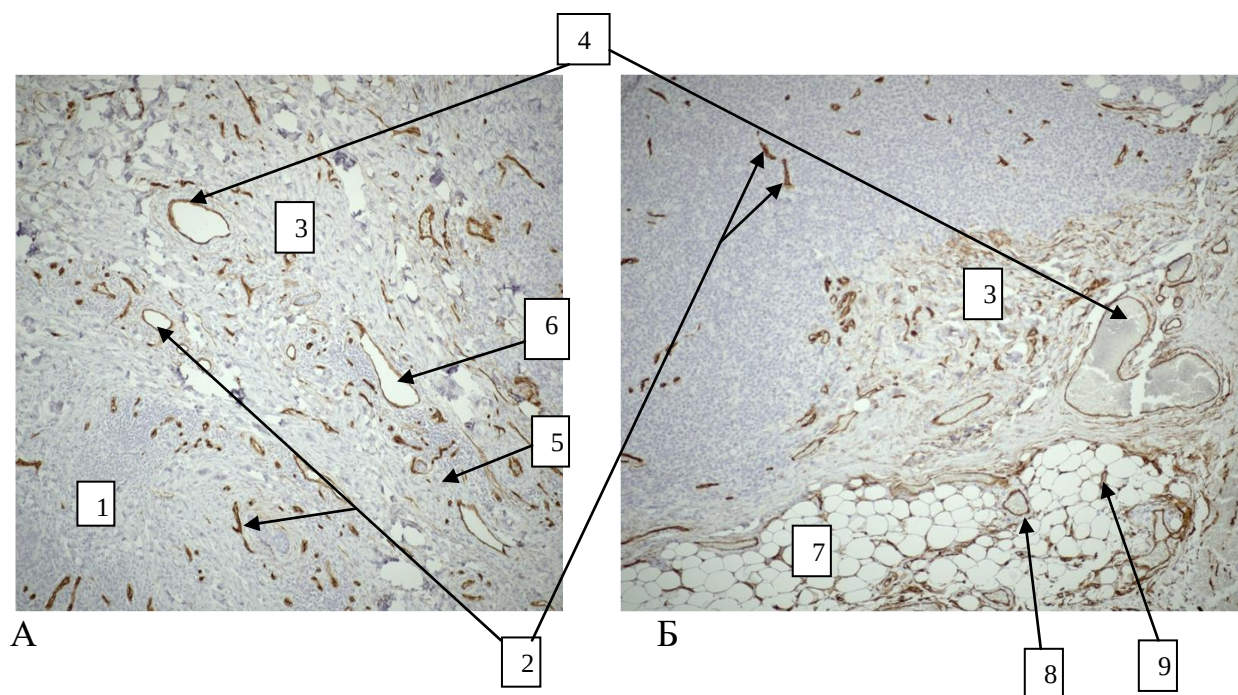


Рисунок 3.5 - Больная Г., 65 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи правой голени, pT3aN0M0, Pa st., после оперативного лечения, местный рецидив в послеоперационном рубце, II кл. гр.»

На Рисунке 3.5 - гистологический вид местного рецидива в области послеоперационного рубца: 1 – опухолевая ткань, 2 - сосуды опухоли, 3 - рубцовая ткань, 4 - сосуды в рубцовой ткани, 5 - лимфоидная инфильтрация вокруг патологического сосуда в рубцовой ткани, 6 – деформированный лимфатический сосуд, 7 - жировая ткань, нормальные сосуды в жировой ткани: 8 – кровеносный, 9 – лимфатический.

Клиническое наблюдение № 3.5. Больная Д., 36 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи левой голени, T4bN0M0, Pc st., II кл. гр.».

Пациентка отмечала наличие пигментного образования на коже передней поверхности нижней левой голени, которое за последний год поменялось в размере и цвете. На внутренней поверхности средней трети левой голени имеется пигментное опухолевидное образование до 1,0 см в диаметре (Рисунок 3.6 А,Б). При дерматоскопии (Рисунок 3.6 В) заметны меланома-специфические признаки: асимметрия, бело-голубые структуры (Рисунок 3.6 В1), атипичная пигментная

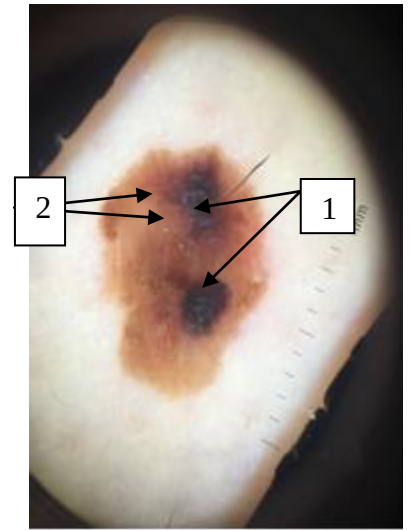
сеть (Рисунок 3.6 В2). Регионарные лимфоузлы были не увеличены и при УЗИ имели дифференцировку на слои.



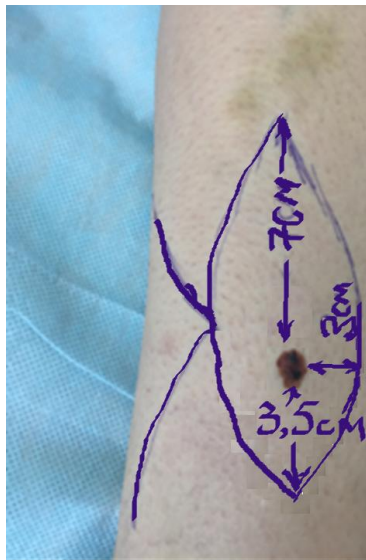
А



Б



В



Г



Д



Е

Рисунок 3.6 - Больная Д., 36 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи левой голени, T4bN0M0, Пс st., II кл. гр.». А – опухоль кожи н\3 левой голени, Б – экзофитная опухоль с изъязвлением (макроскопическая кратина), В – дерматоскопическая картина опухоли, Г – опухоль кожи в\3 левой голени. Предоперационная разметка, Д – опухоль иссечена, выкроены 2 треугольных лоскута, Е – рана ушита без натяжения

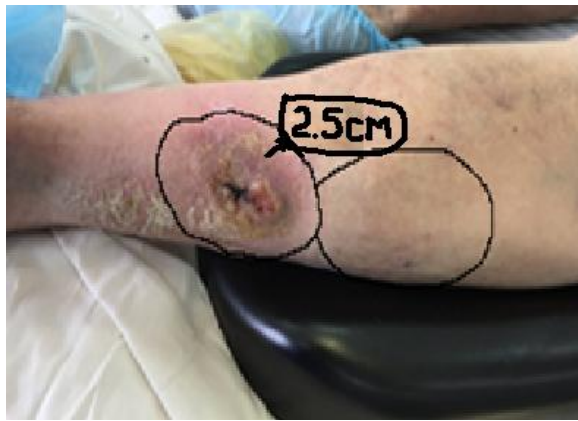
Данных за регионарное и отдаленное метастазирование нет. Учитывая локализацию образования, было решено произвести эллипсовидное иссечение с отступлением от края опухоли до 3,0 см перпендикулярно, 3,5 см дистально и увеличенным вдвое до 7,0 см отступом по ходу лимфооттока параллельно осевой линии таким образом, что опухоль оставалась на дистальной трети лоскута с последующей пластикой по Шимановскому (1865). Под общей анестезией после предоперационной разметки (Рисунок 3.6 Г) выполнено эллипсовидное широкое иссечение опухоли кожи левой голени (Рисунок 3.6 Г) с выкраиванием и мобилизацией встречных треугольных лоскутов (стрелками на Рисунке 3.6 Д указаны направления перемещения кожных лоскутов). Произведена пластика перемещенными кожными лоскутами по Шимановскому с косметическим послойным ушиванием раны. Послеоперационный период протекал гладко.

Признаков отека конечности и ишемии краев лоскутов не выявлено. По ПГИ: «Пигментная узловатая меланома из эпителиоидных клеток, с изъязвлением, III уровень инвазии по Кларку, по Бреслоу 18 мм, лимфоидная инфильтрация выраженная, митотическая активность 2-3 на мм², в линиях отсечения опухолевого роста не выявлено». Клинический диагноз: «Меланома кожи левой голени, pT4bN0M0, Ps st., после оперативного лечения, II кл. гр.».

Пациентка наблюдается в течение 5 лет после оперативного вмешательства без прогрессирования процесса.

Клиническое наблюдение № 3.6. Больная Е., 73 года. «Клинический диагноз: Меланома кожи правой голени, T3bN0M0, Pb st., II кл. гр.».

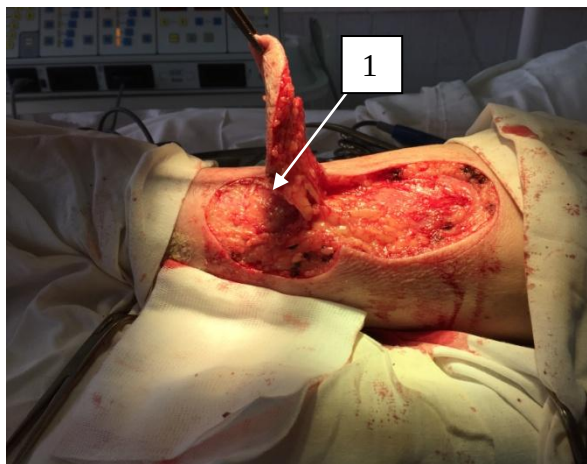
У пациентки имелось образование правой голени размером 3,0 x 4,0 см (Рисунок 3.7 А). При цитологическом исследовании мазка-отпечатка выявлены клетки меланомы. Данных за отдаленное метастазирование не выявлено. Учитывая расположение опухоли на уровне ахиллова сухожилия в зоне с подвижными подлежащими тканями, недостатком окружающих тканей для перемещения, решено выполнить широкое иссечение опухоли с укрыванием дефекта суральным лоскутом на перфорантной питающей сосудистой ножке.



А



Б



В



Г



Д



Е

Рисунок 3.7 - Больная Е., 73 года. Клинический диагноз: «Меланома кожи правой голени, T3bN0M0, IIb st., II кл. гр.». А - вид конечности до иссечения с разметкой, Б - произведено широкое иссечение опухоли, начало мобилизации лоскута, В - мобилизован кожно-подкожный лоскут на питающем перфорантном сосуде (1), Г – мобилизованный лоскут пропеллерным способом уложен на дефект, Д - восстановлена целостность тканей, Е – вид конечности на 6-е сутки после операции

После предоперационной разметки (Рисунок 3.7 А) с отступлением до 2,5 см перпендикулярно оси конечности и до 3,0 см в проксимальном и дистальном направлениях опухоль иссечена до мышечной фасции эллипсоидным разрезом с закругленными краями для лучшего питания лоскута (Рисунок 3.7 Б), выкроен и мобилизован кожно-подкожный лоскут на питающем перфорантном сосуде (Рисунок 3.7 В1), из проксимальной икроножной области примерян на дефекте (Рисунок 3.7 Г) и фиксирован по периметру узловыми швами, а «донорский» дефект ушит линейным способом без натяжения (Рисунок 3.7 Д). На 6-е сутки лоскут жизнеспособен, без отека, нормального цвета, без признаков натяжения и ишемии (Рисунок 3.7 Е). По ПГИ: «Безпигментная меланома из невусообразных клеток, с изъязвлением, 3 уровень инвазии по Кларку, по Бреслоу 3,5 мм, лимфоидная инфильтрация слабо выраженная, митотическая активность 8,0 на мм², по линиям отсечения опухолевого роста нет». Клинический диагноз: «Меланома кожи правой голени, pT3bN0M0, IIb st., после оперативного лечения, II кл. гр.». Пациентка наблюдается в течение 5 лет без признаков прогрессирования заболевания.

3.4. Уменьшение лимфореи в послеоперационном периоде после регионарных лимфодиссекций

Длительная лимфорея и формирование лимфокист являются проблемой в хирургическом лечении МК с метастазами в подмышечные и пахово-бедренные л/у области после ЛАЭ. Ее причиной, независимо от объема оперативного вмешательства, является неизбежное рассечение лимфатических коллекторов, что ведет к образованию полостей и накоплению в них раневого детрита и лимфы, до тех пор, пока не образуются лимфатические коллатерали для изменения путей оттока лимфы. Важную роль в создании благоприятных условий для течения раневого процесса играет дренирование раны, что обеспечивает удаление из ее полости избыточного количества раневого содержимого с профилактикой раневой инфекции и предотвращение лимфореи, а также сращивание

отсепарованных кожно-подкожных лоскутов ко дну раны. Активный дренаж создает вакуум, который помогает удалять избыток тканевой жидкости из остаточных полостей и ускоряет заживление. Если удаление избыточного раневого отделяемого решается дренированием полости, то прилипание кожно-подкожных лоскутов ко дну раны выполнить сложнее. Для этого предложены методы послеоперационного ведения пациентов после подмышечной [24,53,57,62] и паховой/пахово-бедренной ЛАЭ [26].

3.4.1. Уменьшение лимфореи в послеоперационном периоде после подмышечных лимфодиссекций

После выполнения стандартной подмышечной ЛАЭ, дренирования полости по Редону и полного ушивания раны дополнительно в подмышечную впадину устанавливался и фиксировался гидровалик с жидкостью объемом 50-70 мл. За счет эластичных свойств валика, при его давлении отсепарованные ткани конгруэнтно прилегали к рельефу дна раны, а через вакуумный дренаж удалялся избыток раневого экссудата. Это обеспечивало щадящее дополнительное прижимное давление на послеоперационное ложе равномерно, ускоряя приживание лоскута, улучшая отток лимфы, что позволяло в более ранние сроки купировать клинически значимую лимфорею, удалить дренаж и выписать пациента.

Анализ результативности разработанного метода проведен у 74 больных, которым была произведена подмышечная ЛАЭ при наличии метастазов МК в подмышечные л/у. Все пациенты, подвергшиеся подмышечной ЛАЭ были разделены на 2 группы: основную (35 пациентов) и контрольную (39 пациентов). Пациентам основной группы, помимо дренажной системы Редона, устанавливался гидровалик объемом до 70 мл. Контрольную группу составили пациенты, у которых после выполнения подмышечной ЛАЭ в полость была установлена только активная аспирационная система по Редону, создающая отрицательное давление. В рандомизированных группах все пациенты были прооперированы на

следующий день после поступления, а дренаж удалялся, когда раневое отделяемое составляло 50,0 гр. или меньше. Пациент выписывался в тот же день. Валик оставался у пациента до 7-10 дней после выписки. Основным анализом было количество дней активной аспирации (от установки дренажа до его удаления) и сроки нахождения пациента в стационаре, также учитывались ранние и поздние осложнения.

Основная и контрольная группы были сравнимы по полу, возрасту, ИМТ (Таблица 2.17-2.19).

При сравнении сроков клинически значимой лимфорей с помощью дренажных систем выявлено, что при сочетании дренирования с «гидроваликом» количество дней было меньше, чем в группе с использованием только дренажной системы. Так, в основной группе клинически значимая лимфорей купировалась за 8 дней, а в контрольной группе – 13 (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Средний срок обеспечения оттока лимфы у пациентов основной и контрольной групп

Клинические группы	N (больных)	Срок обеспечения оттока лимфы, дней	
		среднее $\pm$ ст.отклон (Me [Q _{25%} -Q _{75%}])	Min-Max
основная	35	7,8 $\pm$ 0,73 8 (8-8)	6-9
контрольная	39	12,8 $\pm$ 2,05 13 (11-14)	10-17
p	<0,001		

В процессе статистического анализа клинических характеристик исследуемых групп установлено статистически значимое различие ($p < 0.001$) между ними в количестве койко-дней, проведенных пациентами в стационаре: в основной группе - 8,8 дней, в контрольной – 13,8 (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Сравнение сроков оттока лимфы и среднего количества койко-дней у больных с анализируемыми способами оттока, лимфы из подмышечной впадины

Результаты	Группы пациентов		p
	основная, n=35	контрольная, n=39	
срок лимфореи	6-9 дней	10-17 дней	<0,001
средний срок ребывания в стационаре	8,8 дней	13,8 дней	

Среднее время послеоперационной лимфореи было на 1 сутки меньше пребывания пациентов в стационаре и в основной группе составило $7,8 \pm 0,73$ дня, а пребывание в стационаре $8,8 \pm 0,73$ дня, тогда как в контрольной группе сроки составили $12,8 \pm 2,05$ и $13,8 \pm 2,05$ дней, соответственно (Таблица 3.2, 3.4).

Таблица 3.4 - Среднее время, проведенное в стационаре до выписки между пациентами основной и контрольной групп

Клинические группы	N (больных)	Число койко-дней	
		среднее $\pm$ ст.отклон (Me [Q _{25%} -Q _{75%}])	Min-Max
основная	35	$8,8 \pm 0,73$ 9 (9-9)	7-10
сравнения	39	$13,8 \pm 2,05$ 14 (12-16)	11-18
p		<0,001	

В основной группе клинически значимая лиморея и сроки пребывания пациентов в стационаре было меньше, чем в контрольной группе на 5 койко-дней. Максимальный срок пребывания пациентов в основной группе составил 10 дней, а в контрольной группе - 18 дней. Все послеоперационные пациенты наблюдались в течение 2 месяцев. Инфекционных осложнений в группах не наблюдалось. В основной группе не наблюдалось клинически значимых лимфокист, тогда как в контрольной группе 4 (10,3%) пациентам потребовалась болюсная эвакуация содержимого, а у 2-х (5,1%) повторные эвакуации до 3-х раз с 3-го по 20-й день.

На разработанный метод получен патент на изобретение № 2719915 «Способ улучшения оттока лимфы в послеоперационном периоде после лимфаденэктомии» [24].

Для иллюстрации применения гидровалика приводим клиническое наблюдение 3.7.

Клиническое наблюдение 3.7. Больная Ж., 60 лет. Диагноз: «Меланома кожи левого плеча, pT4bN0M0, Ис st., после оперативного лечения, прогрессирование заболевания (метастазы в левые подмышечные л/у), II кл. гр.».

Пациентке выполнена подмышечная ЛАЭ слева. На рисунке 3.8 А показан вид подмышечной впадины после подмышечной лимфодиссекции с установленным вакуумным дренажем. Гидровалик (Рисунок 3.8 Б) объемом 70,0 мл после наложения асептической повязки в подмышечной области установлен поверх стерильного материала, укрывающего операционный шов (Рисунок 3.8 В). Валик укрыт стерильной салфеткой и дополнительно клейким асептическим материалом в положении плеча в отведении (Рисунок 3.8 Г) таким образом, что при приведении плеча к туловищу валик полностью выполняет подмышечную впадину (Рисунок 3.8 Д, Е). В послеоперационном периоде у пациентки учитывалось количество раневого экссудата по дренажу: в 1-е сутки – 170,0 гр., во 2-е сутки – 150,0 гр., в 3-и сутки – 80,0 гр., в 4-е сутки – 50,0 гр., в 5-е сутки – 40,0 гр., в 6-е сутки – 30,0 гр, в 7-е сутки – 20,0 гр. Дренаж удален на 7-е сутки после операции и пациентка с «гидроваликом» выписана из стационара без осложнений. После двухнедельного наблюдения ввиду отсутствия лимфокисты в подмышечной области – гидровалик удален. В последующие 4 недели не наблюдалось в послеоперационной полости накопления тканевой жидкости, образования лимфокисты и инфекционных осложнений.



А



Б



В



Г



Д



Е

Рисунок 3.8^{А-Е} - Больная Ж., 60 лет. Диагноз: «Меланома кожи левого плеча, pT4bN0M0, Ис st., после оперативного лечения, прогрессирование заболевания (метастазы в левые подмышечные лимфоузлы), II кл. гр.». А - вид подмышечной впадины после ушивания послеоперационной раны и установления вакуумного дренажа, Б - применяемый гидрвалик, В - гидрвалик устанавливается в подмышечную впадину на салфетку и укрывается ей, Г - дополнительная фиксация валика в подмышечной впадине клеящим материалом (плечо в отведении), Д - плечо в момент приведения на 45°, Е - плечо приведено к туловищу (момент максимального давления валика на послеоперационное ложе)

Использование давящего гидрвалика после подмышечной лимфодиссекции

3.4.2. Уменьшение лимфореи в послеоперационном периоде после паховых и пахово-бедренных лимфодиссекций

После паховых или пахово-бедренных ЛАЭ применяли точечные швы при зарытии послеоперационной раны. Сначала выполнялась стандартная паховая или пахово-бедренная ЛАЭ с удалением жировой клетчатки с лимфоузлами. Затем на дно послеоперационной раны укладывался вакуумный дренаж, который выводился на коже дистальнее линии разреза.

Далее отсепарованные послеоперационные лоскуты фиксировались ко дну послеоперационной раны (к паховой связке и подлежащим отсепарованным тканям и т.д.) точечными рассасывающимися швами в шахматном порядке с шагом 2-3 см с использованием на атравматической игле шовной рассасывающейся нити диаметром 3/00 - 4/00. Вкол шва выполнялся со стороны кожи в проекции предполагаемой фиксации лоскута к подлежащим тканям, затем прошивалась подлежащая ткань в зоне, свободной от сосудисто-нервных стволов. Далее выполнялся прокол кожно-подкожного послеоперационного лоскута со стороны подкожной клетчатки максимально близко от места первого вкола иглы таким образом, чтобы на коже входящий и выходящий концы нитей находились в 1-2 мм друг от друга. При этом обеспечивалось конгруэнтное соприкосновение отсепарованного послеоперационного лоскута по всей площади послеоперационной раны. Узел завязывался на коже, а концы нитей срезались над самым узлом.

Таким же образом в шахматном порядке с шагом 2-3 см подшивались лоскуты без оставления остаточной полости в ране. Количество швов было быть достаточным для конгруэнтного прилегания кожи к рельефу дна раны.

Далее накладывались подкожные швы на рану на всем протяжении и выполнялся внутрикожный косметический шов на всю длину раны. При этом перевязки в стационаре не требовались. Вакуумный дренаж удалялся из раны при количестве раневого отделяемого 40,0 гр/сутки и меньше, а пациент выписывался под наблюдение хирурга по месту жительства.

Способ прост в использовании, не требовал дополнительного оборудования и материально-технических затрат. Способ апробирован в клинических условиях на 20 больных (основная группа). Для сравнения была сформирована контрольная группа пациентов ($n=20$), в которой использовались классические методы дренирования раны по Редону. Все пациенты были с метастатическим поражением паховых и пахово-бедренных л/у. Всем пациентам были выполнены стандартные вмешательства в виде односторонних пахово-бедренных ЛАЭ. Группы были сравнимы по полу, возрасту и ИМТ (Таблица 2.20 - 2.22).

Длительность лимфореи у пациентов с точечными швами не превышала 6 ($5,9 \pm 1,3$) дней, что было меньше, чем в контрольной группе на 7,0 дней – 13 ($13,2 \pm 2,9$) дней (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Средние сроки обеспечения оттока лимфы у пациентов основной и контрольной групп

Клинические группы	N (больных)	Срок обеспечения оттока лимфы, дней	
		среднее $\pm$ ст.отклон (Me [$Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$])	Min-Max
основная	20	$5,9 \pm 1,3$ (6[5-6])	4-8
контрольная	20	$13,2 \pm 2,9$ (13[11,5-15])	8-20
p	<0,001		

Нахождение в стационаре пациентов с точечными швами не превышала 7,5 ($8 \pm 1,3$) дней, что было меньше, чем в контрольной группе на 7,0 дней – 14,5 ($14,7 \pm 2,7$) дней (Таблица 3.6).

В основной группе не было выявлено осложнений. Также пациенты основной группы выписывались без резиновых выпускников после удаления дренажа. В контрольной группе 18 пациентов (90,0%) были выписаны с резиновыми выпускниками в связи с тем, что дренажи были удалены на количестве некупируемой лимфореи до 100,0 гр/сутки. Также в контрольной

группе был выявлен 1 (5,0%) краевой некроз кожного лоскута, потребовавший его иссечения, а также у 7 (35,0%) пациентов были выявлены лимфокисты, потребовавшие болюсного дренирования под УЗИ-наведением более 3 раз у каждого пациента.

Таблица 3.6 – Среднее количество койко-дней у пациентов основной и контрольной групп в стационаре

Клинические группы	N (больных)	Срок пребывания в стационаре, дней	
		среднее $\pm$ ст.отклон (Me [Q _{25%} -Q _{75%}])	Min-Max
основная	20	8,0 $\pm$ 1,3 (7,5[7-9])	7-11
контрольная	20	14,7 $\pm$ 2,7 (14,5[13-15,5])	11-21
p	<0,001		

Клиническое наблюдение 3.8. Больная З., 47 лет. Поступила с жалобами на наличие образований в мягких тканях левой пахово-бедренной области.

Из анамнеза: 4 года назад пациентке выполнено оперативное лечение по поводу меланомы кожи левого бедра. Около 1 месяца назад стала отмечать появление образований в толще мягких тканей левой пахово-бедренной области. При осмотре: в мягких тканях верхней трети внутренней поверхности левого бедра определяются два увеличенных плотных лимфатических узла до 2 см в диаметре, лимфоузлы других групп не увеличены.

Диагноз: MBL кожи левого бедра pT4bN0M0, после хирургического лечения, mts в пахово-бедренные лимфатические узлы слева, II кл.гр.

Выполнена пахово-бедренная ЛАЭ (Рисунок 3.9 А-З). Операция выполнена под общей анестезией, криволинейным разрезом (Рисунок 3.9 А), начинающимся латерально над паховой связкой и загибающийся медиально и книзу, заканчивающийся над средней точкой большой приводящей мышцы. Выполнена стандартная пахово-бедренная ЛАЭ (Рисунок 3.9 Б).

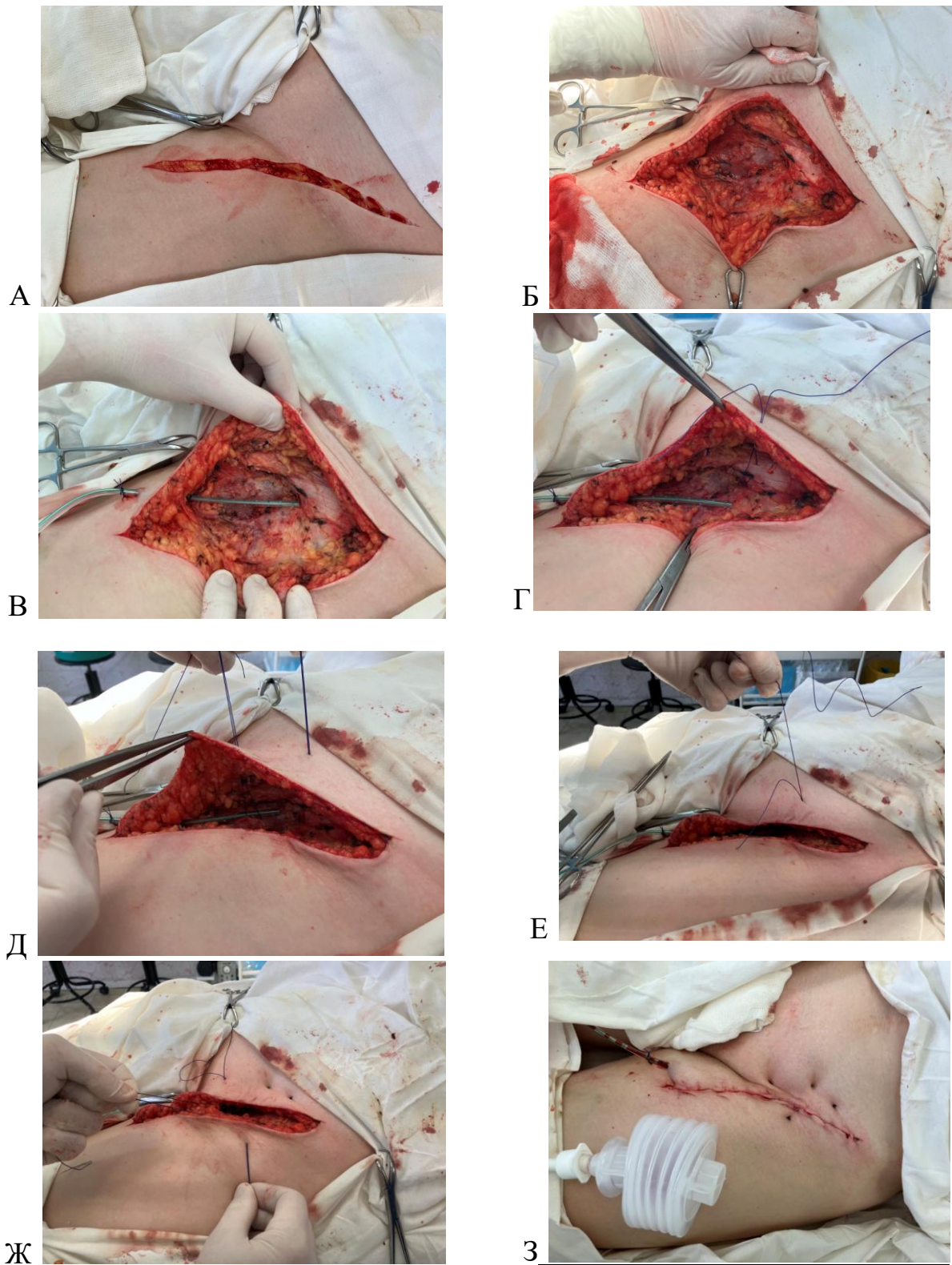


Рисунок 3.9 - Больная 3., 47 лет. Диагноз: «Диагноз: MBL кожи левого бедра pT4bN0M0, после хирургического лечения, mts в пахово-бедренные л/у слева, II кл.гр.». Этапы наложения точечных швов. А - Линия разреза, Б - Вид раны после пахово-бедренной ЛАЭ, В - Установлен дренаж, Г- Ж - Этапы наложения точечного шва, З - Полностью ушитая косметическим швом дренированная рана, видны точки от точечных швов

На дно послеоперационной раны уложен вакуумный дренаж по Редону, выведен на коже дистальнее линии разреза, дополнительно зафиксирован к коже отдельным узловым швом (Рисунок 3.9 В). Отсепарованные кожно-подкожные лоскуты зафиксированы (подшиты) к дну послеоперационной раны – к паховой связке и подлежащим отсепарованным тканям точечными рассасывающимися швами (викрил 3/00) в шахматном порядке с шагом 3 см (Рисунок 3.9 Г-Д). Всего наложено 5 точечных швов в шахматном порядке с шагом 3 см без оставления остаточной полости в ране (Рисунок 3.9 Е-Ж). Далее были наложены подкожные швы на рану на всем протяжении и кожа ушита внутрикожным косметическим швом (Рисунок 3.9 З). Пациентке проведена перевязка на следующий день после операции, далее перевязок не производилось.

В первые сутки количество раневого отделяемого было 40,0 гр, на вторые – 30,0 гр, на третьи и четвертые – 20,0 гр, на пятые сутки – 7,0 гр. Дренаж был удален, а пациентка выписана из стационара на 6-е сутки после операции. По данным УЗИ пахово-бедренной области через 3 недели после вмешательства данных за наличие лимфокист в месте оперативного вмешательства не получено. Других осложнений также не выявлено.

Таким образом, данный способ ушивания раны после паховой или пахово-бедренной ЛАЭ с помощью применения точечных швов обеспечивал быстрое приживлении послеоперационных лоскутов с ранним купированием клинически значимого раневого отделяемого и скорой выпиской пациентов без осложнений и послеоперационных лимфокист (патент на изобретение № 2827292 «Способ ушивания раны после паховой или пахово-бедренной лимфаденэктомии») [26].

Резюме

Использование чек-листа пробоподготовки показало увеличение количества описываемых диагно-значимых признаков в процентном отношении по сравнению со свободным описанием [11,58]. При внесении данных операционного материала с помощью чек-листа пробоподготовки

информативность описания первичной опухоли стала выше: в типе опухоли – на 2,4%, в уровне инвазии (по Кларку) – на 2,4%, толщине по Бреслоу – на 2,4%, наличия изъязвления – на 21,9%, описания линии резекции – на 18,8%, митозов в опухоли – на 28,9%, описания периневральной и сосудистой инвазии, наличия или отсутствия транзиторных / сателлитных МТС – на 100,0%.

С использованием чек-листа при описании удаленной клетчатки с л/у увеличился процент внесения данных: количества удаленных л/у на 86,9%, количество пораженных л/у на 58,4%, размеры наибольшего пораженного л/у – на 83,3%, прорастание в капсулу л/у – на 86,9%.

При поражении регионарных л/у метастатическим процессом после ЛАЭ проблемой является обильная раневая экссудация, лимфорея, предотвратить которую полностью не удастся, но сократить ее сроки, а также период нахождения пациента в стационаре – возможно, используя «гидровалик» после подмышечных ЛАЭ [24,57,62] и точечные швы после паховых и пахово-бедренных ЛАЭ [26]. В итоге снижается время активной экссудации и лимфореи, ускоряется приживание отсепарованных тканей и сокращается время пребывания пациента в стационаре.

При использовании гидровалика после подмышечных ЛАЭ сокращались сроки значимой лимфореи и пребывания пациента в стационаре в среднем на 5 дней ($p<0,001$). Разработанный и внедренный способ ведения больных после подмышечной лимфодиссекции защищен патентом Российской Федерации № 2719915.

При использовании точечных швов после паховых и пахово-бедренных ЛАЭ сокращались сроки значимой раневой экссудации, лимфореи и пребывания пациента в стационаре в среднем на 7 дней ($p<0,001$). На разработанный и внедренный способ получен патента Российской Федерации № 2827292.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ, СТАДИИ ПРОЦЕССА И ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1. Причины смертности и выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от сценария развития заболевания за 60 месяцев наблюдения

Исследование общей скорректированной летальности и выживаемости в основной группе и группе сравнения.

В исследуемой когорте из 337 прооперированных больных в течение 5 лет умерли 121 (общая летальность составила 35,9%, общая выживаемость – 64,1%) пациентов (Рисунок 4.1 А).

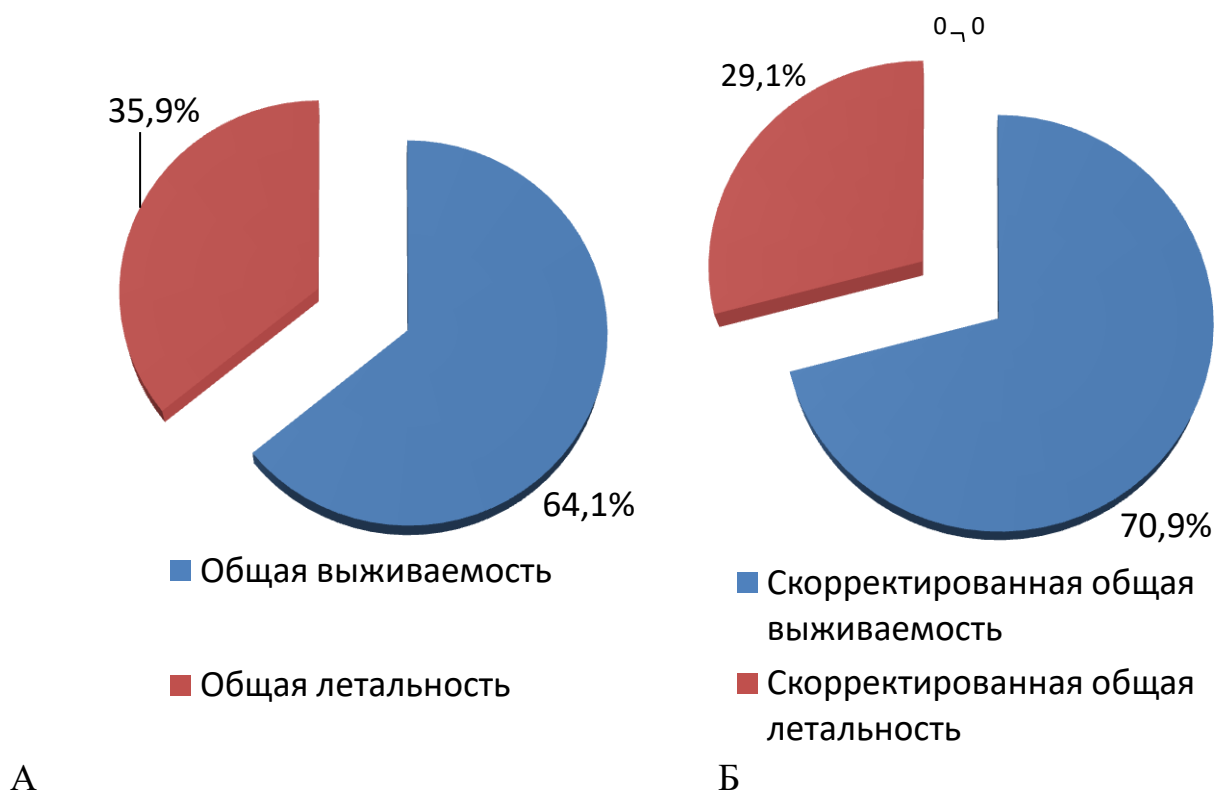


Рисунок 4.1 - Общие (А) и скорректированные (Б) выживаемость и летальность у пациентов с первичной МК в когорте (n=337) за 60 месяцев наблюдения

Из 121 пациента 98 (81,0% от n=121) больных умерли от меланомы кожи [скорректированная общая летальность составила 29,1%, скорректированная общая выживаемость – 70,9% от всей когорты (n=337); Рисунок 4.1 Б], а 23 (19,0% от n=121) пациента умерли от иных причин (Таблица 4.1, Рисунок 4.2).

Таблица 4.1 - Причины смерти пациентов с первичной МК в 5-летний период наблюдения после операции

Причины смерти		Абс. число		%	
от меланомы кожи		98		81,0	
другие причины	неонкологические	17	23	14,0	19,0
	злокачественные опухоли	6		4,6	
всего		121		100,0	

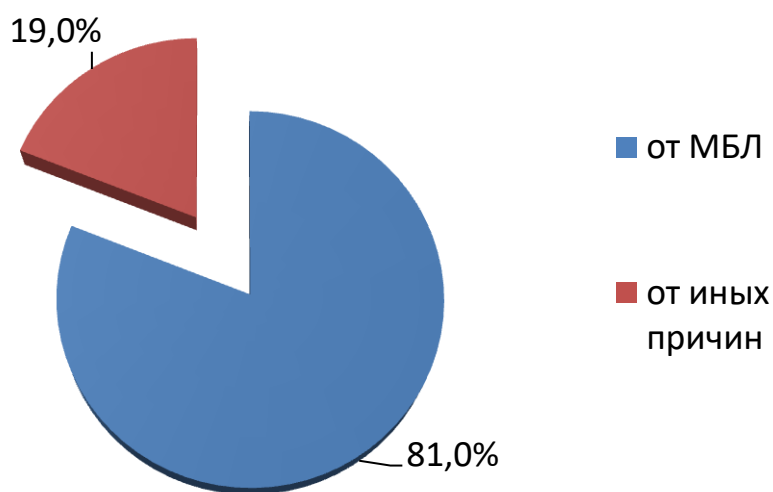


Рисунок 4.2 - Структура причин смерти у пациентов с первичной МК исследуемой когорты (n=3) за 60 месяцев наблюдения

Причиной смерти 23 пациентов стали другие заболевания: у 6 (4,6% от n=121 и 26,1% от n=23) пациентов причиной смерти оказались опухоли других локализаций. От неонкологических причин умерли 17 больных (14,0% от n=121 наблюдений и 73,9% от n=23). Среди них были: острая сердечно-сосудистая

недостаточность (ОССН) - 26,1%, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) - 13,0%, старость - 13,0%, легочно-сердечная недостаточность - 4,3%, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) - 4,3%, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) - 4,3%, отравление - 4,3%, сепсис - 4,3% (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Структура причин смерти больных первичной МК исследуемой когорты (n=337) не от меланомы за 60 месяцев наблюдения

№	Причина смерти	Абс. число	%
неонкологические заболевания			
1	ОССН	6	26,1
2	ОНМК	3	13,0
3	старость	3	13,0
4	легочно-сердечная недостаточность	1	4,3
5	ТЭЛА	1	4,3
6	ЖКК	1	4,3
7	отравление	1	4,3
8	сепсис	1	4,3
злокачественные заболевания			
9	легкого	2	8,7
10	молочной железы	1	4,3
11	поджелудочной железы	1	4,3
12	яичников	1	4,3
13	прямой кишки	1	4,3
ВСЕГО		23	100,0

Скорректированная общая выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от сценария развития заболевания.

Для анализа выживаемости пациентов в зависимости от сценария развития заболевания разработан дизайн исследования (Рисунок 2.5). Для этого использовались данные всех пациентов когорты (n=337), которые были разделены по признаку появления любой негативной динамики на 2 группы: без прогрессирования (n=171; 50,7%) и с прогрессированием (n=166; 49,3%). Кроме того, вторая группа пациентов с прогрессированием была разделена на подгруппы пациентов: с широким иссечением и РПК (n=73; 44,0%) и без РПК (n=93; 56,0%).

Основным анализируемым фактором была скорректированная общая выживаемость (COB) в периоды 60 месяцев. Так, из числа всех наблюдаемых пациентов ($n=337$) у 171 (50,7%) больного с МК не зарегистрировано случаев НД, а, следовательно, наблюдался позитивный сценарий. За 60 месяцев наблюдения летальных случаев от меланомы не было зарегистрировано и COB составила 100,0%.

Совсем иная ситуация была у пациентов с выявленной в процессе наблюдения НД (негативный сценарий). Среди 166 (49,3%, $n=337$) пациентов с НД - 98 (59,0%, $n=166$) пациентов умерли в течение 5 лет и COB составила 41,0% (медиана выживаемости достигнута на 42 месяце наблюдения).

Таким образом COB в группе без НД была статистически выше на 59,0%, чем в группе с НД за 60 месяцев (100,0% и 41,0%, $p<0,001$). ДИ 95%, медиана выживаемости при негативном сценарии составила 43 (36,5-49,5) месяца (Таблица 4.3, Рисунок 4.3).

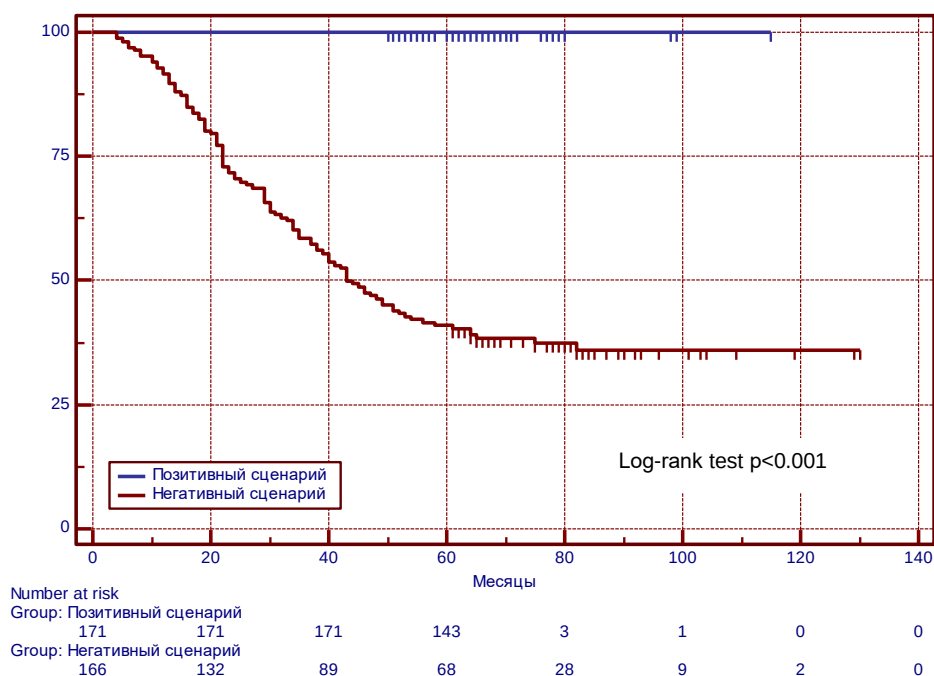


Рисунок 4.3 - COB пациентов с первичной МК при позитивном и негативном сценарии течения основного заболевания

Таблица 4.3 – СОВ пациентов с первичной МК при позитивном и негативном сценарии развития заболевания за период 60 месяцев

Группы сравнения	5-летняя СОВ		5-летняя СОВ	
	Позитивный сценарий		Негативный сценарий	
	абс. число	% от n	абс. число	% от n
основная	109 (n=109)	100,0	26 (n=73)	35,6%
контрольная	62 (n=62)	100,0	42 (n=93)	45,2%
p (основная/контрольная группа)	> 0,05		> 0,05	
все больные	171 (n=171)	100,0	68 (n=166)	41,0
Vs (p) пациенты с позитивным / негативным сценарием	59,0 % (<0,001)			

Влияние использования широкого иссечения опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом на скорректированную общую выживаемость у пациентов с первичной меланомой кожи с негативной динамикой.

В общей когорте (n=337) негативная динамика (НД) за 60 месяцев наблюдения выявлена у 166 (49,3%) пациентов. В первые 12 месяцев СОВ составила 91,6%, в период до 36 месяцев – 58,4%, а в период до 60 месяцев – 41,0%. У пациентов с НД в основной группе с РПК СОВ составила 35,6%, а в контрольной группе без РПК – 45,2%. Группы были статистически сопоставимы с $p > 0,05$ (Таблица 4.3).

У пациентов основной группы с НД в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ были ниже на 6,9% (87,7% и 94,6%; $p > 0,05$), на 1,6% (57,5% и 59,1%; $p > 0,05$) и на 9,6% (35,6% и 45,2%; $p > 0,05$), чем у пациентов из контрольной группы без РПК без статистического подтверждения. ДИ 95%, медиана выживаемости в основной группе составила 43 (32,3-57,7) месяца, а в контрольной группе - 44 (36-51,9) месяца (Таблица 4.4, Рисунок 4.4).

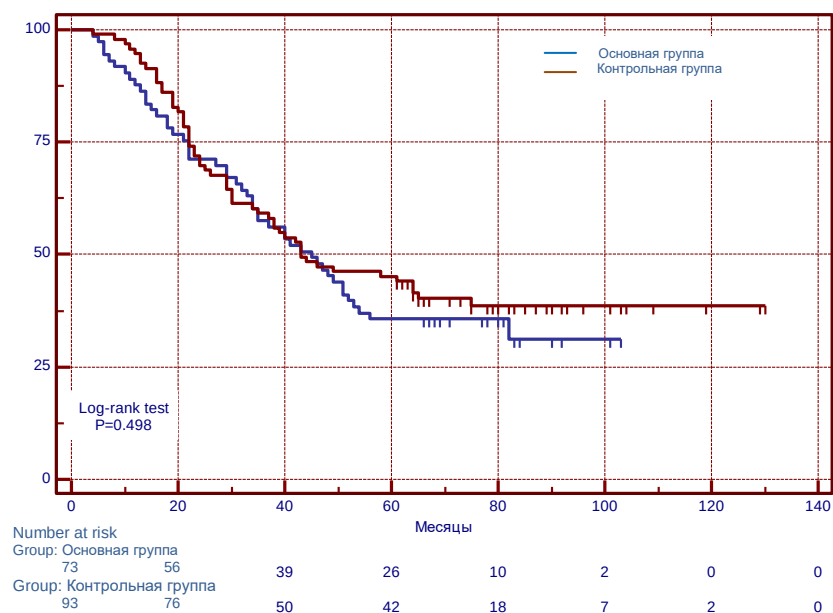


Рисунок 4.4 - COB у пациентов основной и контрольной групп при негативном сценарии заболевания

Таблица 4.4 - COB у пациентов с первичной МК при негативном сценарии течения основного заболевания за период 60 месяцев

Группа больных	Стадия заболева ния	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	% от п	абс. число	% от п	*p	абс. число	% от п	*p	*p ₁
основная (n=73)	0-IIa, n=9	9	100,0	7	77,8	0,500	4	44,4	0,063	0,250
	IIb-IIc, n=53	47	88,7	31	58,5	<0,001	19	35,8	<0,001	<0,001
	IIIb-IIIc, n=11	8	72,7	4	36,4	0,125	3	27,3	0,063	1,0
всего по основной группе		64	87,7	42	57,5	<0,001	26	35,6	<0,001	<0,001
Контроль ная (n=93)	0-IIa, n=21	20	95,2	11	52,4	0,004	9	42,9	0,001	0,5
	IIb-IIc, n=63	60	95,2	41	65,1	<0,001	31	49,2	<0,001	0,002
	IIIb-IIIc, n=9	8	88,9	3	33,3	0,063	2	22,2	0,031	1,0

Продолжение Таблицы 4.4

всего по контрольной группе		88	94,6	55	59,1	<0,001	42	45,2	<0,001	0,004
все больные (n=166)	0-IIa, n=30	29	96,7	18	60,0	0,001	13	43,3	<0,001	0,063
	IIb-IIc, n=116	107	92,2	72	62,1	<0,001	50	43,1	<0,001	<0,001
	IIIb-IIIc, n=20	16	80,0	7	35,0	0,004	5	25,0	0,001	0,500
Всего, n=166		152	91,6	97	58,4	<0,001	68	41,0	<0,001	<0,001
Vs (p) основная / контрольная группа		Δ 6,9 (0,122)		Δ 1,6 (0,836)			Δ 9,6 (0,212)			
Vs (p) основная / контрольная группа с 0-IIa st.		Δ 4,8 (0,504)		Δ 25,4 (0,193)			Δ 1,5 (0,939)			
Vs (p) основная / контрольная группа с IIb-IIc st.		Δ 6,5 (0,193)		Δ 6,6 (0,466)			Δ 13,4 (0,147)			
Vs (p) основная / контрольная группа с IIIb-IIIc st.		Δ 16,2 (0,368)		Δ 3,1 (0,885)			Δ 5,1 (0,793)			
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции										

У пациентов с НД с 0-IIa st. из основной группы в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ были выше на 4,8% (100,0% и 95,2%; $p>0,05$), на 25,4% (77,8% и 52,4%; $p>0,05$) и на 1,5% (44,4% и 42,9%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы (Таблица 4.4).

У пациентов с НД с IIb-IIc st. из основной группы в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ были ниже на 6,5% (88,7% и 95,2%; $p>0,05$), на 6,6% (58,5% и 65,1%; $p>0,05$) и на 13,4% (35,8% и 49,2%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы (Таблица 4.4).

У пациентов с НД с IIIb-IIIc st. из основной группы в период наблюдения до 12 месяцев показатели СОВ были ниже на 16,2% (72,7% и 88,9%; $p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев показатели СОВ были выше 3,1% (36,4% и 33,3%;

$p>0,05$) и на 2,3% (27,3% и 22,2%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы (Таблица 4.4).

Таким образом, СОВ находилась в прямой зависимости от сценария развития НД. При отсутствии НД у пациентов не регистрировались случаи смертельных исходов, а 5-летняя СОВ находилась на уровне 100,0%, тогда как при появлении НД она достоверно снижалась до 41,0% ($\Delta 59,0\%$; $p<0,001$).

4.2. Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи от объема хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом

Проанализировано влияние широкого иссечения опухоли с РПК перед классическим линейным ушиванием у пациентов с первичной меланомой кожи (МК) на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и скорректированную общую выживаемость (СОВ) у пациентов с МК 0-IIIc st. [3,28,43,48,54,55,59,60,61]. Для проведения исследования разработан дизайн (Рисунок 2.6).

Выживаемость без прогрессирования процесса у пациентов с первичной меланомой кожи в основной и контрольной группах.

В изучаемой когорте в первый год наблюдения НД была отмечена у 30,6% пациентов. В период 3-х летнего наблюдения НД выявлена у 45,7% больных. В период 5-летнего наблюдения НД выявлена у 49,3% пациентов, а ВБП в эти периоды составила 69,4%, 54,3% и 50,7%. У пациентов с МК из основной группы в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше на 10,3% (74,2% и 63,9%; $p=0,041$), на 15,7% (61,5% и 45,8%; $p=0,004$) и на 19,9% (59,9% и 40,0%; $p<0,001$), чем у пациентов из контрольной группы (Таблица 4.5, Рисунок 4.5 - 4.6).

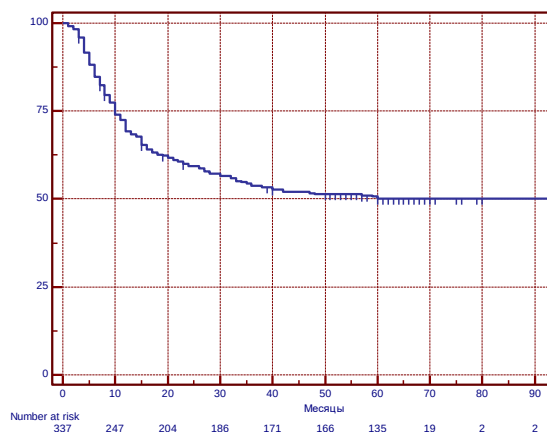


Рисунок 4.5 - ВБП пациентов с МК всей когорты (n=337)

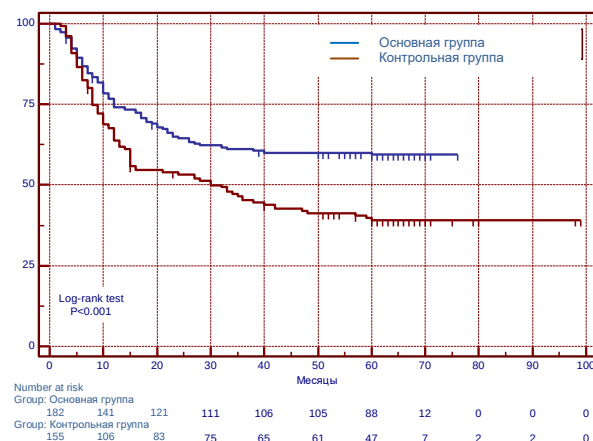


Рисунок 4.6 - ВБП с МК в основной и контрольной группах

При анализе по стадиям, у пациентов с *0-IIa st.* основной группы в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше, чем у пациентов в контрольной группе на 11,1% (94,2% и 83,1%; $p=0,045$), на 17,0% (89,9% и 72,9%; $p=0,013$) и на 22,6% (87,0% и 64,4%; $p=0,003$); Таблица 4.5, Рисунок 4.7

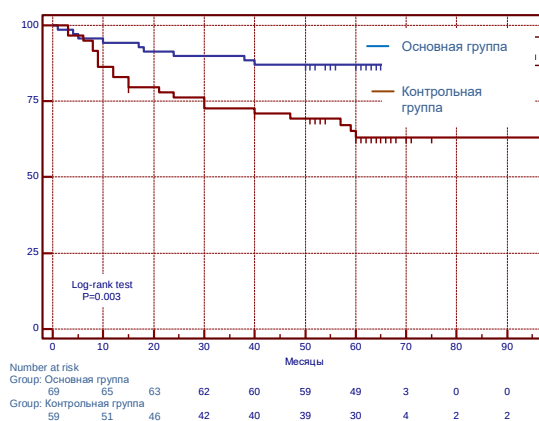


Рисунок 4.7 - ВБП у пациентов МК в основной и контрольной группах с 0-IIa st.

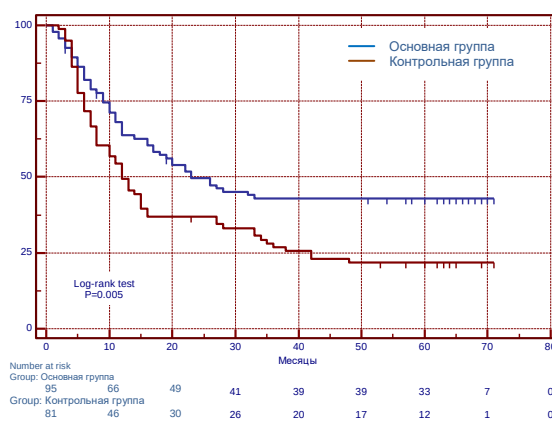


Рисунок 4.8 - ВБП у пациентов с МК в основной и контрольной группах с IIb-IIc st.

У пациентов с МК в основной группе с *IIb-IIc st.* в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше на 14,8% (64,2% и 49,4%; $p=0,048$), на 17,0% (44,2% и 27,2%; $p=0,020$) и на 22,0% (44,2% и 22,2%; $p=0,002$), чем у пациентов из контрольной группы (Таблица 4.5, Рисунок 4.8).

Примечание: * - p – показатель статистической значимости различий с периодом 12 месяцев;
p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев

У пациентов с МК с *IIIb-IIIc st.* в основной группе ВБП в период наблюдения до 12 месяцев была ниже на 16,7% (50,0% и 66,7%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы; в период до 36 месяцев была выше на 4,4% (44,4% и 40,0%; $p>0,05$); в период наблюдения до 60 месяцев была ниже на 1,1% (38,9% и 40,0%; $p>0,05$); Таблица 4.5, Рисунок 4.9.

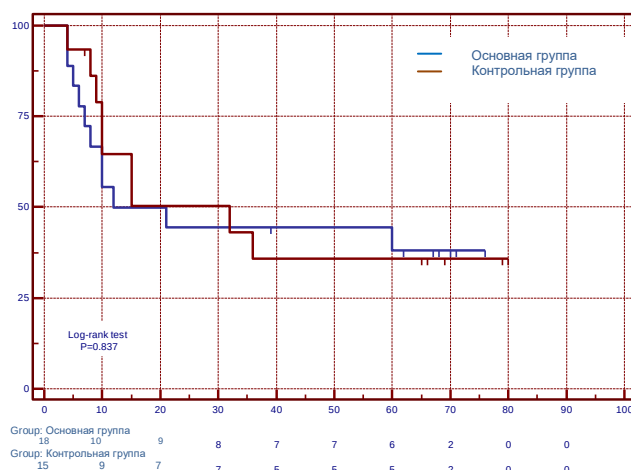


Рисунок 4.9 - ВБП у пациентов с МК в основной и контрольной группах с *IIIb-IIIc st.*

Скорректированная общая выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в основной группе и группе сравнения.

По всей когорте в период до 12 месяцев СОВ у пациентов составила 95,8%, в период до 36 месяцев - 79,5%, в период до 60 месяцев - 70,9%, а медиана выживаемости не достигнута (Таблица 4.6, Рисунок 4.10).

У пациентов с МК из основной группы с широким иссечением и РПК СОВ в период наблюдения после операции до 12 месяцев была ниже на 1,7% (95,1% и 96,8%; $p>0,05$), в период до 36 и 60 месяцев была выше на 7,5% (83,0% и 75,5%; $p>0,05$) и на 7,1% (74,2% и 67,1%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы. ДИ 95%, медиана выживаемости не достигнута (Таблица 4.6, Рисунок 4.11).

Примечание: * - p – показатель статистической значимости различий с периодом 12 месяцев;
p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев

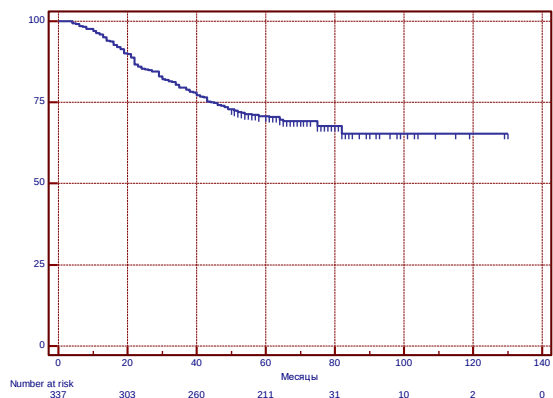


Рисунок 4.10 - COB пациентов с МК всей когорты (n=337)

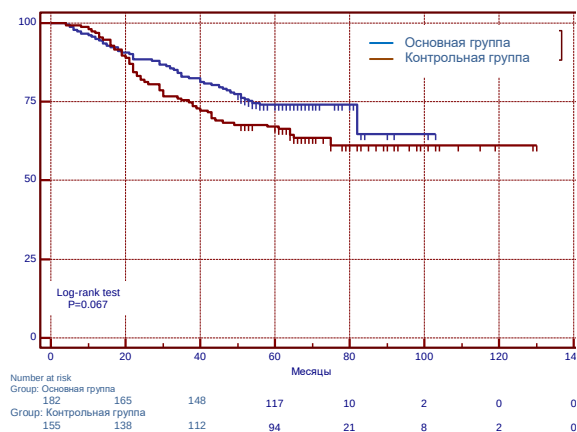


Рисунок 4.11 - COB пациентов с МК в основной и контрольной группах

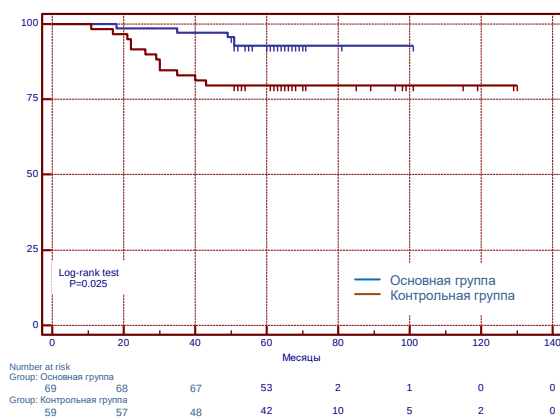


Рисунок 4.12 - COB пациентов с МК в основной и контрольной группах с 0-IIa st.

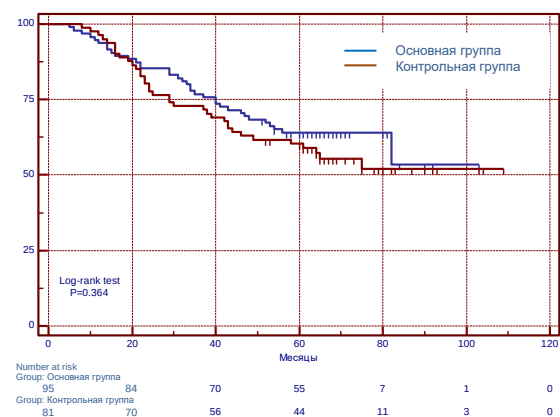


Рисунок 4.13 - COB пациентов с МК в основной и контрольной группах с IIb-IIc st.

При анализе по стадиям, у пациентов с МК с 0-IIa st. в основной группе показатели COB в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев были выше на 1,7% (100,0% и 98,3%; $p>0,05$), на 14,0% (97,1% и 83,1%; $p=0,007$) и на 13,1% (92,8% и 79,7%; $p=0,029$), чем у пациентов из контрольной группы. Медиана выживаемости в группах не достигнута (Таблица 4.6, Рисунок 4.12).

У пациентов с МК с IIb-IIc st. из основной группы COB были ниже на 2,6% (93,7% и 96,3%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 12 месяцев. В период до 36 и 60 месяцев была выше на 4,0%

(76,8% и 72,8%; $p>0,05$) и на 3,7% (64,2% и 60,5%; $p>0,05$). Медиана выживаемости в группах не достигнута (Таблица 4.6, Рисунок 4.13).

У пациентов с МК с *IIIb-IIIc st.* из основной группы СОВ в период наблюдения до 12 месяцев была ниже, чем в контрольной группе на 10,0% (83,3% и 93,3%; $p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев СОВ была выше на 1,1% (61,1% и 60,0%; $p>0,05$) и на 2,3% (55,6% и 53,3%; $p>0,05$). Медиана выживаемости в группах не достигнута (Таблица 4.6, Рисунок 4.14).

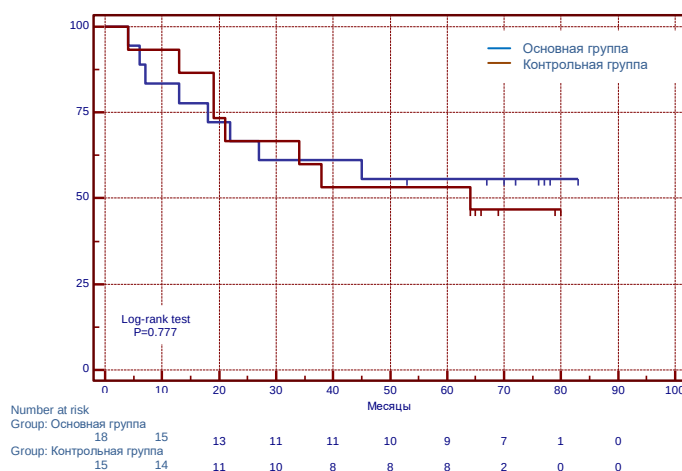


Рисунок 4.14 - СОВ пациентов с МК в основной и контрольной группах с *IIIb-IIIc st.*

Таким образом, ВБП у пациентов основной группы с широким иссечением и РПК была выше, чем в контрольной группе со стандартным иссечением без РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 10,3% ($p=0,041$), 15,7% ($p=0,004$) и 19,9% ($p<0,001$) с тенденцией к увеличению этого показателя в долгосрочной перспективе без влияния на СОВ по группам.

При анализе по стадиям ВБП была выше у пациентов основной группы, чем у пациентов контрольной группы на всем протяжении наблюдения до 5 летнего рубежа.

У пациентов с *0-IIa st.* в период до 12, 36 и 60 месяцев разница в ВБП между группами составила 11,1% ($p=0,045$), 17,0% ($p=0,013$) и 22,6% ($p=0,003$). Причем в этой подгруппе обнаруживается статистически достоверная разница в СОВ через

18 месяцев после операции, которая сохранялась до конца наблюдения: в период до 36 и 60 месяцев с более высокими показателями в основной группе на 14,0% ($p=0,007$) и на 13,1% ($p=0,029$) по сравнению с контрольной группой.

У пациентов с МК с *Ib-IIc st.* из основной группы ВБП была статистически выше, чем у пациентов из контрольной группы в период до 12, 36 и 60 месяцев на 14,8% ($p=0,048$), на 17,0% ($p=0,020$) и на 22,0% ($p=0,002$) без влияния на СОВ в обеих группах.

4.3. Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи от типа разреза с реконструктивно-пластическим компонентом

Произведен анализ выживаемости пациентов в группах сравнения в зависимости от типа широкого разреза с РПК при иссечении опухоли. Из 337 больных в исследовании использовались данные 329. Были исключены 8 пациентов из контрольной группы с иным типом иссечения, кроме эллипсовидного (5 пациентов с ампутациями пальцев и 3 пациента с МК ушной раковины, которым произведено 2 резекции и 1 ампутация ушной раковины); Рисунок 2.7.

Основная группа с широким иссечением опухоли и РПК была разделена на 2 подгруппы в зависимости от формы удаляемого лоскута кожи с опухолью. В подгруппе «А» было 98 больных с широким округлым (равноудаленным отступлением от края опухоли) и РПК с перемещением окружающих тканей. В подгруппе «В» было 84 больных с широким эллипсовидным разрезом (широким отступлением перпендикулярно лимфооттоку и увеличенным в 2,5 - 3 раза отступлением вдоль его оси) с РПК путем перемещения кожных лоскутов. В подгруппе сравнения «С» было 147 больных.

Производился анализ ВБП и СОВ в периоды 12, 36 и 60 месяцев пациентов из основной группы с разным видом широкого иссечения МК и РПК «А» и «В», и в отдельности с каждой из них - с подгруппой «С» со стандартным иссечением без РПК (Рисунок 2.7).

Выживаемость без прогрессирования пациентов с первичной меланомой кожи основной группы с округлым «А» и эллипсовидным «В» разрезами кожи.

При сравнении ВБП пациентов основной группы между подгруппами с округлым «А» и эллипсовидным «В» разрезами разница не была статистически достоверной как по подгруппам в целом, так и при сравнении по выделенным стадиям ($p>0,05$). У пациентов с МК из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была ниже на 1,5% (73,5% и 75,0%; $p>0,05$), на 0,7% (61,2% и 61,9%; $p>0,05$) и на 1,5% (59,2% и 60,7%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 - ВБП пациентов с МК в основной и контрольной группах

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	% от п	абс. числ о	% от п	*р	абс. чис ло	% от п	*р	*р ₁
Основная группа										
округлый разрез «А»	0-IIa, n=38	35	92,1	34	89,5	1,0	32	84,2	0,250	0,5
	IIb-IIc, n=52	35	67,3	24	46,2	0,001	24	46,2	0,001	1,0
	IIIb-IIIc, n=8	2	25,0	2	25,0	1,0	2	25,0	1,0	1,0
всего с округлым разрезом (n=98)		72	73,5	60	61,2	<0,001	58	59,2	<0,001	0,5
эллипсови дный разрез «В»	0-IIa, n=31	30	96,8	28	90,3	0,5	28	90,3	0,5	1,0
	IIb-IIc, n=43	26	60,5	18	41,9	0,008	18	41,9	0,008	1,0
	IIIb-IIIc, n=10	7	70,0	6	60,0	1,0	5	50,0	0,5	1,0
всего с эллипсовидным разрезом (n=84)		63	75,0	52	61,9	0,001	51	60,7	<0,001	1,0
всего по основной группе (n=182)		135	74,2	112	61,5	<0,001	109	59,9	<0,001	0,250
Контрольная группа										
эллипсови дный разрез «С»	0-IIa, n=58	48	82,8	42	72,4	0,031	37	63,8	0,001	0,063
	IIb-IIc, n=78	37	47,4	19	24,4	<0,001	17	21,8	<0,001	0,5
	IIIb-IIIc, n=11	7	63,6	4	36,4	0,250	4	36,4	0,250	1,0
всего с эллипсовидным разрезом (n=147)		92	62,6	65	44,2	<0,001	58	39,5	<0,001	0,016

Продолжение Таблицы 4.7

Vs (p) в основной группе между подгруппами «А» и «В» с 0-IIa st.	Δ 4,7 (0,406)	Δ 0,8 (0,913)	Δ 6,1 (0,456)
Vs (p) в основной группе между подгруппами «А» и «В» с IIb-IIc st.	Δ 6,8 (0,491)	Δ 4,3 (0,675)	Δ 4,3 (0,675)
Vs (p) в основной группе между подгруппами «А» и «В» с IIIb-IIIc st.	Δ 45,0 (0,058)	Δ 35,0 (0,138)	Δ 25,0 (0,280)
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» основной группы с разными разрезами по всем стадиям	Δ 1,5 (0,818)	Δ 0,7 (0,923)	Δ 1,5 (0,837)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с 0-IIa st.	Δ 9,3 (0,123)	Δ 17,1 (0,044)	Δ 20,4 (0,030)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 19,9 (0,025)	Δ 21,8 (0,010)	Δ 24,4 (0,003)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIIb-IIIc st.	Δ 38,6 (0,096)	Δ 11,4 (0,598)	Δ 11,4 (0,598)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» по всем стадиям	Δ 10,9 (0,076)	Δ 17,0 (0,009)	Δ 19,7 (0,003)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с 0-IIa st.	Δ 14,0 (0,056)	Δ 17,9 (0,050)	Δ 26,5 (0,007)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 13,1 (0,167)	Δ 17,5 (0,046)	Δ 20,1 (0,020)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIIb-IIIc st.	Δ 6,4 (0,756)	Δ 23,6 (0,280)	Δ 13,6 (0,529)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» по всем стадиям	Δ 12,4 (0,050)	Δ 17,7 (0,010)	Δ 21,2 (0,002)
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции. «А» - подгруппа с округлым разрезом основной группы; «В» - подгруппа с эллипсовидным разрезом основной группы; «С» - подгруппа с эллипсовидным разрезом группы сравнения			

У пациентов с МК с 0-IIa st. из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК ВБП в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев была ниже на 4,7% (92,1% и 96,8%; $p>0,05$), на 0,8% (89,5% и 90,3%; $p>0,05$), и на 6,1% (84,2% и 90,3%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК (Таблица 4.7).

У пациентов с МК с *Ib-IIc st.* из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения до 12 месяцев ВБП была больше на 6,8% (67,3% и 60,5%; $p>0,05$), а в период до 36 и 60 месяцев – одинаково на 4,3% (46,2% и 41,9%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК (Таблица 4.7).

У пациентов с МК с *IIIb-IIIc st.* из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была меньше на 45,0% (25,0% и 70,0%; $p>0,05$), 35,0% (25,0% и 60,0%; $p>0,05$) и 25,0% (25,0% и 50%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК (Таблица 4.7).

Сравнение выживаемости без прогрессирования процесса пациентов с меланомой кожи основной группы (с округлым разрезом) и пациентов из контрольной группы.

У пациентов с МК из основной группы в подгруппе «А» с округлым разрезом и РПК ВБП была выше, чем в подгруппе «С» без РПК из группы сравнения в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев после операции на 10,9% (73,5% и 62,6%; $p>0,05$), на 17,0% (61,2% и 44,2%; $p=0,009$) и на 19,7% (59,2% и 39,5%; $p=0,003$); Таблица 4.7, Рисунок 4.15.

У пациентов с МК *0-IIA st.* с округлым разрезом и РПК подгруппы «А» ВБП была выше, чем в подгруппе «С» без РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев после операции на 9,3% (92,1% и 82,8%; $p>0,05$), на 17,1% (89,5% и 72,4%; $p=0,044$) и на 20,4% (84,2% и 63,8%; $p=0,03$); Таблица 4.7, Рисунок 4.16.

У пациентов с МК *Ib-IIc st.* с округлым разрезом и РПК подгруппы «А» ВБП была выше, чем в подгруппе «С» без РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев после операции на 19,9% (67,3% и 47,4%; $p=0,025$), на 21,8% (46,2% и 24,4%; $p=0,010$) и на 24,4% (46,2% и 21,8%; $p=0,003$); Таблица 4.7, Рисунок 4.17.

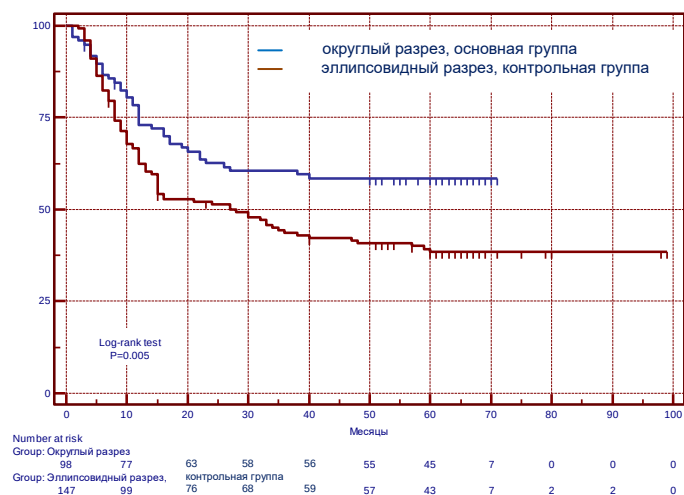


Рисунок 4.15 - ВВП пациентов МК между подгруппами «А» с округлым разрезом из основной группы и подгруппой «С» с эллипсовидным разрезом из контрольной группы

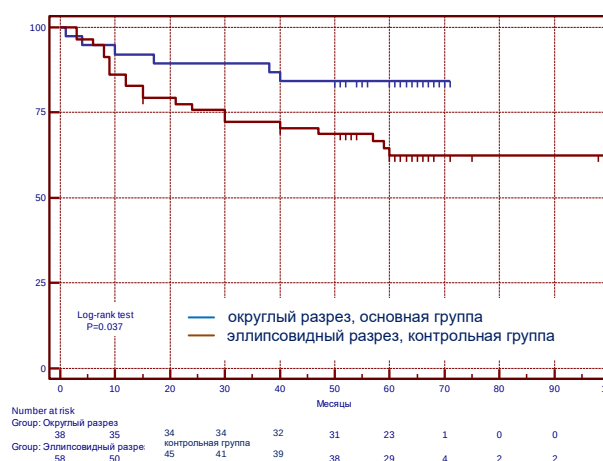


Рисунок 4.16 - ВВП пациентов МК между подгруппами с округлым разрезом основной группы «А» и эллипсовидным разрезом подгруппы «С» из контрольной группы с 0-IIa st.

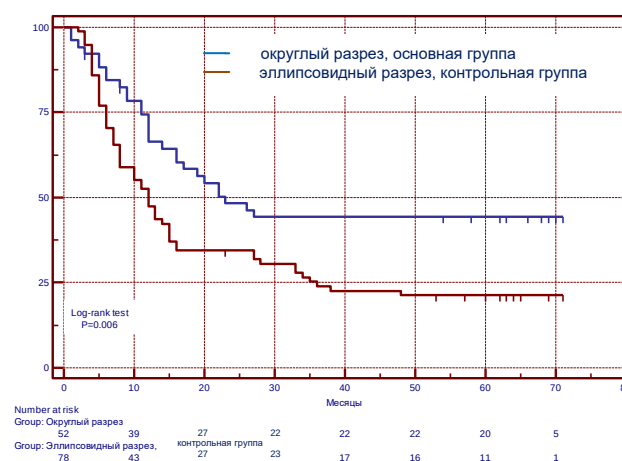


Рисунок 4.17 - ВВП пациентов МК между подгруппами с округлым разрезом из основной группы «А» и эллипсовидным разрезом подгруппы «С» из контрольной группы с IIb-IIc st.

У пациентов с МК IIIb-IIIc st. подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК ВВП была меньше, чем в подгруппе «С» с эллипсовидным разрезом без РПК в период наблюдения до 12 месяцев на 38,6% (25,0% и 63,6%; $p>0,05$), до 36 и 60 месяцев наблюдения одинаково на 11,4% (25,0% и 36,4%; $p>0,05$); Таблица 4.7.

Выживаемость без прогрессирования процесса пациентов с первичной меланомой кожи подгруппы с эллипсовидным разрезом основной и контрольной групп.

У пациентов с МК в подгруппе «В» с эллипсовидным разрезом и РПК ВБП была выше, чем в подгруппе «С» без РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 12,4% (75,0% и 62,6%; $p=0,05$), на 17,7% (61,9% и 44,2%; $p=0,01$) и на 21,2% (60,7% и 39,5%; $p=0,002$); Таблица 4.7, Рисунок 4.18.

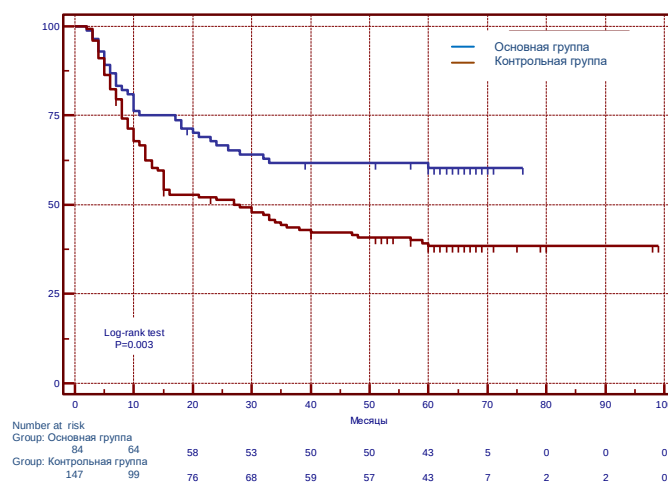


Рисунок 4.18 - ВБП пациентов МК между подгруппами «В» с эллипсовидным разрезом основной группы и «С» контрольной группы

У пациентов с МК 0-IIa st. в подгруппе «В» с эллипсовидным разрезом и РПК ВБП была выше, чем в подгруппе «С» без РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 14,0% (96,8% и 82,8%; $p>0,05$), на 17,9% (90,3% и 72,4%; $p=0,05$) и на 26,5% (90,3% и 63,8%; $p=0,007$); Таблица 4.7, Рисунок 4.19.

У пациентов с МК IIb-IIc st. в подгруппе с эллипсовидным разрезом и РПК «В» ВБП была выше, чем в подгруппе «С» без РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 13,1% (60,5% и 47,4%; $p>0,05$), на 17,5% (41,9% и 24,4%; $p=0,046$) и на 20,1% (41,9% и 21,8%; $p=0,02$); Таблица 4.7, Рисунок 4.20.

У пациентов с МК IIIb-IIIc st. в подгруппе «В» с эллипсовидным разрезом и РПК ВБП была выше, чем в подгруппе «С» без РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 6,4% (70,0% и 63,6%; $p>0,05$), на 23,6% (60,0% и 36,4%; $p>0,05$) и на 13,6% (50,0% и 36,4%; $p>0,05$); Таблица 4.7.

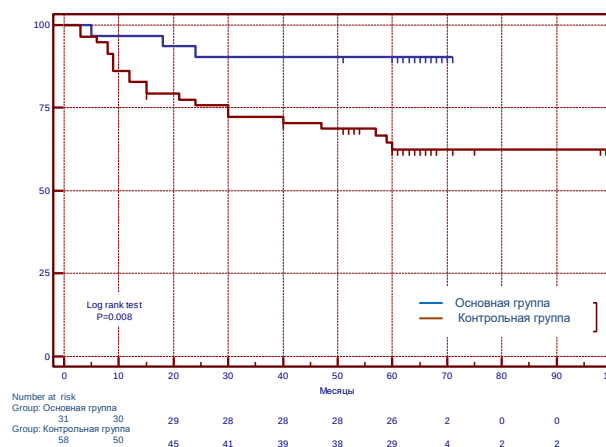


Рисунок 4.19 - ВБП пациентов МК между подгруппами с эллипсовидным разрезом «В» из основной группы и «С» из контрольной группы с 0-IIa st.

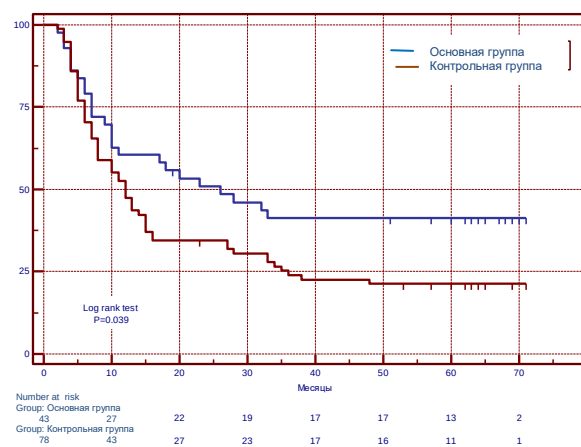


Рисунок 4.20 - ВБП пациентов МК между подгруппами с эллипсовидным разрезом «В» из основной группы и «С» из контрольной группы с IIb-IIc st.

Скорректированная общая выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи с разным типом иссечения опухоли.

У пациентов с первичной МК из основной группы в подгруппе «А» с широким округлым иссечением МК показатели СОВ были ниже, чем у пациентов основной группы из подгруппы «В» с широким эллипсовидным иссечением в период наблюдения после вмешательства до 12, 36 и 60 месяцев на 2,5% (93,9% и 96,4%; $p>0,05$), на 9,5% (78,6% и 88,1%; $p>0,05$) и на 8,2% (70,4% и 78,6%; $p>0,05$). ДИ 95%, медиана выживаемости не достигнута в подгруппах (Таблица 4.8, Рисунок 4.21).

У пациентов 0-IIa st. основной группы из подгруппы «А» с МК с широким округлым иссечением не было разницы в СОВ перед пациентами основной группы из подгруппы «В» с широким эллипсовидным иссечением в период наблюдения до 12 месяцев (по 100,0% в обеих группах, $p>0,05$). В период наблюдения до 36 месяцев в подгруппе «А» СОВ была выше на 0,6% (97,4% и 96,8%; $p>0,05$), а в период до 60 месяцев СОВ в подгруппе «А» была ниже на 1,4% (92,1% и 93,5%; $p>0,05$), чем в подгруппе «В», Таблица 4.8.

Таблица 4.8 - СОВ пациентов с МК за период 60 месяцев (все пациенты, исключая другие типы иссечений, кроме округлых и эллипсовидных)

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	% от п	абс. чис ло	% от п	*p	абс. числ о	% от п	*p	*p ₁
Основная группа										
округлы й разрез «А»	0-IIa, n=38	38	100,0	37	97,4	1,0	35	92,1	0,250	0,500
	IIb-IIc, n=52	49	94,2	38	73,1	0,001	32	61,5	<0,001	0,031
	IIIb-IIIc, n=8	5	62,5	2	25,0	0,250	2	25,0	0,250	1,0
всего с округлым разрезом (n=98)		92	93,9	77	78,6	<0,001	69	70,4	<0,001	0,008
эллипсов идный разрез «В»	0-IIa, n=31	31	100,0	30	96,8	1,0	29	93,5	0,5	1,0
	IIb-IIc, n=43	40	93,0	35	81,4	0,063	29	67,4	0,001	0,031
	IIIb-IIIc, n=10	10	100,0	9	90,0	1,0	8	80,0	0,5	1,0
всего с эллипсовидным разрезом (n=84)		81	96,4	74	88,1	0,016	66	78,6	<0,001	0,008
всего по основной группе (n=182)		173	95,1	151	83,0	<0,001	135	74,2	<0,001	<0,001
Контрольная группа										
эллипсов идный разрез«С »	0-IIa, n=58	57	98,3	48	82,8	0,004	46	79,3	0,001	0,5
	IIb-IIc, n=78	75	96,2	56	71,8	<0,001	46	59,0	<0,001	0,002
	IIIb-IIIc, n=11	11	100,0	6	54,5	0,063	5	45,5	0,031	1,0
всего с эллипсовидным разрезом (n=147)		143	97,3	110	74,8	<0,001	97	66,0	<0,001	<0,001
Vs (p) в основной группе между подгруппами «А» и «В» с 0-IIa st.		Δ 0,0 (1,0)		Δ 0,6 (0,882)			Δ 1,4 (0,824)			
Vs (p) в основной группе между подгруппами «А» и «В» с IIb-IIc st.		Δ 1,2 (0,811)		Δ 8,3 (0,340)			Δ 5,9 (0,551)			

Продолжение Таблицы 4.8

Vs (p) в основной группе между подгруппами «А» и «В» с IIb-IIIc st.	$\Delta 37,5$ (0,040)	$\Delta 65,0$ (0,005)	$\Delta 55,0$ (0,020)
Vs (p) в основной группе между подгруппами «А» и «В» по всем стадиям	$\Delta 2,5$ (0,438)	$\Delta 9,5$ (0,089)	$\Delta 8,2$ (0,208)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с 0-IIa st.	$\Delta 1,7$ (0,419)	$\Delta 14,6$ (0,028)	$\Delta 12,8$ (0,091)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIc st.	$\Delta 2,0$ (0,594)	$\Delta 1,3$ (0,811)	$\Delta 2,5$ (0,776)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIIc st.	$\Delta 37,5$ (0,027)	$\Delta 29,5$ (0,198)	$\Delta 20,5$ (0,361)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» по всем стадиям	$\Delta 3,4$ (0,186)	$\Delta 3,8$ (0,493)	$\Delta 4,4$ (0,460)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с 0-IIa st.	$\Delta 1,7$ (0,465)	$\Delta 14,0$ (0,057)	$\Delta 14,2$ (0,080)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIc st.	$\Delta 3,2$ (0,437)	$\Delta 9,6$ (0,242)	$\Delta 8,4$ (0,362)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIIc st.	$\Delta 0,0$ (1,0)	$\Delta 35,5$ (0,072)	$\Delta 34,5$ (0,015)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» по всем стадиям	$\Delta 0,9$ (0,701)	$\Delta 13,3$ (0,016)	$\Delta 12,6$ (0,043)
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции. «А» - подгруппа с округлым разрезом основной группы; «В» - подгруппа с эллипсовидным разрезом основной группы; «С» - подгруппа с эллипсовидным разрезом группы сравнения			

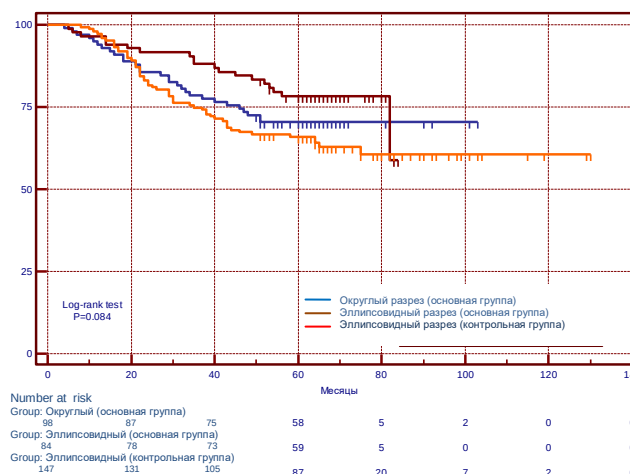


Рисунок 4.21 - COB у пациентов с МК в подгруппах с округлым «А», эллипсовидным «В» разрезами основной группы и эллипсовидным «С» контрольной группы

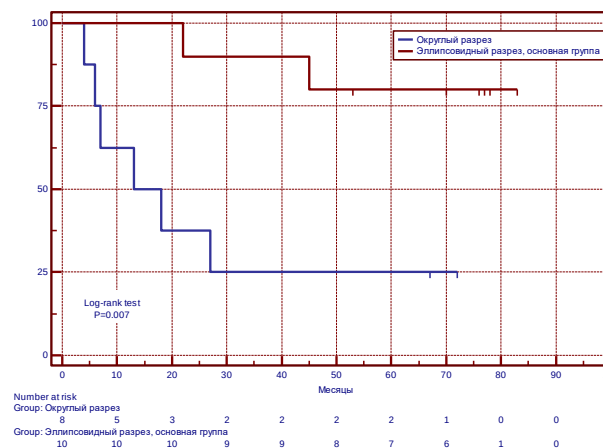


Рисунок 4.22 – COB у пациентов с МК основной группы в подгруппах с округлым «А» и эллипсовидным «В» разрезами с IIb-IIIc st.

У пациентов с МК IIb-IIIc st. основной группы из подгруппы «А» с округлым разрезом до 12 месяцев наблюдения показатели COB были выше на 1,2% (94,2% и 93,0%, $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с широким эллипсовидным разрезом, а в период до 36 и 60 месяцев - были ниже на 8,3% (73,1% и 81,4%; $p>0,05$) и на 5,9% (61,5% и 67,4%; $p>0,05$).

У пациентов с МК с IIb-IIIc st. с широким иссечением и РПК основной группы из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом показатели COB в период до 12, 36 и 60 месяцев были выше на 37,5% (100,0% и 62,5%; $p=0,04$), на 65,0% (90,0% и 25,0%; $p=0,005$) и на 55,0% (80,0% и 25,0%; $p=0,02$), чем у пациентов из подгруппы «А» с округлым разрезом. ДИ 95%, с эллипсовидным разрезом подгруппы «В» – медиана выживаемости не достигнута, с округлым разрезом подгруппы «А» – достигнута в 13 (8,5 – 30,6) месяцев (Таблица 4.8, Рисунок 4.22).

При сравнении COB у пациентов с МК основной группы «А» с округлым иссечением и РПК с COB пациентов из контрольной группы «С» со стандартным эллипсовидным разрезом без РПК, статистической достоверности в различиях не получено. У пациентов подгруппы «А» показатели COB в период наблюдения до 12 месяцев были ниже на 3,4% (93,9% и 97,3%; $p>0,05$), а в период до 36 и 60

месяцев, наоборот, выше на 3,8% (78,6% и 74,8%; $p>0,05$) и на 4,4% (70,4% и 66,0%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» (Таблица 4.8).

У пациентов с МК с *0-IIa st.* показатели СОВ в подгруппе «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев были выше на 1,7% (100,0% и 98,3%; $p>0,05$), на 14,6% (97,4% и 82,8%; $p=0,028$) и на 12,8% (92,1% и 79,3%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» без РПК. ДИ 95%, медиана выживаемости не достигнута в подгруппах (Таблица 4.8, Рисунок 4.23).

У пациентов с МК с *IIb-IIIc st.* в подгруппе «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения показатели СОВ до 12 месяцев были ниже на 2,0% (94,2% и 96,2%; $p>0,05$), а до 36 и 60 месяцев, наоборот, выше на 1,3% (73,1% и 71,8%; $p>0,05$) и на 2,5% (61,5% и 59,0%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК.

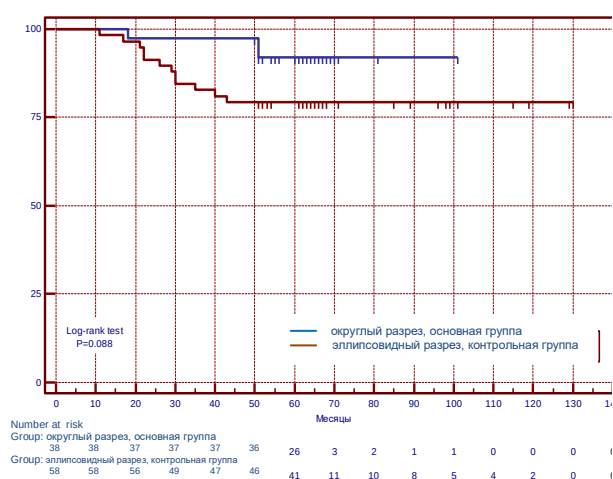


Рисунок 4.23 - СОВ пациентов с МК в подгруппах с округлым разрезом и РПК «А» и эллипсовидным разрезом без РПК «С» с *0-IIa st.*

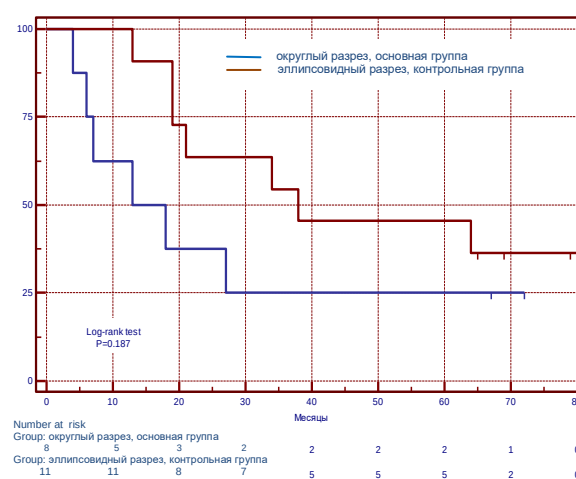


Рисунок 4.24 - СОВ у пациентов с МК в подгруппах с округлым разрезом и РПК «А» и эллипсовидным разрезом без РПК «С» с *IIb-IIIc st.*

У пациентов МК с *IIIb-IIIc st.* подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК показатели СОВ были выше в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 37,5% (100,0% и 62,5%; $p=0,027$), на 29,5% (54,5% и 25,0%; $p>0,05$) и на 20,5% (45,5% и 25,0%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «А» с округлым разрезом

и РПК. ДИ 95%, в подгруппе «А» при округлом разрезе медиана выживаемости достигнута в 13 (8,5 – 30,6) месяцев, в подгруппе «С» при эллипсовидном разрезе из группы сравнения – в 38 (8,7 – 61,3) месяцев (Таблица 4.8, Рисунок 4.24).

У пациентов с первичной МК из подгруппы с эллипсовидным разрезом и РПК «В» СОВ в период наблюдения до 12 месяцев была ниже на 0,9% (96,4% и 97,3%; $p>0,05$), а в период наблюдения до 36 и 60 месяцев - выше на 13,3% (88,1% и 74,8%; $p=0,016$) и на 12,6% (78,6% и 66,0%; $p=0,043$), чем у пациентов из подгруппы с эллипсовидным разрезом без РПК «С» (Таблица 4.8).

У пациентов с МК с *0-IIa st.* в подгруппе с эллипсовидным разрезом и РПК «В» СОВ была выше в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 1,7% (100,0% и 98,3%; $p>0,05$), на 14,0% (96,8% и 82,8%; $p>0,05$) и на 14,2% (93,5% и 79,3%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы с эллипсовидным разрезом без РПК «С» (Таблица 4.8).

У пациентов с МК с *I Ib-IIc st.* в подгруппе с эллипсовидным разрезом и РПК «В» СОВ была ниже в период наблюдения до 12 месяцев на 3,2% (93,0% и 96,2%; $p>0,05$), в период до 36 и 60 месяцев выше на 9,6% (81,4% и 71,8%; $p>0,05$) и на 8,4% (67,4% и 59,0%; $p>0,05$), чем у пациентов в подгруппе с эллипсовидным разрезом без РПК «С» (Таблица 4.8).

У пациентов с МК и *IIIb-IIIc st.* в подгруппах с эллипсовидными разрезами: с РПК «В» и без РПК - «С» в период наблюдения после операции до 12 месяцев СОВ составила по 100,0% ($p>0,05$). В дальнейшем показатели СОВ были выше у пациентов в подгруппе «В» в период до 36 и 60 месяцев на 35,5% (90,0% и 54,5%; $p>0,05$) и на 34,5% (80,0% и 45,5%; $p=0,015$). ДИ 95%, в подгруппе «В» медиана выживаемости не достигнута, в подгруппе «С» - достигнута в 38 (8,7 – 61,3) месяцев (Таблица 4.8, Рисунок 4.25).

Таким образом, применение у больных первичной МК *широкого округлого* способа иссечения опухоли с РПК по сравнению с пациентами, у которых не использовался РПК, наблюдалось достоверное увеличение ВБП в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев на 17,0% ($p=0,009$) и 19,7% ($p=0,003$). У пациентов с *0-IIa st.* достоверная разница

между группами составила 17,1% ($p=0,044$) и 20,4% ($p=0,030$). У пациентов с *IIb-IIc st.* разница между группами составила в период наблюдения после вмешательства в течение 12, 36 и 60 месяцев - 19,9% ($p=0,025$), 21,8% ($p=0,010$) и 24,4% ($p=0,003$).

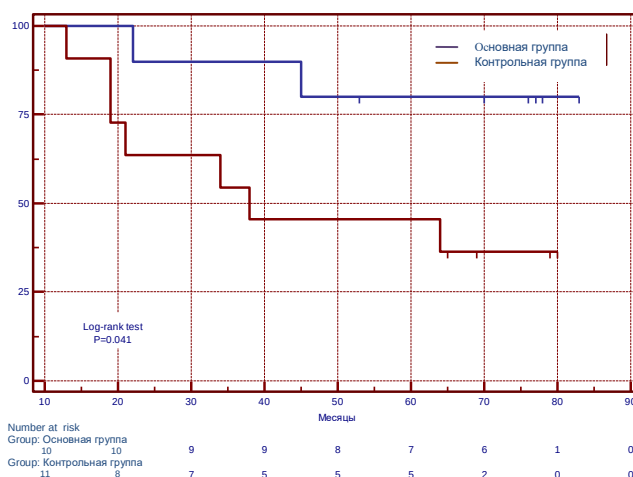


Рисунок 4.25 - COB пациентов с МК в подгруппах с эллипсовидным разрезом «В» основной группы и «С» контрольной группы с *IIb-IIIc st.*

У больных с первичной МК с округлым иссечением и РПК, показатели COB с *0-IIa st.* в период наблюдения после оперативного лечения до 36 месяцев были достоверно выше на 14,6% ($p=0,028$), чем у пациентов без РПК. У пациентов с *IIIb-IIIc st.* в период наблюдения после операции до 12 месяцев, показатели были достоверно выше на 37,5% ($p=0,027$).

Применение у больных первичной МК *широкого эллипсовидного* способа иссечения опухоли РПК по сравнению с пациентами, у которых не использовались пластические приемы, наблюдалось достоверное увеличение ВБП в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 12, 36 и 60 месяцев на 12,4% ($p=0,05$), 17,7% ($p=0,010$), и 21,2% ($p=0,002$). У пациентов с *0-IIa st.* достоверная разница между группами в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев составила 17,9% ($p=0,05$) и 26,5% ($p=0,007$). У пациентов с *IIb-IIc st.* достоверная разница между группами в период наблюдения после вмешательства в течение 36 и 60 месяцев составила 17,5% ($p=0,046$) и 20,1% ($p=0,02$).

У больных с первичной МК, у которых применялся эллипсовидный способ широкого иссечения опухоли с РПК показатели СОВ в период наблюдения после оперативного лечения в течение 36 и 60 месяцев были достоверно выше на 13,3% ($p=0,016$) и 12,6% ($p=0,043$), чем у пациентов без РПК. У пациентов с *IIIb-IIIc st.* достоверная разница между группами составила 34,5% ($p=0,015$) за весь период наблюдения после вмешательства в течение 60 месяцев.

У больных первичной МК с эллипсовидным иссечением опухоли и РПК в период наблюдения после вмешательства в течение 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ были выше на 37,5% ($p=0,040$), 65,0% ($p=0,005$) и 55,0% ($p=0,020$), чем у пациентов с широким округлым иссечением МК с РПК с *IIIb-IIIc st.*

4.4. Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи от локализации опухоли и типа иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом

Исследовалось влияние типа широкого разреза с РПК на туловище и конечностях у пациентов с первичной МК на ВБП и СОВ пациентов для выбора наиболее оптимальной хирургической тактики. Из исследования были исключены 39 пациентов с иными локализациями: 19 пациентов из основной группы и 20 пациентов из контрольной группы. С локализацией на голове и шее было 30 пациентов (15 пациентов из основной группы и 15 – из контрольной группы) и 9 пациентов с акральными локализациями (4 пациента из основной группы и 5 пациентов из контрольной группы).

4.4.1. Локализация первичной меланомы кожи на туловище

Согласно дизайну исследования (Рисунок 2.8) исследованы данные 168-ми (49,9% от общего числа операций, $n=337$) пациентов, которым первичные операции выполнялись на туловище. Из них была выделена подгруппа с широким

иссечением опухоли и РПК - 86 (51,2% от $n=168$) пациентов, из которых 45-ти (52,3%) пациентам выполнено широкое округлое иссечение опухоли и 41-му (47,3%) пациенту – широкое эллипсовидное иссечение. В подгруппе больных без пластики было 82 (48,8%) пациента, которым выполнялось эллипсовидное иссечение с линейным ушиванием дефекта тканей. Основной анализ включал исследование ВБП и СОВ у пациентов подгрупп через 12, 36 и 60 месяцев.

Выживаемость без прогрессирования процесса у пациентов с первичной меланомой кожи после иссечения первичной опухоли на туловище.

У пациентов с МК из основной группы и РПК подгруппы «А» с округлым разрезом в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше на 9,0% (82,2% и 73,2%; $p>0,05$), на 12,8% (68,9% и 56,1%; $p>0,05$) и на 10,6% (66,7% и 56,1%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК (Таблица 4.9).

У пациентов с МК с 0-IIa st. основной группы в подгруппе «А» с округлым разрезом ВБП была выше, чем в подгруппе «В» с эллипсовидным разрезом и РПК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 7,7% (100,0% и 92,3%; $p>0,05$), на 10,6% (95,2% и 84,6%; $p>0,05$) и на 5,9% (90,5% и 84,6%; $p>0,05$).

У пациентов с МК IIb-IIc st. основной группы также не получено достоверных различий в ВБП между подгруппами. Так, у пациентов в подгруппе «А» с округлым разрезом в период наблюдения до 12 месяцев ВБП была больше на 11,4% (75,0% и 63,6%; $p>0,05$), до 36 и 60 месяцев одинаково – на 9,1% (50,0% и 40,9%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом (Таблица 4.9).

У пациентов основной группы с МК с IIIb-IIIc st. в подгруппе «А» с округлым разрезом в период наблюдения до 12 месяцев ВБП была ниже на 41,7% (25,0% и 66,7%; $p>0,05$), и одинаково ниже в период до 36 и 60 месяцев на 25,0% (25,0% и 50,0%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом.

Таблица 4.9 - ВБП у пациентов с первичной МК на туловище в подгруппах основной и контрольной групп с разным типом разреза

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	% от п	абс. числ о	% от п	*p	абс. числ о	% от п	*p	*p ₁
Основная группа										
округлый разрез «А»	0-IIa, n=21	21	100,0	20	95,2	1,0	19	90,5	0,5	1,0
	IIb-IIc, n=20	15	75,0	10	50,0	0,063	10	50,0	0,063	1,0
	IIIb-IIIc, n=4	1	25,0	1	25,0	1,0	1	25,0	1,0	1,0
всего с округлым разрезом (n=45)		37	82,2	31	68,9	0,031	30	66,7	0,016	1,0
эллипсов идный разрез «В»	0-IIa, n=13	12	92,3	11	84,6	1,0	11	84,6	1,0	1,0
	IIb-IIc, n=22	14	63,6	9	40,9	0,063	9	40,9	0,063	1,0
	IIIb-IIIc, n=6	4	66,7	3	50,0	1,0	3	50,0	1,0	1,0
всего с эллипсовидным разрезом (n=41)		30	73,2	23	56,1	0,016	23	56,1	0,016	1,0
всего по основной группе (n=86)		67	77,9	54	62,8	<0,001	53	61,6	<0,001	1,0
Контрольная группа										
эллипс овидный разрез «С»	0-IIa, n=41	32	78,0	26	63,4	0,031	24	58,5	0,008	0,5
	IIb-IIc, n=33	13	39,4	7	21,2	0,031	5	15,2	0,008	0,5
	IIIb-IIIc, n=8	7	87,5	4	50,0	0,250	4	50,0	0,250	1,0
всего с эллипсовидным разрезом n=82		52	63,4	37	45,1	<0,001	33	40,2	<0,001	0,125
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с 0-IIa st.		Δ7,7 (0,197)		Δ10,6 (0,466)			Δ 5,9 (0,604)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIb-IIc st.		Δ 11,4 (0,424)		Δ 9,1 (0,554)			Δ 9,1 (0,554)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIIb-IIIc st.		Δ 41,7 (0,196)		Δ 25,0 (0,429)			Δ 25,0 (0,429)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» по всем стадиям		Δ 9,0 (0,315)		Δ 12,8 (0,220)			Δ 10,6 (0,622)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с 0-IIa st.		Δ 22,0 (0,020)		Δ 31,8 (0,007)			Δ 32,0 (0,010)			

Продолжение Таблицы 4.9

Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 35,6 (0,012)	Δ 28,8 (0,029)	Δ 34,8 (0,006)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIIc st.	Δ 62,5 (0,129)	Δ 25,0 (0,408)	Δ 25,0 (0,408)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» по всем стадиям	Δ 18,8 (0,027)	Δ 23,8 (0,010)	Δ 26,5 (0,004)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с 0-IIa st.	Δ 14,3 (0,248)	Δ 21,2 (0,152)	Δ 26,1 (0,083)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 24,2 (0,079)	Δ 19,7 (0,115)	Δ 25,7 (0,032)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIIc st.	Δ 20,8 (0,348)	Δ 0,0 (1,0)	Δ 0,0 (1,0)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» по всем стадиям	Δ 9,8 (0,277)	Δ 11,0 (0,250)	Δ 15,9 (0,095)
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции. «А» - подгруппа с округлым разрезом основной группы; «В» - подгруппа с эллипсовидным разрезом основной группы; «С» - подгруппа с эллипсовидным разрезом группы сравнения			

У пациентов основной группы из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК ВБП была выше в период 12, 36 и 60 месяцев наблюдения на 18,8% (82,2% и 63,4%; $p=0,027$), на 23,8% (68,9% и 45,1%; $p=0,010$) и на 26,5% (66,7% и 40,2%; $p=0,004$), чем у пациентов из группы сравнения «С» без РПК с эллипсовидным разрезом (Таблица 4.9, Рисунок 4.26).

У пациентов с 0-IIa st. в подгруппе «А» с округлым разрезом и РПК ВБП в период 12, 36 и 60 месяцев наблюдения была статистически достоверно выше на 22,0% (100,0% и 78,0%; $p=0,020$), на 31,8% (95,2% и 63,4%; $p=0,007$) и на 32,0% (90,5% и 58,5%; $p=0,010$), чем в контрольной группе «С» (Таблица 4.9, Рисунок 4.27).

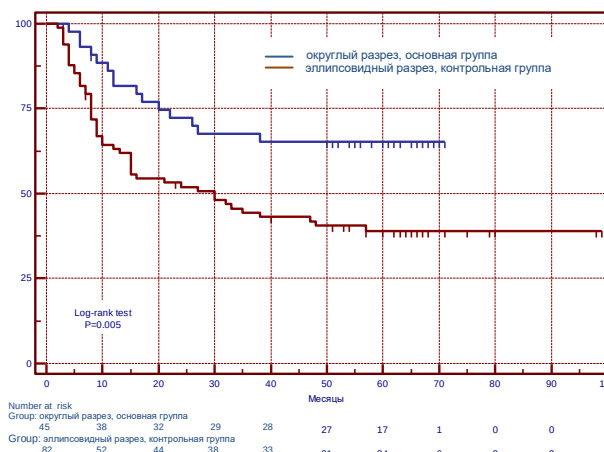


Рисунок 4.26 - ВБП у пациентов с МК туловища в подгруппах с округлым разрезом основной группы «А» и с эллипсовидным разрезом контрольной группы «С»

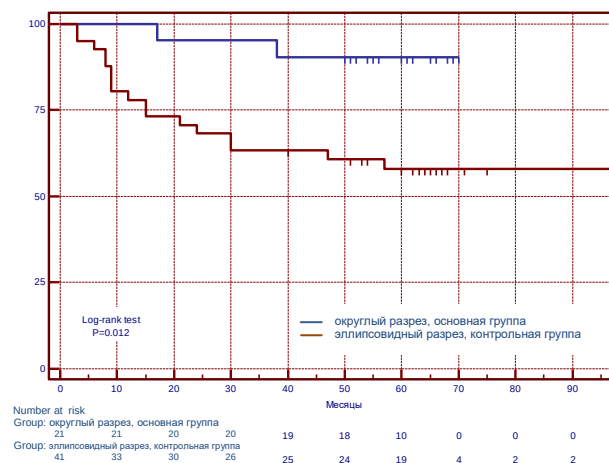


Рисунок 4.27 - ВБП пациентов с МК туловища 0-IIa st. в подгруппах с округлым разрезом основной группы «А» и с эллипсовидным разрезом контрольной группы «С»

У пациентов с *I Ib-IIc st.* в подгруппе «А» с округлым разрезом и РПК ВБП в период 12, 36 и 60 месяцев наблюдения была статистически достоверно выше на 35,6% (75,0% и 39,4%; $p=0,012$), на 28,8% (50,0% и 21,2%; $p=0,029$) и на 34,8% (50,0% и 15,2%; $p=0,006$), чем в подгруппе «С» без РПК (Таблица 4.9, Рисунок 4.28).

У пациентов с *IIIb-IIIc st.* наблюдалась обратная тенденция – в подгруппе с округлым разрезом и РПК «А» ВБП была меньше, чем у пациентов в подгруппе с эллипсовидным разрезом без РПК «С» в период наблюдения до 12 месяцев на 62,5% (25,0% и 87,5%; $p>0,05$), до 36 и 60 месяцев – одинаково на 25,0% (25,0% и 50,0%; $p>0,05$) без статистической достоверности (Таблица 4.9).

У пациентов с МК с эллипсовидным разрезом и РПК подгруппы «В» в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев после вмешательства ВБП была больше на 9,8% (73,2% и 63,4%; $p>0,05$), на 11,0% (56,1% и 45,1%; $p>0,05$) и на 15,9% (56,1% и 40,2%; $p>0,05$), чем у пациентов подгруппы с эллипсовидным разрезом без РПК «С» (Таблица 4.9).

У пациентов с МК 0-IIa st. подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК ВБП в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев после вмешательства была выше на 14,3% (92,3% и 78,0%; $p>0,05$), на 21,2% (84,6% и 63,4%; $p>0,05$) и на

26,1% (84,6% и 58,5%; $p>0,05$), чем у пациентов контрольной подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК (Таблица 4.9).

У пациентов с МК с *IIb-IIc st.* в подгруппе «В» с широким эллипсовидным иссечением и РПК ВБП в период до 12 месяцев была выше на 24,2% (63,6% и 39,4%; $p>0,05$), в период до 36 и 60 месяцев была выше на 19,7% (40,9% и 21,2%; $p>0,05$) и на 25,7% (40,9% и 15,2%; $p=0,032$), чем у пациентов из контрольной группы подгруппы «С» со стандартным эллипсовидным иссечением без РПК (Таблица 4.9, Рисунок 4.29).

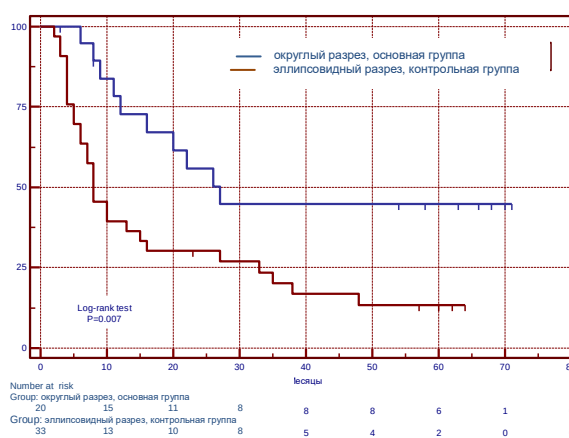


Рисунок 4.28 - ВБП с МК с *IIb-IIc st.* туловища в подгруппах с округлым разрезом «А» основной группы и эллипсовидным разрезом «С» контрольной группы

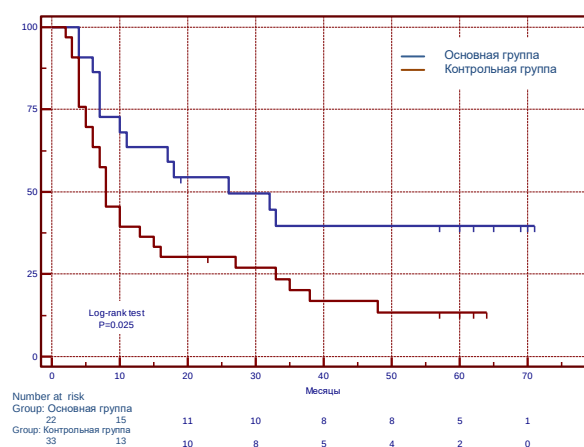


Рисунок 4.29 - ВБП пациентов с МК *IIb-IIc st.* туловища в подгруппах с эллипсовидным разрезом «В» основной группы и «С» контрольной группы

У пациентов с *IIIb-IIIc st.* основной группы в подгруппе «В» с эллипсовидным разрезом и РПК ВБП в период до 12 месяцев была ниже на 20,8% (66,7% и 87,5%; $p>0,05$), чем у пациентов контрольной группы подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК, а в период до 36 и 60 месяцев ВБП в подгруппах «В» и «С» не отличалась – по 50,0%, $p>0,05$ (Таблица 4.9).

Скорректированная общая выживаемость у пациентов с первичной меланомой кожи туловища после иссечения опухоли.

При сравнении СОВ у пациентов основной группы с РПК из подгруппы «А» с округлым разрезом и у пациентов из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом

не получено достоверных различий ($p>0,05$). В период наблюдения до 12 и 36 месяцев СОВ в подгруппе «В» была выше, чем в подгруппе «А» на 6,5% (97,6% и 91,1%; $p>0,05$) и на 2,9% (82,9% и 80,0%; $p>0,05$), а в период до 60 месяцев СОВ в подгруппе «А» была выше, чем в подгруппе «В» на 9,5% (77,8% и 68,3%; $p>0,05$). ДИ 95%, медиана выживаемости в подгруппах не достигнута (Таблица 4.10, Рисунок 4.30).

У пациентов основной группы с МК с *0-IIa st.* из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения после операции до 12 и 36 месяцев показатели СОВ были одинаковыми - по 100,0% ($p>0,05$) с пациентами подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК, а в период до 60 месяцев показатели СОВ были выше в подгруппе «А», чем в подгруппе «В» на 7,7% (100,0% и 92,3%; $p>0,05$); Таблица 4.10.

У пациентов с МК *I Ib-IIc st.* из основной группы подгруппы «А» в период наблюдения после операции до 12 и 36 месяцев СОВ была ниже на 5,5% (90,0% и 95,5%; $p>0,05$) и на 2,7% (70,0% и 72,7%; $p>0,05$), а в период до 60 месяцев – выше на 10,5% (65,0% и 54,5%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «В».

У пациентов с МК *IIIb-IIIc st.* из основной группы подгруппы «А» в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ были ниже на 50,0% (50,0% и 100,0%; $p>0,05$), на 58,3% (25,0% и 83,3%; $p>0,05$) и на 41,7% (25,0% и 66,7%; $p>0,05$), чем у пациентов подгруппы «В» (Таблица 4.10).

У пациентов с МК основной группы подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения до 12 месяцев СОВ была ниже на 5,2% (91,1% и 96,3%; $p>0,05$), а в период до 36 и 60 месяцев СОВ была выше на 9,3% (80,0% и 70,7%; $p>0,05$) и на 13,2% (77,8% и 64,6%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК (Рисунок 4.30).

У пациентов с МК *0-IIa st.* основной группы подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК СОВ в период до 12, 36 и 60 месяцев была выше на 2,4% (100,0% и 97,6%; $p>0,05$), на 24,4% (100,0% и 75,6%; $p=0,013$) и на 29,3% (100,0% и 70,7%; $p=0,006$), чем у пациентов из контрольной группы «С» с эллипсовидным

разрезом без РПК. ДИ=95%, медиана выживаемости в подгруппах не достигнута (Таблица 4.10, Рисунок 4.31).

Таблица 4.10 - СОВ у пациентов с МК туловища между основной и контрольной группой в подгруппах с разным типом разрезов

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	% от п	абс. числ о	% от п	*p	абс. числ о	% от п	*p	*p ₁
Основная группа										
округлый разрез «А»	0-IIa, n=21	21	100,0	21	100,0	1,0	21	100,0	1,0	1,0
	IIb-IIc, n=20	18	90,0	14	70,0	0,125	13	65,0	0,063	1,0
	IIIb-IIIc, n=4	2	50,0	1	25,0	1,0	1	25,0	1,0	1,0
всего по округлым разрезом, n=45		41	91,1	36	80,0	0,063	35	77,8	0,031	1,0
эллипсови дный разрез «В»	0-IIa, n=13	13	100,0	13	100,0	1,0	12	92,3	1,0	1,0
	IIb-IIc, n=22	21	95,5	16	72,7	0,063	12	54,5	0,004	0,125
	IIIb-IIIc, n=6	6	100,0	5	83,3	1,0	4	66,7	0,5	1,0
всего с эллипсовидным разрезом, n=41		40	97,6	34	82,9	0,031	28	68,3	<0,001	0,031
всего по основной группе, n=86		81	94,2	70	81,4	0,001	63	73,3	<0,001	0,016
Контрольная группа										
эллипсови дный разрез «С»	0-IIa, n=41	40	97,6	31	75,6	0,004	29	70,7	0,001	1,0
	IIb-IIc, n=33	31	93,9	22	66,7	0,004	19	57,6	<0,001	0,250
	IIIb-IIIc, n=8	8	100,0	5	62,5	0,250	5	62,5	0,250	1,0
всего с эллипсовидным разрезом, n=82		79	96,3	58	70,7	<0,001	53	64,6	<0,001	0,063
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с 0-IIa st.		Δ 0,0 (1,0)		Δ 0,0 (1,0)			Δ 7,7 (0,197)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIb-IIc st.		Δ 5,5 (0,489)		Δ 2,7 (0,845)			Δ 10,5 (0,489)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIIb-IIIc st.		Δ 50,0 (0,053)		Δ 58,3 (0,065)			Δ 41,7 (0,196)			
Vs (p) по всем стадиям между подгруппами «А» и «В»		Δ 6,5 (0,518)		Δ 2,9 (0,804)			Δ 9,5 (0,320)			

Продолжение Таблицы 4.10

Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с 0-IIa st.	Δ 2,4 (0,474)	Δ 24,4 (0,013)	Δ 29,3 (0,006)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 3,9 (0,603)	Δ 3,3 (0,803)	Δ 7,4 (0,593)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIIb-IIIc st.	Δ 50,0 (0,129)	Δ 37,5 (0,221)	Δ 37,5 (0,221)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» по всем стадиям	Δ 5,2 (0,221)	Δ 9,3 (0,253)	Δ 13,2 (0,123)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с 0-IIa st.	Δ 2,4 (0,573)	Δ 24,4 (0,049)	Δ 21,6 (0,113)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 1,6 (0,798)	Δ 6,0 (0,637)	Δ 3,1 (0,820)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIIb-IIIc st.	Δ 0,0 (1,0)	Δ 20,8 (0,394)	Δ 4,2 (0,871)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» по всем стадиям	Δ 1,3 (0,702)	Δ 12,2 (0,142)	Δ 3,7 (0,683)
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции. «А» - подгруппа с округлым разрезом основной группы; «В» - подгруппа с эллипсовидным разрезом основной группы; «С» - подгруппа с эллипсовидным разрезом группы сравнения			

У пациентов с МК *IIb-IIc st.* в подгруппе «А» в период до 12 месяцев СОВ была меньше на 3,9% (90,0% и 93,9%; $p>0,05$), в период до 36 и 60 месяцев была больше на 3,3% (70,0% и 66,7%; $p>0,05$) и на 7,4% (65,0% и 57,6%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» (Таблица 4.10).

У пациентов с МК *IIIb-IIIc st.* из основной группы подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период до 12 и 36 и 60 месяцев СОВ была ниже на 50,0% (50,0% и 100,0%; $p>0,05$), на 37,5% (25,0% и 62,5%; $p>0,05$) и на 37,5%

(25,0% и 62,5%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы «С» с эллипсоидным разрезом без РПК (Таблица 4.10).

У пациентов с МК из основной группы подгруппы «В» в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев СОВ была выше на 1,3% (97,6% и 96,3%; $p>0,05$), на 12,2% (82,9% и 70,7%; $p>0,05$) и на 3,7% (68,3% и на 64,6%; $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы подгруппы «С» с эллипсоидным разрезом без РПК (Таблица 4.10, Рисунок 4.30).

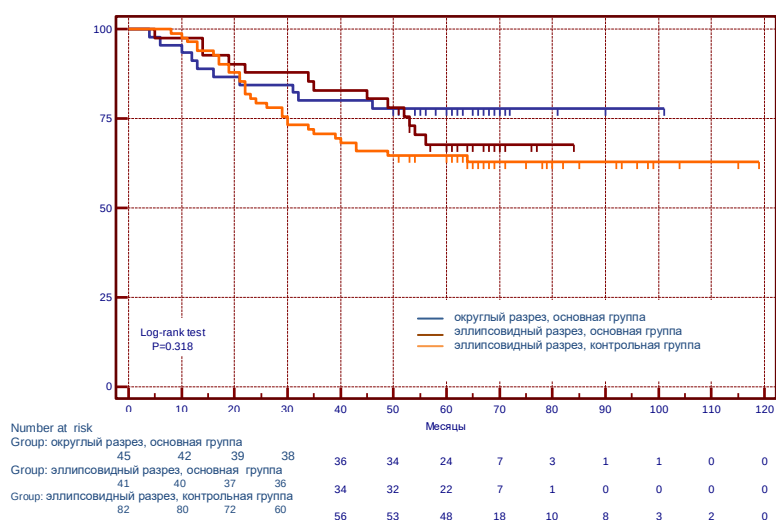


Рисунок 4.30 - СОВ пациентов с МК туловища из основной группы в подгруппах «А» с округлым и «В» эллипсоидным разрезами с РПК и контрольной группой «С» с эллипсоидным разрезом без РПК

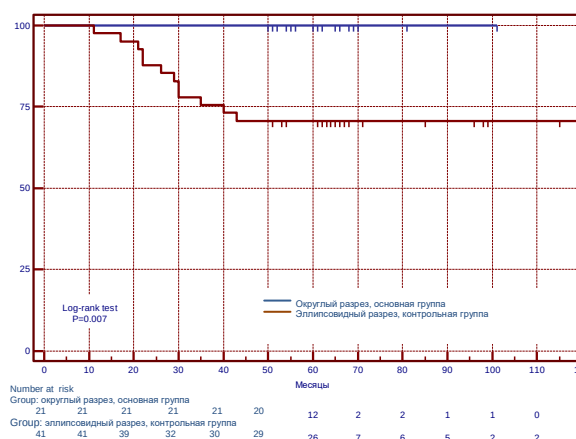


Рисунок 4.31 - СОВ пациентов с МК туловища 0-IIa st. в подгруппах «А» из основной группы с округлым разрезом и «С» из контрольной группы с эллипсоидным разрезом

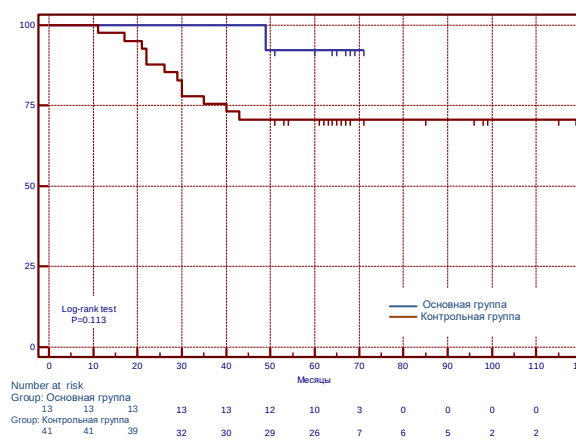


Рисунок 4.32 - СОВ пациентов с МК туловища 0-IIa st. в подгруппах «В» из основной группы с эллипсоидным разрезом и «С» из контрольной группы с эллипсоидным разрезом

У пациентов с МК *0-IIa st.* из подгруппы «В» в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев СОВ была выше на 2,4% (100,0% и 97,6%; $p>0,05$), на 24,4% (100,0% и 75,6%; $p=0,049$) и на 21,6% (92,3% и 70,7%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С». ДИ=95%, медиана выживаемости в подгруппах не достигнута (Таблица 4.10, Рисунок 4.32).

У пациентов с МК *IIb-IIIc st.* из подгруппы «В» в период наблюдения до 12 и 36 месяцев СОВ была выше на 1,6% (95,5% и 93,9%; $p>0,05$) и на 6,0% (72,7% и 66,7%; $p>0,05$), а в период до 60 месяцев была меньше на 3,1% (54,5% и 57,6%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» (Таблица 4.10).

У пациентов с МК *IIIb-IIIc st.* из подгруппы «В» и «С» в период наблюдения до 12 месяцев СОВ составила по 100,0% ($p>0,05$). В период до 36 месяцев СОВ была выше в подгруппе «В» на 20,8% (83,3% и 62,5%; $p>0,05$) и на 4,2% (66,7% и 62,5%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» (Таблица 4.10).

Таким образом, применение у больных первичной МК туловища округлого способа иссечения опухоли с РПК достоверно увеличивало ВБП в послеоперационном периоде в течение 12, 36 и 60 месяцев на 18,8% ($p=0,027$), на 23,8% ($p=0,010$) и на 26,5% ($p=0,004$), чем у пациентов со стандартным иссечением МК без РПК. У пациентов с *0-IIa st.* ВБП была выше в основной группе по сравнению с пациентами из контрольной группы в течение 12, 36 и 60 месяцев на 22,0% ($p=0,020$), на 31,8% ($p=0,007$) и на 32,0% ($p=0,010$). У пациентов с *IIb-IIIc st.* из основной группы ВБП была выше по сравнению с пациентами из контрольной группы в течение 12, 36 и 60 месяцев на 35,6% (0,012), на 28,8% ($p=0,029$) и на 34,8% ($p=0,006$).

У больных с первичной меланомой кожи туловища с *0-IIa st.*, у которых применялся широкий округлый способ иссечения опухоли с РПК показатели СОВ в период наблюдения после оперативного лечения в течение 36 и 60 месяцев были достоверно выше на 24,4% ($p=0,013$) и на 29,3% ($p=0,006$), чем у пациентов со стандартным иссечением без РПК.

У больных первичной МК *IIb-IIIc st.* туловища с применением широкого эллипсовидного способа иссечения опухоли с РПК наблюдалось достоверное

увеличение ВБП в послеоперационный период в течение 60 месяцев на 25,7% ($p=0,032$) по сравнению с пациентами со стандартным иссечением МК без РПК.

У больных с первичной МК туловища 0-IIa st., у которых применялся широкий эллипсоидный способ иссечения опухоли с РПК показатели СОВ в период наблюдения после оперативного лечения до 36 месяцев были выше на 24,4% ($p=0,049$), чем у пациентов со стандартным иссечением МК без РПК.

Исследование мишеней прогрессирования у пациентов с первичной МК туловища в основной и контрольной группах в зависимости от формы иссечения опухоли за 60 месяцев наблюдения.

Из 168 пациентов с МК на туловище (86 пациентов из основной группы и 82 пациентов из контрольной группы) после оперативного лечения за 60 месяцев наблюдения НД выявлена у 82 пациентов: у 33 пациентов основной группы (38,4%) и у 49 (59,8%) пациентов контрольной группы. В основной группе НД выявлена у 15 пациентов (33,3%) с округлым широким иссечением МК ($n=45$) и у 18 (43,9%) пациентов с эллипсоидным иссечением МК. Из 82 пациентов контрольной группы НД выявлена у 49 пациентов (59,8%).

НД за 60 месяцев наблюдения в основной группе выявлялась статистически реже на 21,4% (38,4% и 59,8%; $p=0,006$), чем в группе сравнения (Таблица 4.11, Рисунок 4.33).

Отдаленное метастазирование было выявлено у 7 пациентов основной группы (8,1%) и у 10 (12,2%) пациентов контрольной группы.

В основной группе в подгруппе с округлым разрезом (от $n=45$) отдаленное метастазирование выявлено у 3 (6,7%) и у 4 (9,8%) в подгруппе с эллипсоидным разрезом (от $n=41$).

Локорегионарное метастазирование было выявлено у 26 (30,2%) пациентов основной группы и у 39 (47,6%) пациентов из контрольной группы, что было статистически реже на 17,4% ($p=0,021$); Таблица 4.11, Рисунок 4.34.

В основной группе в подгруппе с округлым разрезом (от $n=45$) локорегионарное метастазирование выявлено у 12 (26,7%) и у 14 (34,1%) в подгруппе с эллипсоидным разрезом (от $n=41$).

Таблица 4.11 - Мишени прогрессирования у пациентов с первичной МК туловища в основной и контрольной группах за 60 месяцев наблюдения

Исследуемые группы	Локорегионарные метастазы		Отдаленные метастазы		Вся негативная динамика	
	абс. число	% от n	абс. число	% от n	абс. число	% от n
основная (округлый разрез), n=45	12	26,7	3	6,7	15	33,3
основная (эллипсовидный разрез), n= 41	14	34,1	4	9,8	18	43,9
Vs (p) основная: округлый разрез / эллипсовидный разрез	$\Delta 7,4$ (0,456)		$\Delta 3,1$ (0,600)		$\Delta 10,6$ (0,574)	
всего по основной группе, n= 86	26	30,2	7	8,1	33	38,4
контрольная, n=82	39	47,6	10	12,2	49	59,8
Vs (p) основная группа / контрольная группа	$\Delta 17,4$ (0,021)		$\Delta 4,1$ (0,378)		$\Delta 21,4$ (0,006)	
Vs (p) основная группа с округлым разрезом / контрольная группа	$\Delta 20,9$ (0,022)		$\Delta 5,5$ (0,328)		-	
Vs (p) основная группа с эллипсовидным разрезом / контрольная группа	$\Delta 13,5$ (0,154)		$\Delta 2,4$ (0,693)		-	

Локорегионарное метастазирование у пациентов в основной группе с округлым иссечением МК с РПК было статистически достоверно реже на 20,9% (26,7% и 47,6%; $p=0,022$), чем у пациентов в контрольной группе (Таблица 4.11, Рисунок 4.35).

У больных из основной группы с эллипсовидным разрезом случаев локорегионарного метастазирования было меньше на 13,5% (34,1% и 47,6%; $p>0,05$) по сравнению с больными из контрольной группы, но статистически эти различия не подтверждены.

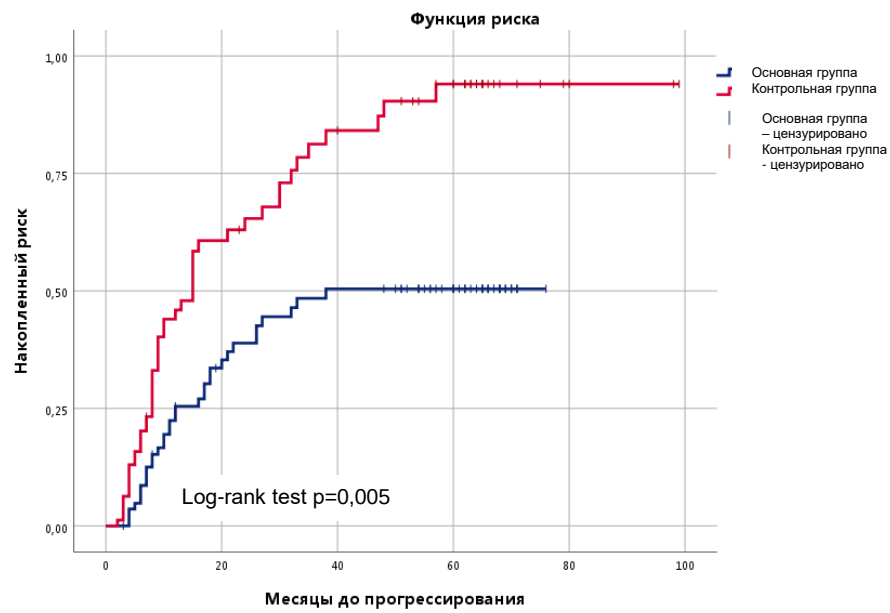


Рисунок 4.33 - НД у пациентов с первичной МК туловища в основной и контрольной группах за 60 месяцев наблюдения

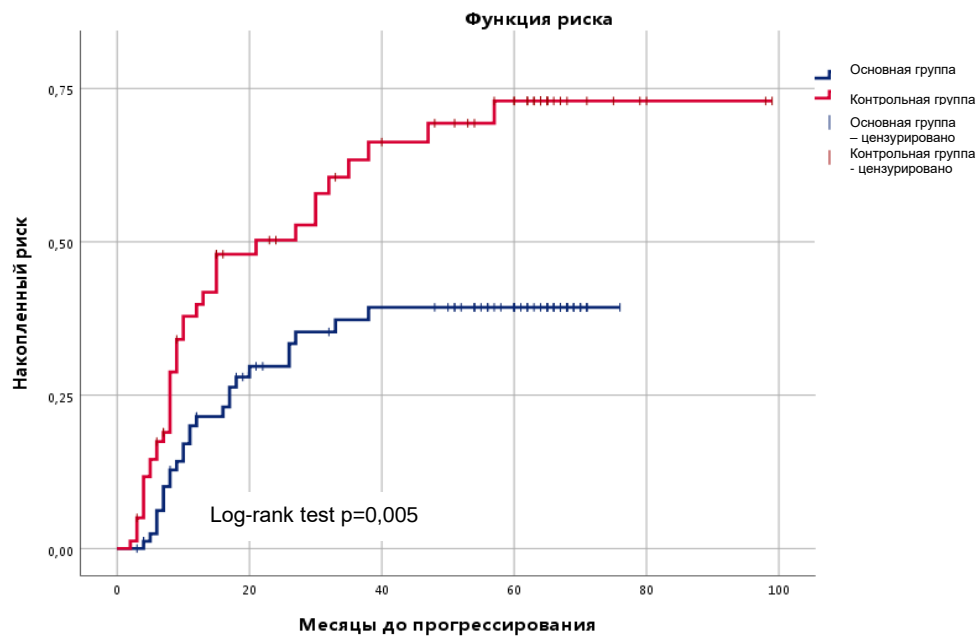


Рисунок 4.34 - Локорегионарное метастазирование у пациентов с первичной МК туловища в основной и контрольной группах за 60 месяцев наблюдения

Разница в отдаленном метастазировании между пациентами основной и контрольной группами не получила достоверного подтверждения как в целом по группам, так и отдельно между подгруппами с разным типом разреза. В основной группе отдаленное метастазирование выявлялось реже на 4,1% (8,1% и 12,2%; $p>0,05$), чем в контрольной группе. Такая же тенденция была при сравнении по подгруппам. Отдаленные метастазы в основной группе с широким округлым иссечением и РПК выявлялись реже на 5,5% (6,7% и 12,2%; $p>0,05$), чем в контрольной группе. В подгруппе с широким эллипсовидным разрезом отдаленные метастазы также выявлялись реже на 2,4% (9,8% и 12,2%; $p>0,05$), чем в контрольной группе (Таблица 4.11).

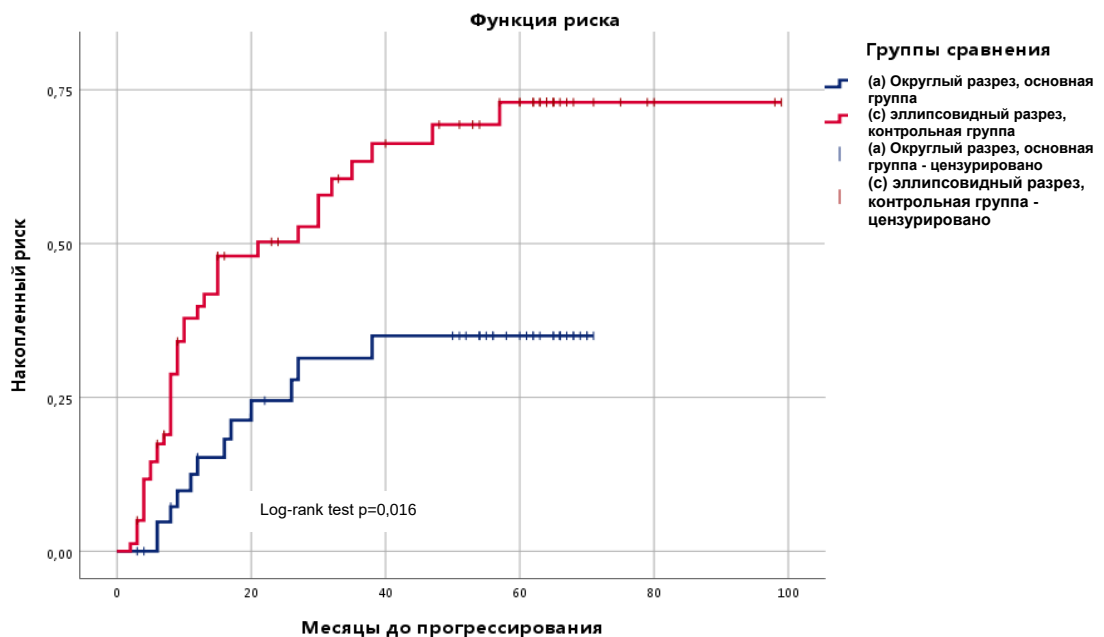


Рисунок 4.35 - Локорегионарное метастазирование у пациентов с первичной МК туловища в основной и контрольной группах за 60 месяцев наблюдения

Таким образом, за весь период наблюдения до 60 месяцев у пациентов с первичной локализацией МК на туловище в основной группе в отличие от пациентов из контрольной группы НД выявлялась на 21,4% достоверно реже (38,4% и 59,8%; $p=0,006$), причем локорегионарное метастазирование также выявлялись достоверно реже на 17,4% (30,2% и 47,6%; $p=0,021$). Также выявлено достоверно более низкие показатели НД у пациентов с широким округлым

иссечением опухоли иссечением и РПК перед показателями пациентов с стандартным иссечением опухоли без РПК на 20,9% (26,7% и 47,6%; $p=0,022$).

4.4.2. Локализация первичной меланомы кожи на конечностях

Проведен анализ влияния типа широкого иссечения с РПК у больных первичной МК конечностей согласно дизайну (Рисунок 2.8).

Использованы данные 130 (38,6% от общего числа операций, $n=337$) больных. Из этой группы пациентов была выделена подгруппа, которым выполнялось широкое иссечение МК с РПК - 77 (59,2% от $n=130$) больных. Из них 38 (49,4%) пациентам выполнено широкое округлое иссечение опухоли с РПК – далее подгруппа «А» и 39 (50,6%) пациентам – широкое эллипсовидное иссечение первичной опухоли с РПК (причем в этой группе эллипсовидный разрез выполнялся с увеличенным в 2-2,5 раза проксимальным «плечом» от дистального по пути лимфооттока – далее подгруппа «В». В подгруппе больных со стандартным иссечением без РПК было 53 (40,8%) пациента, которым выполнялось эллипсовидное иссечение МК с линейным ушиванием – далее подгруппа «С». Основной анализ включал исследование ВБП и СОВ у пациентов подгрупп в сравнении через 12, 36 и 60 месяцев.

Выживаемость без прогрессирования процесса у пациентов с меланомой кожи конечностей после иссечения.

У пациентов с МК конечностей из подгруппы «В» с эллипсовидным иссечением опухоли и РПК в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше на 8,6% (74,4% и 65,8%; $p>0,05$), на 14,1% (64,1% и 50,0%; $p>0,05$) и на 14,1% (61,5% и 47,4%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК (Таблица 4.12).

У пациентов с 0-IIa st. из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше на 8,3% (100,0% и 91,7%; $p>0,05$), на 1,6% (93,3% и 91,7%; $p>0,05$) и на 10,0% (93,3%

и 83,3%; $p > 0,05$), чем у пациентов из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 - ВБП у пациентов с МК конечностей основной и контрольной групп за период 60 месяцев

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	% от п	абс. числ о	% от п	*p	абс. чис ло	% от п	*p	*p ₁
Основная группа										
округлый разрез «А»	0-IIa, n=12	11	91,7	11	91,7	1,0	10	83,3	1,0	1,0
	IIb-IIc, n=23	13	56,5	7	30,4	0,031	7	30,4	0,031	1,0
	IIIb-IIIc, n=3	1	33,3	1	33,3	1,0	1	33,3	1,0	1,0
всего с округлым разрезом, n=38		25	65,8	19	50,0	0,031	18	47,4	0,016	1,0
эллипсоидный разрез «В»	0-IIa, n=15	15	100,0	14	93,3	1,0	14	93,3	1,0	1,0
	IIb-IIc, n=20	11	55,0	8	40,0	0,250	8	40,0	0,250	1,0
	IIIb-IIIc, n=4	3	75,0	3	75,0	1,0	2	50,0	1,0	1,0
всего с эллипсоидным разрезом, n=39		29	74,4	25	64,1	0,125	24	61,5	0,063	1,0
всего по основной группе, n=77		54	70,1	44	57,1	0,002	42	54,5	<0,001	0,500
Контрольная группа										
эллипсоидный разрез «С»	0-IIa, n=12	11	91,7	11	91,7	1,0	8	66,7	0,250	0,250
	IIb-IIc, n=39	20	51,3	9	23,1	0,001	9	23,1	0,001	1,0
	IIIb-IIIc, n=2	0	0,0	0	0,0	-	0	0,0	-	-
всего с эллипсоидным разрезом контрольной группы, n=53		31	58,5	20	37,7	0,001	17	32,1	<0,001	0,250
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с 0-IIa st.		Δ8,3 (0,256)		Δ1,6 (0,875)			Δ10,0 (0,412)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIb-IIc st.		Δ1,5 (0,921)		Δ9,6 (0,510)			Δ9,6 (0,510)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIIb-IIIc st.		Δ41,7 (0,270)		Δ41,7 (0,270)			Δ16,7 (0,659)			
Vs (p) между подгруппами основной группы по всем стадиям «А» и «В»		Δ8,6 (0,410)		Δ14,1 (0,211)			Δ14,1 (0,214)			
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с 0-IIa st.		Δ0,0 (1,0)		Δ0,0 (1,0)			Δ16,6 (0,348)			

Продолжение Таблицы 4.12

Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIc st.	$\Delta 5,2$ (0,692)	$\Delta 7,3$ (0,526)	$\Delta 7,3$ (0,526)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIIb-IIIc st.	-	-	-
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» по всем стадиям	$\Delta 7,3$ (0,480)	$\Delta 12,3$ (0,242)	$\Delta 15,3$ (0,142)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с 0-IIa st.	$\Delta 8,3$ (0,256)	$\Delta 1,6$ (0,875)	$\Delta 26,6$ (0,086)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIc st.	$\Delta 3,7$ (0,788)	$\Delta 16,9$ (0,175)	$\Delta 16,9$ (0,175)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIIb-IIIc st.	$\Delta 75,0$ (0,083)	$\Delta 75,0$ (0,083)	$\Delta 50,0$ (0,221)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» по всем стадиям	$\Delta 15,9$ (0,090)	$\Delta 26,4$ (0,012)	$\Delta 29,4$ (0,005)
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции. «А» - подгруппа с округлым разрезом основной группы; «В» - подгруппа с эллипсовидным разрезом основной группы; «С» - подгруппа с эллипсовидным разрезом контрольной группы			

У пациентов с IIb-IIc st. с МК конечностей из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК в период наблюдения после операции до 12 месяцев ВБП была меньше на 1,5% (55,0% и 56,5%; $p > 0,05$), а в период до 36 и 60 месяцев одинаково больше на 9,6% (40,0% и 30,4%; $p > 0,05$), чем у пациентов из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК.

У пациентов с IIIb-IIIc st. с МК конечностей из подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом и РПК в период наблюдения после операции до 12 и 36 месяцев ВБП была одинаково больше на 41,7% (75,0% и 33,3%; $p > 0,05$), а в период до 60 месяцев – на 16,7% (50,0% и 33,3%; $p > 0,05$), чем у пациентов из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК (Таблица 4.12).

У пациентов с МК конечностей из подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была

больше на 7,3% (65,8% и 58,5%; $p>0,05$), на 12,3% (50,0% и 37,7%; $p>0,05$) и на 15,3% (47,4% и 32,1%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК (Таблица 4.12).

У пациентов с МК *0-IIa st.* конечностей подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения после операции до 12, 36 месяцев ВБП не отличалась от подгруппы «С» - по 91,7% ($p>0,05$), а в период до 60 месяцев в подгруппе «А» ВБП была выше на 16,6% (83,3% и 66,7%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК (Таблица 4.12).

У пациентов с МК *I Ib-IIc st.* конечностей подгруппы «А» с округлым разрезом и РПК в период наблюдения после операции до 12 месяцев ВБП была больше на 5,2% (56,5% и 51,3%; $p>0,05$), а до 36 и 60 месяцев – была одинаково больше на 7,3% (30,4% и 23,1%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК.

У пациентов с *IIIb-IIIc st.* величины не были сравнимы, $p>0,05$.

У пациентов с МК конечностей подгруппы «В» с широким эллипсовидным разрезом и РПК ВБП в период наблюдения после вмешательства до 12, 36 и 60 месяцев была выше на 15,9% (74,4% и 58,5%; $p>0,05$), на 26,4% (64,1% и 37,7%; $p=0,012$) и на 29,4% (61,5% и 32,1%; $p=0,005$), чем у пациентов из подгруппы «С» с эллипсовидным разрезом без РПК (Таблица 4.12, Рисунок 4.36).

У пациентов с *0-IIa st.* с МК конечностей подгруппы «В» ВБП была выше, чем в подгруппе «С» в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев на 8,3% (100,0% и 91,7%; $p>0,05$), на 1,6% (93,3% и 91,7%; $p>0,05$) и на 26,6% (93,3% и 66,7%; $p>0,05$); Таблица 4.12.

У пациентов с *I Ib-IIc st.* с МК конечностей подгруппы «В» ВБП была выше, чем в подгруппе «С» в период наблюдения после операции до 12 месяцев на 3,7% (55,0% и 51,3%; $p>0,05$), а в период до 36 и 60 месяцев - на 16,9% (40,0% и 23,1%; $p>0,05$).

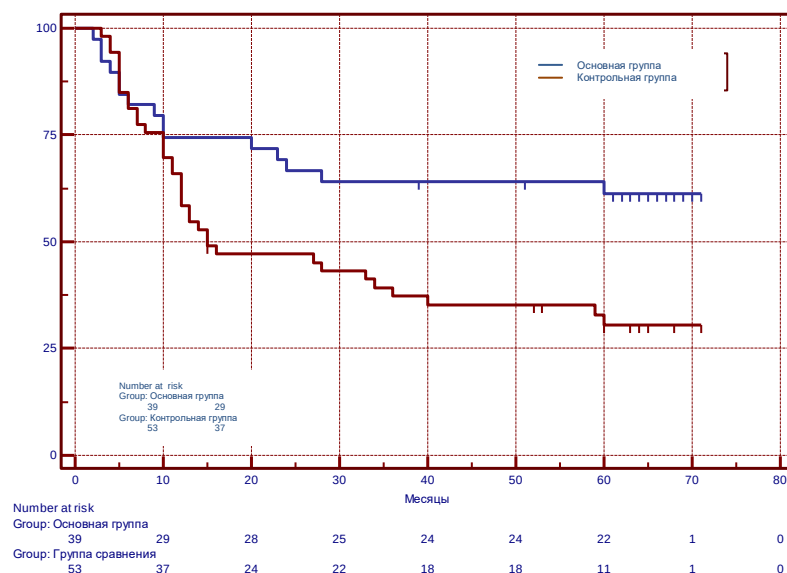


Рисунок 4.36 - ВБП у пациентов с МК конечностей в подгруппах «В» с эллипсовидным разрезом основной группы и «С» контрольной группы

У пациентов с *IIIb-IIIc st.* с МК конечностей подгруппы «В» ВБП была выше, чем в подгруппе «С» в период до 12 и 36 месяцев одинаково на 75,0% (75,0% и 0,0%; $p>0,05$), а до 60 месяцев на 50,0% (50,0% и 0,0%; $p>0,05$); Таблица 4.12.

Скорректированная общая выживаемость у пациентов с первичной меланомой кожи конечностей после иссечения.

У пациентов с первичной МК конечностей основной группы с РПК из подгруппы «А» с округлым иссечением опухоли в период наблюдения после вмешательства до 12 месяцев показатели СОВ были выше на 2,5% (97,4% и 94,9%; $p>0,05$), чем у пациентов подгруппы «В» с эллипсовидным иссечением опухоли, а в период наблюдения до 36 и 60 месяцев показатели СОВ были ниже на 18,6% (73,7% и 92,3%; $p=0,029$) и на 26,7% (60,5% и 87,2%; $p=0,008$), чем у пациентов с эллипсовидным разрезом. ДИ=95%, медиана выживаемости не достигнута в группах сравнения (Таблица 4.13, Рисунок 4.37).

При анализе подгрупп по всем стадиям не выявлено статистической достоверности в данных СОВ. У пациентов с *0-IIa st.* в период до 12 месяцев СОВ в сравниваемых подгруппах составила по 100,0% ($p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев у пациентов подгруппы «А» СОВ была ниже, чем у пациентов в

подгруппы «В» на 1,6% (91,7% и 93,3%; $p>0,05$) и на 10,0% (83,3% и 93,3%; $p>0,05$); Таблица 4.13.

Таблица 4.13 - СОВ пациентов с МК конечностей между подгруппами с разным типом иссечения опухоли основной и контрольной групп

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	% от п	абс. числ о	% от п	*p	абс. числ о	% от п	*p	*p ₁
Основная группа										
с округлым разрезом «А»	0-IIa, n=12	12	100,0	11	91,7	1,0	10	83,3	0,500	1,0
	IIb-IIc, n=23	22	95,7	16	69,6	0,031	12	52,2	0,002	0,125
	IIIb-IIIc, n=3	3	100,0	1	33,3	0,500	1	33,3	0,500	1,0
всего с округлым разрезом (n=38)		37	97,4	28	73,7	0,004	23	60,5	<0,001	0,063
с эллипсови дным разрезом «В»	0-IIa, n=15	15	100,0	14	93,3	1,0	14	93,3	1,0	1,0
	IIb-IIc, n=20	18	90,0	18	90,0	1,0	16	80,0	0,500	0,500
	IIIb-IIIc, n=4	4	100,0	4	100,0	1,0	4	100,0	1,0	1,0
всего с эллипсовидным разрезом (n=39)		37	94,9	36	92,3	1,0	34	87,2	0,250	0,500
всего по основной группе (n=77)		74	96,1	64	83,1	0,002	57	74,0	<0,001	0,016
Контрольная группа										
с эллипсовид ным разрезом «С»	0-IIa, n=12	12	100,0	12	100,0	1,0	12	100,0	1,0	1,0
	IIb-IIc, n=39	39	100,0	30	76,9	0,004	24	61,5	<0,001	0,031
	IIIb-IIIc, n=2	2	100,0	1	50,0	1,0	0	0,0	0,500	1,0
всего с эллипсовидным разрезом контрольной группы, n=53		53	100,0	43	81,1	0,002	36	67,9	<0,001	0,016
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с 0-IIa st.		Δ 0,0 (1,0)		Δ 1,6 (0,875)			Δ 10,0 (0,412)			

Продолжение Таблицы 4.13

Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIb-IIc st.	Δ 5,7 (0,464)	Δ 20,4 (0,101)	Δ 27,8 (0,056)
Vs (p) между подгруппами «А» и «В» с IIIb-IIIc st.	Δ 0,0 (1,0)	Δ 66,7 (0,053)	Δ 66,7 (0,053)
Vs (p) между подгруппами по всем стадиям «А» и «В»	Δ 2,5 (0,569)	Δ 18,6 (0,029)	Δ 26,7 (0,008)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с 0-IIa st.	Δ 0,0 (1,0)	Δ 8,3 (0,308)	Δ 16,7 (0,446)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 4,3 (0,192)	Δ 7,3 (0,523)	Δ 9,3 (0,474)
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» с IIIb-IIIc st.	-	-	-
Vs (p) между подгруппами «А» и «С» по всем стадиям	Δ 2,6 (0,238)	Δ 7,4 (0,401)	Δ 7,4 (0,466)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с 0-IIa st.	Δ 0,0 (1,0)	Δ 6,7 (0,361)	Δ 6,7 (0,361)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIb-IIc st.	Δ 10,0 (0,046)	Δ 13,1 (0,222)	Δ 18,5 (0,150)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» с IIIb-IIIc st.	Δ 0,0 (1,0)	Δ 50,0 (0,121)	Δ 100,0 (1,0)
Vs (p) между подгруппами «В» и «С» по всем стадиям	Δ 5,1 (0,097)	Δ 11,2 (0,128)	Δ 19,3 (0,032)
Примечание: * - статистически значимые различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции. «А» - подгруппа с округлым разрезом основной группы; «В» - подгруппа с эллипсовидным разрезом основной группы; «С» - подгруппа с эллипсовидным разрезом контрольной группы			

У пациентов с МК конечностей с *Ib-IIc st.* основной группы из подгруппы «А» с округлым разрезом в период наблюдения до 12 месяцев СОВ была выше на 5,7% (95,7% и 90,0%; $p>0,05$), чем у пациентов подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом. В период наблюдения до 36 и 60 месяцев СОВ была ниже на 20,4% (69,6% и 90,0%; $p>0,05$) и на 27,8% (52,2% и 80,0%; $p>0,05$); Таблица 4.13.

У пациентов с МК конечностей основной группы с *IIIb-IIIc st.* из подгруппы «А» с округлым разрезом СОВ в период наблюдения до 12 месяцев не отличалась от подгруппы «В» с эллипсовидным разрезом - по 100,0% ($p>0,05$). В период наблюдения до 36 и 60 месяцев СОВ была одинаково ниже в подгруппе «А» по сравнению с подгруппой «В» на 66,7% (33,3% и 100,0%; $p>0,05$); Таблица 4.13.

У пациентов с первичной МК конечностей из подгруппы «А» с округлым иссечением опухоли и РПК в период наблюдения после вмешательства до 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ были ниже на 2,6% (97,4% и 100,0%; $p>0,05$), на 7,4% (73,7% и 81,1%; $p>0,05$) и на 7,4% (60,5% и 67,9%; $p>0,05$), чем в подгруппе «С» с эллипсовидным иссечением опухоли без РПК. При анализе по стадиям также не было статистических различий между подгруппами ($p>0,05$).

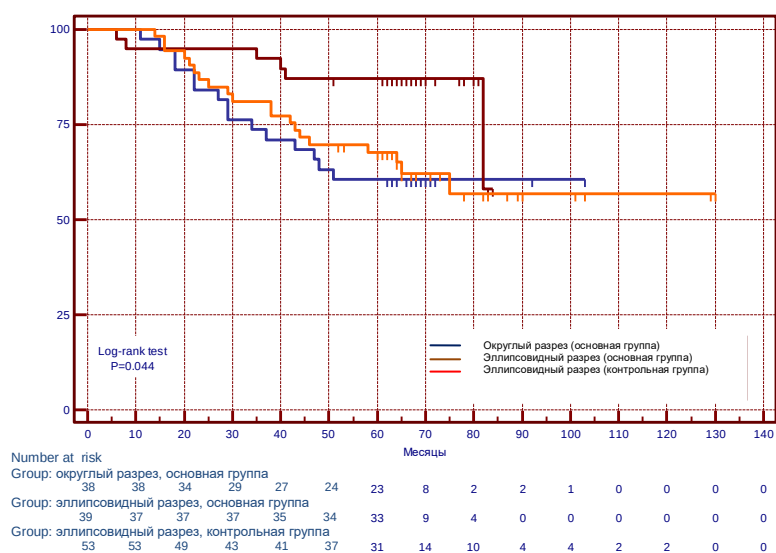


Рисунок 4.37 - СОВ пациентов с МК конечностей между основной группой в подгруппах «А» с округлым разрезом, «В» - эллипсовидным разрезом и группой сравнения в подгруппе «С» - с эллипсовидным разрезом

У пациентов с первичной МК конечностей с *0-IIa st.* из подгруппы «А» с округлым иссечением опухоли с РПК и у пациентов из подгруппы «С» с эллипсовидным иссечением опухоли без РПК в период наблюдения после вмешательства до 12 месяцев, показатели СОВ были одинаковы по 100,0% ($p>0,05$). В период наблюдения до 36 и 60 месяцев показатели СОВ в подгруппе «А» были ниже на 8,3% (91,7% и 100,0; $p>0,05$) и на 16,7% (83,3% и 100,0%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С».

У пациентов с первичной МК конечностей с *IIb-IIc st.* из подгруппы «А» с округлым иссечением опухоли и РПК в период наблюдения после вмешательства до 12, 36 и 60 месяцев, показатели СОВ были ниже на 4,3% (95,7% и 100,0%; $p>0,05$) на 7,3% (69,6% и 76,9%; $p>0,05$) и на 9,3% (52,2% и 61,5%; $p>0,05$), чем у пациентов из подгруппы «С» с эллипсовидным иссечением опухоли без РПК (Таблица 4.13).

У пациентов с *IIIb-IIIc st.* данные в подгруппах были статистически не были сравнимы ($p>0,05$); Таблица 4.13.

У пациентов с первичной МК конечностей из подгруппы «В» с эллипсовидным иссечением опухоли и РПК в период наблюдения после вмешательства до 12 месяцев показатели СОВ были ниже на 5,1% (94,9% и 100,0%; $p>0,05$), чем в подгруппе «С» у пациентов с эллипсовидным иссечением опухоли без РПК. В период до 36 месяцев в подгруппе «В» показатели СОВ были выше на 11,2% (92,3% и 81,1%; $p>0,05$) и на 19,3% (87,2% и 67,9%; $p=0,032$), чем в подгруппе «С». ДИ=95%, медиана выживаемости в подгруппах не достигнута (Таблица 4.13, Рисунок 4.37).

У пациентов с первичной МК конечностей с *0-IIa st.* в подгруппах «В» и «С» в период наблюдения после вмешательства до 12 месяцев показатели СОВ были по 100,0% ($p>0,05$). В период наблюдения до 36 и 60 месяцев показатели СОВ в подгруппе «В» были ниже на 6,7% (93,3% и 100,0%; $p>0,05$), чем в подгруппе «С».

У пациентов с первичной МК конечностей с *IIb-IIc st.* в подгруппе «В» в период наблюдения после вмешательства до 12 месяцев показатели СОВ были

ниже на 10,0% (90,0% и 100,0%; $p=0,046$), а в период наблюдения до 36 и 60 месяцев - выше на 13,1% (90,0% и 76,9%; $p>0,05$) и на 18,5% (80,0% и 61,5%; $p>0,05$), чем у пациентов подгруппы «С» (Таблица 4.13, Рисунок 4.38).

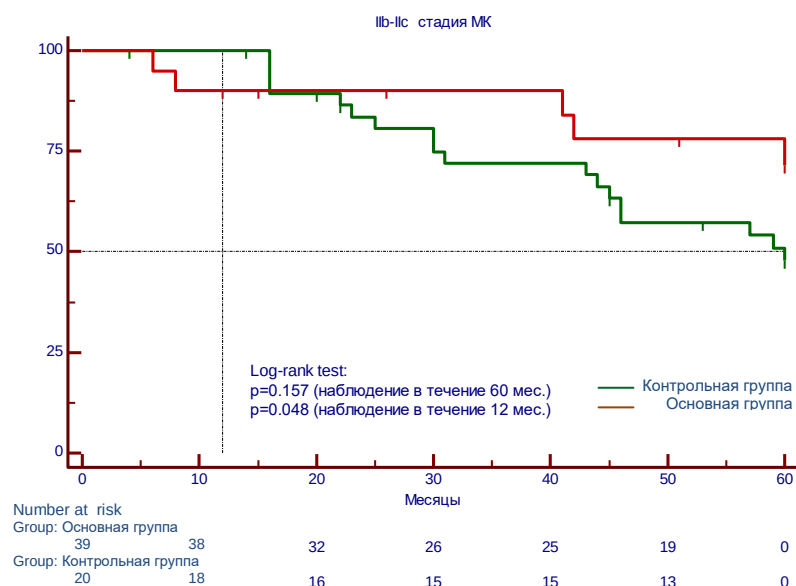


Рисунок 4.38 - СОВ пациентов с МК с IIb-IIc st. конечностей между основной группой в подгруппе «В» - с эллипсовидным разрезом и контрольной группой в подгруппе «С» - с эллипсовидным разрезом

У пациентов с первичной МК конечностей с IIIb-IIIc st. подгрупп «В» и «С» в период наблюдения после вмешательства до 12 месяцев показатели СОВ были по 100,0% ($p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев показатели СОВ в подгруппе «В» были ниже на 50,0% (100,0% и 50,0%; $p>0,05$) и на 100,0% (100,0% и 0,0%; $p>0,05$), чем у пациентов подгруппы «С» (Таблица 4.13).

Таким образом, применение у больных с первичной МК конечностей широкого эллипсовидного способа иссечения опухоли с РПК достоверно увеличивало ВБП в послеоперационном периоде до 36 и 60 месяцев на 26,4% ($p=0,012$) и 29,4% ($p=0,005$) по сравнению с пациентами без РПК. Показатели СОВ в период наблюдения после оперативного лечения в течение 60 месяцев были достоверно выше у пациентов основной группы без учета стадийности процесса на 19,3% ($p=0,032$) по сравнению с пациентами из контрольной группы. У пациентов с IIb-IIc st. основной группы СОВ в период до 12 месяцев была выше на 10,0% ($p=0,046$), чем у пациентов контрольной группы.

У больных с первичной МК конечностей по всем стадиям подгруппы «В» с широким эллипсовидным иссечением опухоли с РПК показатели СОВ в период наблюдения после оперативного лечения в течение 36 и 60 месяцев наблюдения были выше на 18,6% ($p=0,029$) и 26,7% ($p=0,008$), чем у пациентов подгруппы «А» с широким округлым иссечением опухоли с РПК.

Исследование мишеней прогрессирования у пациентов с первичной МК конечностей в основной и контрольной группах за 60 месяцев наблюдения в зависимости от формы иссечения опухоли.

При локализации первичной опухоли на конечностях ($n=130$) за 60 месяцев наблюдения НД была выявлена у 71 (54,6%) пациента: у 35 (45,5%) пациентов из основной группы от $n=77$ (у 20 пациентов в подгруппе с округлым разрезом и 15 пациентов в подгруппе с эллипсовидным разрезом) и у 36 (67,9%) пациентов контрольной группы $n=53$. В основной группе НД была выявлена на 22,4% ($p=0,012$) меньше, чем в контрольной группе (Таблица 4.14, Рисунок 4.39).

Локорегионарное метастазирование выявлено у 68 (52,3%) пациентов: у 33 (42,8%) пациентов основной группы от $n=77$ (у 20 пациентов из подгруппы с округлым иссечением и у 13 пациентов с эллипсовидным иссечением) и у 32 (60,4%) пациентов контрольной группы от $n=53$. У пациентов в основной группе без учета типа иссечения локорегионарное метастазирование выявлялось на 17,6% ($p>0,05$) реже, чем в контрольной группе (Таблица 4.14).

Локорегионарное метастазирование у пациентов из основной группы в подгруппе с округлым разрезом и РПК выявлялись на 7,8% (52,6% и 60,4%, $p>0,05$) реже, чем в контрольной группе без РПК, но статистически это не подтверждено.

У пациентов из основной группы в подгруппе с эллипсовидным разрезом и РПК локорегионарное метастазирование выявлялись на 27,1% статистически реже (33,3% и 60,4%, $p=0,01$), чем в контрольной группе (Таблица 4.14, Рисунок 4.40).

Отдаленное метастазирование выявлено у 6 (4,6%) пациентов: у 2 (2,6%) пациентов из основной группы от $n=77$ (у пациентов из подгруппы с округлым иссечением отделенных метастазов не выявлено, а в подгруппе с эллипсовидным

иссечением отдаленные метастазы выявлены у 2 пациентов) и у 4 (7,5%) пациентов из контрольной группы от n=53 (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 - Мишени прогрессирования у пациентов с первичной МК конечностей в основной и контрольной группах в зависимости от формы иссечения за период наблюдения 60 месяцев

Исследуемые группы	Локорегионарные метастазы		Отдаленные метастазы		Вся негативная динамика	
	абс. число	% от n	абс. число	% от n	абс. число	% от n
основная (широкий округлый разрез), n=38	20	52,6	0	0,0	20	52,6
основная (широкий эллипсовидный разрез), n= 39	13	33,3	2	5,1	15	38,5
Vs (p) основная группа: с округлым / эллипсовидным разрезами	$\Delta 19,3$ (0,087)		$\Delta 5,1$ (0,158)		$\Delta 14,1$ (0,129)	
всего по основной группе, n=77	33	42,8	2	2,6	35	45,5
контрольная группа, n=53	32	60,4	4	7,5	36	67,9
Vs (p) основная группа / контрольная группа	$\Delta 17,6$ (0,095)		$\Delta 4,9$ (0,190)		$\Delta 22,4$ (0,012)	
Vs (p) основная группа с округлым разрезом / контрольная группа	$\Delta 7,8$ (0,458)		$\Delta 7,5$ (0,084)		-	
Vs (p) основная группа с эллипсовидным разрезом / контрольная группа	$\Delta 27,1$ (0,010)		$\Delta 2,4$ (0,644)		-	

Отдаленное метастазирование в основной группе выявлялось на 4,9% реже, чем в контрольной группе (2,6% и 7,5%, $p>0,05$) без статистического подтверждения. Отдаленного метастазирования у пациентов из основной группы в подгруппе с широким округлым разрезом не было выявлено, тогда как в

контрольной группе было выявлено у 7,5% пациентов с $\Delta 7,5\%$ (0,0% и 7,5%, $p > 0,05$), но статистически это не подтверждено.

У пациентов из основной группы в подгруппе с эллипсовидным разрезом и РПК отдаленное метастазирование выявлялось на 2,4% реже (5,1% и 7,5%, $p > 0,05$), чем в контрольной группе без статистического подтверждения (Таблица 4.14).

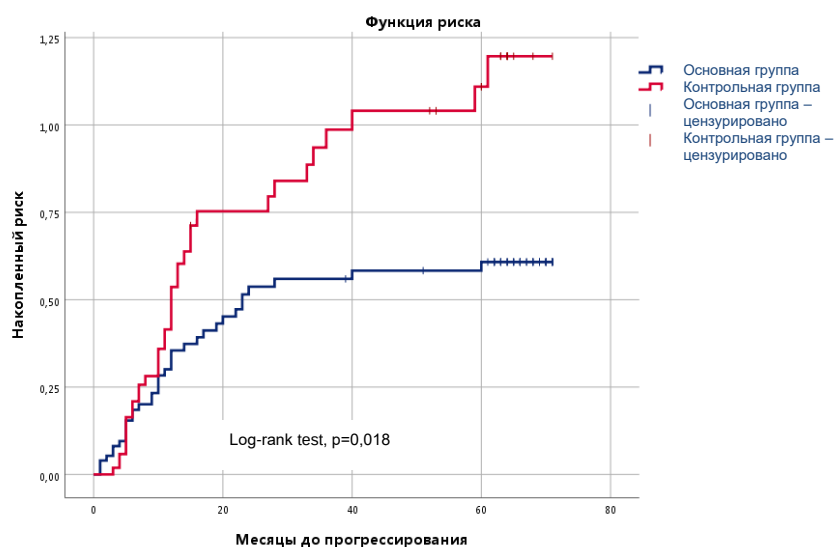


Рисунок 4.39 - НД у пациентов с первичной МК конечностей в основной и контрольной группах за 60 месяцев

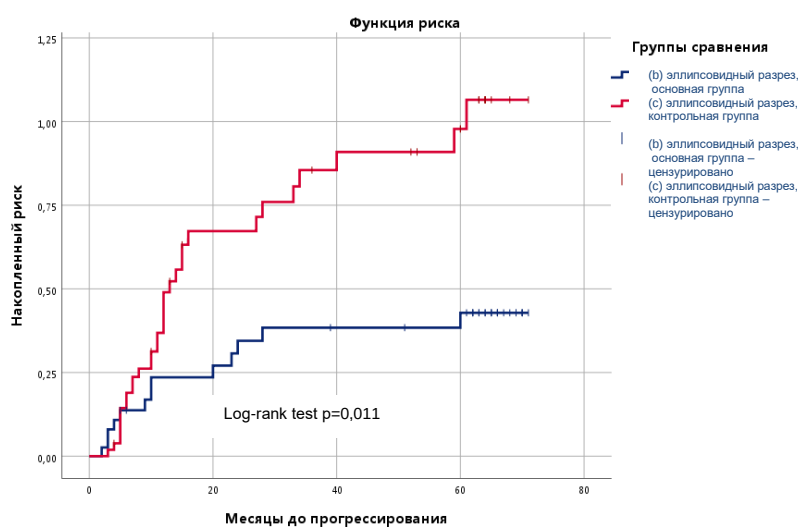


Рисунок 4.40 - Локорегионарное метастазирование у пациентов с первичной МК конечностей основной группы с широким эллипсовидным иссечением и контрольной группой за 60 месяцев наблюдения

В основной группе отдаленное метастазирование выявлено у 2,6% пациентов, что на 4,9% было меньше, чем в группе сравнения - 7,5% случаев; $p>0,05$. Такая же тенденция была при сравнении между подгруппами: в основной группе с широким округлым иссечением не было случаев отдаленного метастазирования, а в подгруппе с широким эллипсовидным иссечением отдаленное метастазирование было выявлено у 5,1% пациентов, что было меньше на 2,4%, чем в группе сравнения (у 7,5% пациентов); $p>0,05$ (Таблица 4.14).

У пациентов с локализацией первичной МК на конечностях случаи НД регистрировались реже у пациентов с широким эллипсовидным иссечением опухоли перед пациентами из контрольной группы. За 60 месяцев у пациентов с первичной локализацией МК на конечностях в основной группе НД выявлялась на 22,4% достоверно реже, чем в группе без РПК (45,5% и 67,9%; $p=0,012$), а локорегионарное метастазирование в группе с эллипсовидным разрезом и РПК выявлялись на 27,1% реже (33,3% и 60,4%; $p=0,010$), чем в группе без РПК.

Резюме

Выживаемость пациентов с МК напрямую зависела от сценария развития заболевания. При отсутствии НД у пациентов не регистрировались случаи смертельных исходов, а 5-летняя СОВ находилась на уровне 100,0%, тогда как при появлении случаев НД она достоверно ($p<0,001$) резко снижалась до 41,0% (разница составила 59,0%). Поэтому логичным явился поиск биологических предикторов и способов, уменьшающих риск НД, а, соответственно, увеличивающих выживаемость пациентов.

Применение широкого иссечения опухоли с РПК у пациентов с локализованными формами МК показало лучшие результаты в ВБП, а в начальных стадиях благоприятного прогноза - в СОВ [3,28,43,55,56,59,60,61]. Выполнение широкого иссечения с РПК может являться независимым прогностическим фактором, влияющим на ВБП и СОВ пациентов с МК.

При сравнении ВБП и СОВ у пациентов с разным типом широкого иссечения (округлый или эллипсовидный) с РПК не получено достоверных различий в выживаемости. У пациентов с любым типом широкого иссечения опухоли с РПК ВБП была выше, чем у пациентов со стандартным иссечением без РПК. У пациентов с эллипсовидным широким иссечением и РПК за весь период наблюдения СОВ была выше, чем у пациентов со стандартным иссечением без РПК.

При локализации первичной опухоли на туловище ВБП была выше у пациентов с широким округлым иссечением опухоли основной группы перед пациентами из контрольной группы как в общем между подгруппами, так и при анализе по стадиям (0-IIc st.), исключая III st. [60]. Также и СОВ была выше у пациентов группы с широким округлым иссечением и РПК, чем у пациентов без РПК с 0-IIa st. в средне – и долгосрочной перспективе. У пациентов с широким эллипсовидным иссечением и РПК СОВ также была выше, чем у пациентов без РПК в период до 36 месяцев с 0-IIa st.

За весь период наблюдения до 60 месяцев у пациентов с первичной локализацией МК на туловище в основной группе в отличие от пациентов из контрольной группы НД выявлялась на 21,4% ($p=0,006$) достоверно реже, причем местный рецидив или локорегионарное метастазирование также выявлялись достоверно реже на 17,4% ($p=0,021$). Также достоверно реже на 20,9% ($p=0,022$) возникала НД у пациентов основной группы с широким округлым равноудаленным от краев опухоли по сравнению с пациентами из контрольной группы.

При локализации первичной опухоли на конечностях у пациентов с широким эллипсовидным иссечением и РПК в целом по группам ВБП была выше, чем у пациентов без РПК до 36 месяцев на 26,4% ($p=0,012$), до 60 месяцев - на 29,4% ($p=0,005$), а СОВ в до 60 месяцев наблюдения на 19,3% ($p=0,032$) независимо от стадии по сравнению с контрольной группой, и в период 36 и 60 месяцев по сравнению с пациентами с широким округлым разрезом и РПК на 18,6% ($p=0,029$) и 26,7% ($p=0,008$), соответственно. Эллипсовидный разрез

выполнялся с увеличенным в 2-2,5 раза проксимальным «плечом» от дистального по пути лимфооттока. На данный способ иссечения МК конечностей 0-IIc st. получен Патент Российской Федерации № 2828955.

В основной группе у пациентов с широким эллипсовидным иссечением СОВ была выше, чем у пациентов с широким округлым иссечением в целом по подгруппам в средне- и долгосрочной перспективе. Риск развития любой НД у пациентов с первичной локализацией МК на конечностях и РПК был ниже, чем у пациентов из контрольной группы. Наименьший риск локорегионарного метастазирования был у пациентов с эллипсовидным разрезом и РПК, чем у пациентов из контрольной группы.

За весь период наблюдения до 60 месяцев у пациентов с первичной локализацией МК на конечностях основной группы НД выявлялась на 22,4% достоверно ($p=0,012$) реже, чем в контрольной группе, а локорегионарное метастазирование в группе с эллипсовидным разрезом основной группы выявлялись на 27,1% реже ($p=0,010$), чем в контрольной группе.

Таким образом, наиболее оптимальным способом иссечения первичной МК на туловище являлось широкое округлое, с равноудаленным отступлением, большим, чем стандартный от края опухоли с РПК. Оптимальным методом лечения МК на конечностях являлся широкий эллипсовидный способ иссечения первичной опухоли также с РПК.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

5.1 Результаты выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от типа опухоли и способов оперативного лечения

Проведен анализ влияния типа МК на ВБП и СОВ. В исследовании использованы данные всех пациентов когорты ($n=337$). Пациенты, разделенные на основную (с широким иссечением МК и РПК) группу ($n=182$) и контрольной группу ($n=155$) со стандартным отступлением от края опухоли без РПК, были выделены в подгруппы в зависимости от типа первичной МК.

Выделено 4 типа МК. Пациентов с поверхностно-распространенной формой МК (ПРФМК) в основной группе было 45 (24,7%), в контрольной группе – 31 (20,0%) пациент. С МК типа злокачественного лентиго (МКЗЛ) в основной группе было 5 (2,7%) больных, в контрольной группе – 4 (2,7%) больных. С узловой формой МК (УЗФМК) в основной группе было 132 (72,5%) больных, в контрольной группе – 118 (76,1%) больных. С акральнo-лентигозной формой МК (АЛФМК) в основной группе больных не было (0,0%), а в контрольной группе было 2 (1,3%) больных. Основными отслеживаемыми параметрами были ВБП и СОВ, которые оценивались через 12, 36 и 60 месяцев (Рисунок 2.11).

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с первичной меланомой кожи в группах сравнения в зависимости от типа опухоли.

В целом, по когорте у пациентов с первичной ПРФМК в период до 12 месяцев ВБП составила 97,4%, в период до 36 месяцев – 93,4%, а в период до 60 месяцев – 92,1%. У пациентов с УЗФМК в период до 12 месяцев ВБП была 60,0%, в период до 36 месяцев – 41,2%, а в период до 60 месяцев – 37,2% (Таблица 5.1, Рисунок 3.58). У пациентов с МКЗЛ по когорте в период до 12 месяцев ВБП составила 100,0%, в период до 36 и 60 месяцев – 88,9%. У пациентов с АЛФМК в период до 12 и 36 месяцев ВБП была 50%, в период до 60 месяцев – 0,0%.

Таблица 5.1 - ВБП пациентов с первичной МК в основной и контрольной группах в зависимости от гистологического типа опухоли (абс., % от n по группам)

Группа больных	Тип меланомы кожи	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	% от n	абс. числ о	% от n	*p	абс. число	% от n	*p	*p1
основная (n=182)	ПРФМК, n=45	44	97,8	44	97,8	1,0	44	97,8	1,0	1,0
	УЗФМК, n=132	86	65,2	63	47,7	<0,001	60	45,5	<0,001	0,250
	МКЗЛ, n=5	5	100,0	5	100,0	1,0	5	100,0	1,0	1,0
	АЛФМК, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
всего по основной группе		135	74,2	112	61,5	<0,001	109	59,9	<0,001	0,250
контроль ная (n=155)	ПРФМК, n=31	30	96,8	27	87,1	0,250	26	83,9	0,125	1,0
	УЗФМК, n=118	64	54,2	40	33,9	<0,001	33	28,0	<0,001	0,016
	МКЗЛ, n=4	4	100,0	3	75,0	1,0	3	75,0	1,0	1,0
	АЛФМК, n=2	1	50,0	1	50,0	-	0	0,0	-	-
всего по группе сравнения		99	63,9	71	45,8	<0,001	62	40,0	<0,001	0,004
все больные (n=337)	ПРФМК, n=76	74	97,4	71	93,4	0,250	70	92,1	0,125	1,0
	УЗФМК, n=250	150	60,0	103	41,2	<0,001	93	37,2	<0,001	0,002
	МКФЗЛ, n=9	9	100	8	88,9	1,0	8	88,9	1,0	1,0
	АЛФМК, n=2	1	50,0	1	50,0	-	0	0,0	-	-
итого		234	69,4	183	54,3	<0,001	171	50,7	<0,001	<0,001
Vs (p) основная группа / контрольная группа		Δ 10,3 (0,041)		Δ 15,7 (0,004)			Δ 19,9 (<0,001)			
Vs (p) основная группа / контрольная группа при ПРФМК		Δ 1,0 (0,788)		Δ 10,7 (0,064)			Δ 13,9 (0,027)			
Vs (p) основная группа / контрольная группа при УЗФМК		Δ 11,0 (0,076)		Δ 13,8 (0,027)			Δ 17,5 (0,004)			

Продолжение Таблицы 5.1

Vs (p) в основной группе: ПРФМК / УЗФМК	$\Delta 32,6$ ($<0,001$)	$\Delta 50,1$ ($<0,001$)	$\Delta 52,3$ ($<0,001$)
Vs (p) в контрольной группе: ПРФМК / УЗФМК	$\Delta 42,6$ ($<0,001$)	$\Delta 53,2$ ($<0,001$)	$\Delta 55,9$ ($<0,001$)
Vs (p) по всей когорте: ПРФМК / УЗФМК	$\Delta 37,4$ ($<0,001$)	$\Delta 52,2$ ($<0,001$)	$\Delta 54,9$ ($<0,001$)
Примечание: * - статистически значимые различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции			

У пациентов с МК после широкого иссечения опухоли с РПК ВБП была выше, чем у пациентов контрольной группы в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев на 10,3% (74,2% и 63,9%, $p=0,041$), на 15,7% (61,5% и 45,8%, $p=0,004$) и на 19,9% (59,9% и 40,0%, $p<0,001$); Таблица 5.1.

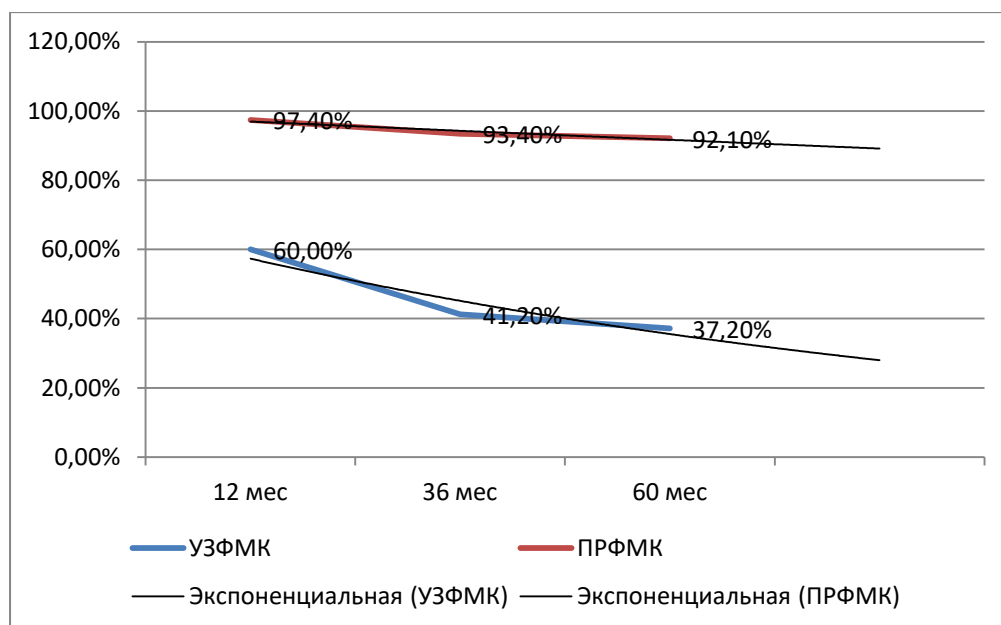


Рисунок 5.1 - ВБП пациентов с УЗФМК и ПРФМК

У больных с ПРФМК в основной группе ВБП была выше, чем у пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 1,0% (97,8% и 96,8%, $p>0,05$), на 10,7% (97,8% и 87,1%, $p>0,05$) и на 13,9% (97,8% и 83,9%, $p=0,027$); Таблица 5.1, Рисунок 5.2.

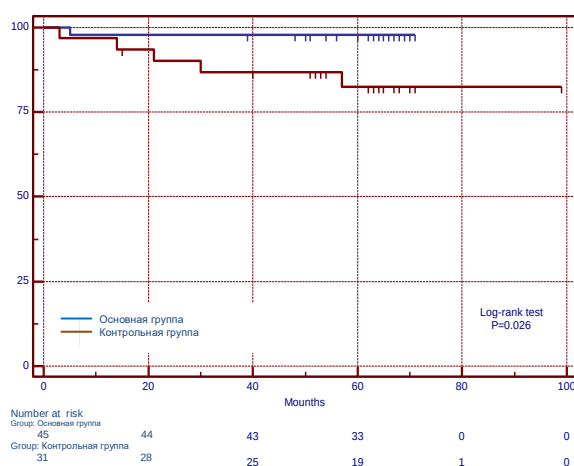


Рисунок 5.2 - ВБП пациентов основной и контрольной групп с ПРФМК

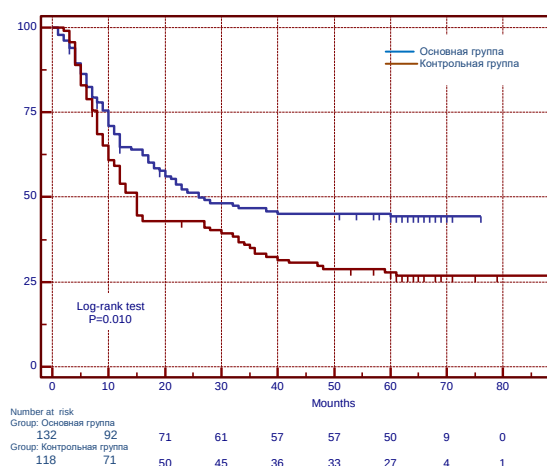


Рисунок 5.3 - ВБП у пациентов основной и контрольной групп с УЗФМК

У пациентов с УЗФМК в основной группе ВБП была выше чем у пациентов из контрольной группы в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев на 11,0% (65,2% и 54,2%, $p>0,05$), на 13,8% (47,7% и 33,9%, $p=0,027$) и на 17,5% (45,5% и 28,0%, $p=0,004$); Таблица 5.1, Рисунок 5.3.

У пациентов с МКЗЛ в основной группе, как и у пациентов из контрольной группы в период наблюдения после операции до 12 месяцев ВБП составила по 100,0% ($p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев ВБП была одинаково выше в основной группе на 25,0% (100,0% и 75,0%, $p>0,05$), чем в контрольной группе.

Пациентов с АЛФМК в основной группе не было, тогда как в контрольной группе в период до 12 и 36 месяцев ВБП у этой категории больных составила по 50,0%, а до 60 месяцев у всех пациентов выявлена негативная динамика с ВБП 0,0% ($p>0,05$). Пациенты с МКЗЛ и АЛФМК не сравнивались из-за малого числа наблюдений (Таблица 5.1).

У пациентов с ПРФМК по всей когорте в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше на 37,4% (97,4% и 60,0%, $p<0,001$), на 52,2% (93,4% и 41,2%, $p<0,001$) и на 54,9% (92,1% и 37,2%, $p<0,001$), чем у пациентов с УЗФМК (Таблица 5.1).

У пациентов основной группы с ПРФМК в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была выше на 32,6% (97,8% и 65,2%, $p<0,001$), на 50,1% (97,8% и 47,7%, $p<0,001$) и на 52,3% (97,8% и 45,5%, $p<0,001$), чем у пациентов с УЗФМК. В контрольной группе разница между подгруппами была 42,6% (96,8% и 54,2%, $p<0,001$), 53,2% (87,1% и 33,9%, $p<0,001$) и 55,9% (83,9% и 28,0%, $p<0,001$) в пользу пациентов с ПРФМК перед пациентами с УЗФМК (Таблица 5.1).

Таким образом, у пациентов основной группы (без учета типа опухоли) ВБП была выше, чем у пациентов из контрольной группы на всем протяжении наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 10,3% ($p=0,041$), 15,7% ($p=0,004$) и 19,9% ($p<0,001$); Таблица 5.1.

У пациентов с ПРФМК ВБП была выше, чем у пациентов с УЗФМК как в основной группе, так и в контрольной группе с $p<0,05$. У пациентов основной группы с ПРФМК в период до 60 месяцев ВБП была выше на 13,9% ($p=0,027$), чем у пациентов из контрольной группы. У пациентов основной группы с УЗФМК до 36 и 60 месяцев наблюдения ВБП была выше на 13,8% ($p=0,027$) и 17,5% ($p=0,004$), чем у пациентов из контрольной группы.

Скорректированная общая выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в группах сравнения в зависимости от типа опухоли.

У пациентов с ПРФМК в период наблюдения до 12 месяцев после операции по всей когорте показатели СОВ составили 100,0%, а в период до 36 и 60 месяцев – были неизменными по 97,4%.

У пациентов с УЗФМК в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ составляли 94,4%, 74,0% и 62,4%, соответственно. У пациентов с МКФЗЛ СОВ по когорте в период до 12 месяцев была 100,0%, в период до 36 и 60 одинаковой – по 88,9%.

У пациентов с АЛФМК показатели до 12 месяцев наблюдения были 100%, а в период до 36 и 60 месяцев – одинаково по 50,0%, соответственно.

У пациентов с ПРФМК основной группы, как и у пациентов из контрольной группы в период наблюдения после операции показатели СОВ в период наблюдения до 12 месяцев были по 100,% ($p>0,05$). В период наблюдения до 36 и 60 месяцев показатели СОВ у пациентов основной группы были одинаково выше на 6,5% (100,0% и 93,5%, $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы (Таблица 5.2).

У пациентов с УЗФМК основной группы СОВ в период наблюдения до 12 месяцев была ниже на 2,6% (93,2% и 95,8%, $p>0,05$), в период наблюдения после операции до 36 и 60 месяцев СОВ была выше на 5,3% (76,5% и 71,2%, $p>0,05$) и на 4,2% (64,4% и 60,2%, $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы (Таблица 5.2).

У пациентов с МКЗЛ основной группы и контрольной группы в период наблюдения до 12 месяцев после операции СОВ составила по 100,0% ($p>0,05$), а в период наблюдения до 36 и 60 месяцев наблюдения показатели СОВ у пациентов основной группы были одинаково выше на 25,0% (100,0% и 75,0%, $p>0,05$), чем у пациентов из контрольной группы.

Больных с АЛФМК в основной группе не было, а в контрольной группе было только 2 пациента, поэтому величины не были сравнимы.

У пациентов с ПРФМК в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев показатели СОВ были выше по всей когорте на 5,6% (100,0% и 94,4%, $p>0,05$), на 23,4% (97,4% и 74,0%, $p<0,001$) и на 35,0% (97,4% и 62,4%, $p<0,001$), чем у пациентов с УЗФМК.

В основной группе СОВ была выше у пациентов с ПРФМК на 6,8% (100,0% и 93,2%, $p>0,05$), на 23,5% (100,0% и 76,5%, $p<0,001$) и на 35,6% (100,0% и 64,4%, $p<0,001$), чем у пациентов с УЗФМК.

В контрольной группе СОВ была выше у пациентов с ПРФМК на 4,2% (100,0% и 95,8%, $p>0,05$), 22,3% (93,5% и 71,2%, $p=0,01$) и 33,3% (93,5% и 60,2%, $p<0,001$), чем у пациентов с УЗФМК (Таблица 5.2).

Таким образом, пациенты с ПРФМК и УЗФМК при выполнении им широкого иссечения опухоли с пластическим замещением дефекта тканей, имеют преимущество в ВПБ перед пациентами с обычным ушиванием раны: с ПРФМК в период наблюдения до 60 месяцев на 13,9% ($p=0,027$), а пациенты с УЗФМК в период наблюдения до 36 и 60 месяцев наблюдения на 13,8% ($p=0,027$) и 17,5% ($p=0,004$).

Таблица 5.2 – СОВ у пациентов с МК основной и контрольной групп в зависимости от гистологического типа опухоли (абс., % от n по группам)

Группа больных	Тип меланомы кожи	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	% от n	абс. число	% от n	*p	абс. число	% от n	*p	*p1
основная (n=182)	ПРФМК, n=45	45	100,0	45	100,0	1,0	45	100,0	1,0	1,0
	УЗФМК, n=132	123	93,2	101	76,5	<0,001	85	64,4	<0,001	<0,001
	МКЗЛ, n=5	5	100,0	5	100,0	1,0	5	100,0	1,0	1,0
	АЛФМК, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
всего по основной группе		173	95,1	151	83,0	<0,001	135	74,2	<0,001	<0,001
контроль ная (n=155)	ПРФМК, n=31	31	100,0	29	93,5	0,5	29	93,5	0,5	1,0
	УЗФМК, n=118	113	95,8	84	71,2	<0,001	71	60,2	<0,001	<0,001
	МКЗЛ, n=4	4	100,0	3	75,0	1,0	3	75,0	1,0	1,0
	АЛФМК, n=2	2	100,0	1	50,0	-	1	50,0	-	-
всего по контрольной группе		150	96,8	117	75,5	<0,001	104	67,1	<0,001	<0,001
все больные (n=337)	ПРФМК, n=76	76	100,0	74	97,4	0,5	74	97,4	0,5	1,0
	УЗФМК, n=250	236	94,4	185	74,0	<0,001	156	62,4	<0,001	<0,001
	МКФЗЛ, n=9	9	100,0	8	88,9	1,0	8	88,9	1,0	1,0

Продолжение Таблицы 5.2

	АЛФМК, n=2	2	100,0	1	50,0	-	1	50,0	-	-
Итого		323	95,8	268	79,5	<0,001	239	70,9	<0,001	<0,001
Vs (p) основная группа / контрольная группа		Δ 1,7 (0,434)		Δ 7,5 (0,089)			Δ 7,1 (0,153)			
Vs (p) основная группа / контрольная группа при ПРФМК		Δ 0,0 (1,0)		Δ 6,5 (0,083)			Δ 6,5 (0,083)			
Vs (p) основная группа / контрольная группа при УЗ ФМК		Δ 2,6 (0,371)		Δ 5,3 (0,340)			Δ 4,2 (0,494)			
Vs (p) в основной группе: ПРФМК / УЗФМК		Δ 6,8 (0,276)		Δ 23,5 (<0,001)			Δ 35,6 (<0,001)			
Vs (p) в контрольной группе: ПРФМК / УЗФМК		Δ 4,2 (0,246)		Δ 22,3 (0,010)			Δ 33,3 (<0,001)			
Vs (p) по всей когорте: ПРФМК / УЗФМК		Δ 5,6 (0,276)		Δ 23,4 (<0,001)			Δ 35,0 (<0,001)			
Примечание: * - статистически значимые различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции										

У всех пациентов когорты с ПРФМК СОВ была выше, чем у пациентов с УЗФМК в период наблюдения до 36 и 60 месяцев на 23,4% (p<0,001) и 35,0% (p<0,001). У пациентов в основной группе с ПРФМК СОВ была выше, чем с УЗФМК на 23,5% (p<0,001) и 35,6% (p<0,001), а в контрольной группе - на 22,3% (p=0,010) и 33,3% (p<0,001), соответственно.

5.2. Результаты хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от уровня лимфоидной инфильтрации опухоли

Для анализа влияния уровня лимфоидной инфильтрации (ЛИ) меланомы кожи (МК) на локорегионарное прогрессирование выживаемость без прогрессирования (ВБП) и скорректированную общую выживаемость (СОВ) был разработан дизайн исследования (Рисунок 2.12).

В исследовании использованы данные всех пациентов когорты (n=337). Пациенты, разделенные на основную группу (n=182) и контрольную группу (n=155) были выделены в подгруппы в зависимости от уровня лимфоидной инфильтрации первичной МК. Всего выделено 3 подгруппы в каждой группе сравнения: с отсутствием лимфоидной инфильтрации, со слабой и выраженной ЛИ. В основной группе без ЛИ опухоли был 21 (11,5%) пациент, в контрольной группе – 20 (12,9%) пациентов. Пациентов со слабой ЛИ опухоли в основной группе было 78 (42,9%), в контрольной группе – 73 (47,1%) пациента. В подгруппах с выраженной ЛИ в основной группе было 83 (45,6%) пациента, а в контрольной группе – 62 (40,0%) пациента. Основным анализом был факт локорегионарного прогрессирования, ВБП и СОВ за 12, 36 и 60 месяцев наблюдения.

Влияние объема удаления с пластическим компонентом первичной меланомы кожи у пациентов от уровня лимфоидной инфильтрации опухоли на локорегионарное прогрессирование.

У пациентов с первичной МК основной группы с широким иссечением опухоли и пластикой в отличие от пациентов со стандартным иссечением опухоли без пластического замещения без учета ЛИ в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев показатели локорегионарного прогрессирования были ниже на 7,2% (23,1% и 30,3%, $p>0,05$), на 9,1% (33,5% и 42,6%, $p>0,05$) и на 12,5% (35,2% и 47,7%, $p=0,02$); Таблица 5.3, Рисунок 5.4.

У пациентов *без ЛИ* опухоли из основной группы в отличие от пациентов из контрольной группы за первые 12 месяцев наблюдения случаев локорегионарного метастазирования было меньше на 5,7% (14,3% и 20,0%, $p>0,05$). До 36 и 60 месяцев наблюдения случаев локорегионарного прогрессирования было выявлено одинаково больше на 13,3% (33,3% и 20,0%, $p>0,05$) и на 13,3% (33,3% и 20,0%, $p>0,05$), Таблица 5.3.

Таблица 5.3 - Зависимость локорегионарного метастазирования у пациентов с МК от ЛИ опухоли в основной и контрольной группах

Группа больных	Лимфоидная инфильтрация опухоли	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	% от п	абс. числ о	% от п	*p	абс. числ о	% от п	*p	*p ₁
Основ- ная n=182	отсутствует n= 21	3	14,3	7	33,3	0,125	7	33,3	0,125	1,0
	слабая, n= 78	24	30,8	35	44,9	0,001	36	46,2	<0,001	1,0
	выраженная n= 83	15	18,1	19	22,9	0,125	21	25,3	0,031	0,500
всего по основной группе		42	23,1	61	33,5	<0,001	64	35,2	<0,001	0,250
Кон- трольная n=155	отсутствует n= 20	4	20,0	4	20,0	1,0	4	20,0	1,0	1,0
	слабая, n= 73	26	35,6	35	47,9	0,004	39	53,4	<0,001	0,125
	выраженная n= 62	17	27,4	27	43,5	0,002	31	50,0	<0,001	0,125
всего по контрольной группе		47	30,3	66	42,6	<0,001	74	47,7	<0,001	0,008
все больные n=337	отсутствует n=41	7	17,1	11	26,8	0,125	11	26,8	0,125	1,0
	слабая, n=151	50	33,1	70	46,4	<0,001	75	49,7	<0,001	0,063
	выраженная n=145	32	22,1	46	31,7	<0,001	52	35,9	<0,001	0,031
Итого, n=337		89	26,4	127	37,7	<0,001	138	40,9	<0,001	0,001
Vs (p) - все больные: основная группа / контрольная группа		Δ 7,2 (0,135)		Δ 9,1 (0,084)			Δ 12,5 (0,020)			

Продолжение Таблицы 5.3

Vs (p) - между группами с отсутствием ЛИ опухоли	Δ 5,7 (0,628)	Δ 13,3 (0,367)	Δ 13,3 (0,367)
Vs (p) - между группами со слабой ЛИ опухоли	Δ 4,8 (0,531)	Δ 3,0 (0,712)	Δ 7,2 (0,001)
Vs (p) - между группами с выраженной ЛИ опухоли	Δ 9,3 (0,182)	Δ 20,6 (0,008)	Δ 24,7 (0,002)

Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции

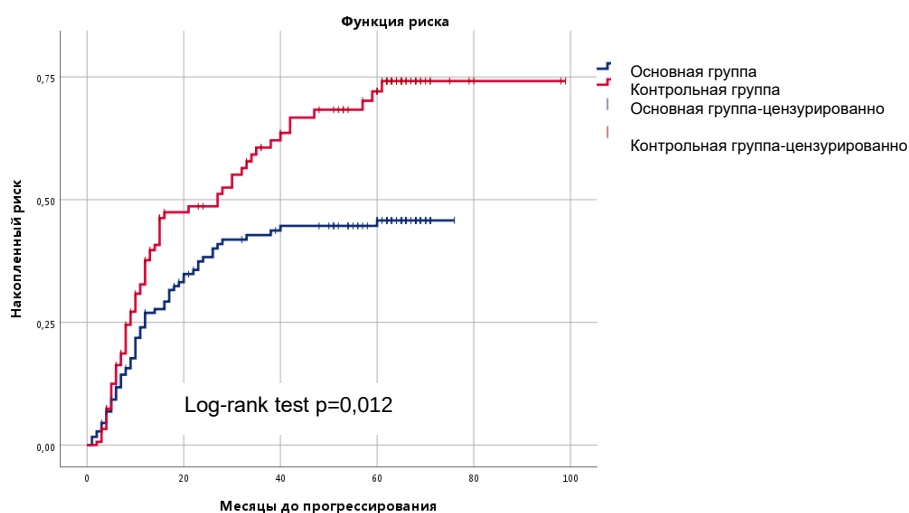


Рисунок 5.4 - Локорегионарное метастазирование у пациентов с первичной МК в основной и контрольной группах

У пациентов со слабой ЛИ опухоли в основной группе в отличие от пациентов из контрольной группы за 12, 36 и 60 месяцев наблюдения случаев локорегионарного метастазирования было зафиксировано меньше на 4,8% (30,8% и 35,6%, $p>0,05$), на 3,0% (44,9% и 47,9%, $p>0,05$) и на 7,2% (46,2% и 53,4%, $p=0,001$); Таблица 5.3, Рисунок 5.5.

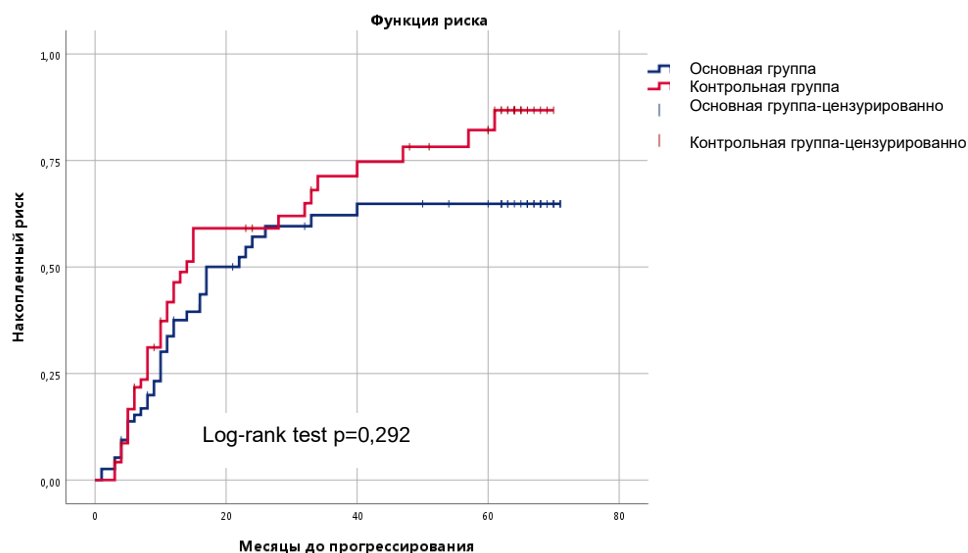


Рисунок 5.5 - Локорегионарное прогрессирование у пациентов с МК со слабой ЛИ в опухоли основной и контрольной группах

У пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли из основной группы в отличие от пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев после операции случаев локорегионарного метастазирования было зафиксировано меньше на 9,3% (18,1% и 27,4%, $p>0,05$), на 20,6% (22,9% и 43,5%, $p=0,008$) и на 24,7% (25,3% и 50,0%, $p=0,002$); Таблица 5.3, Рисунок 5.6.

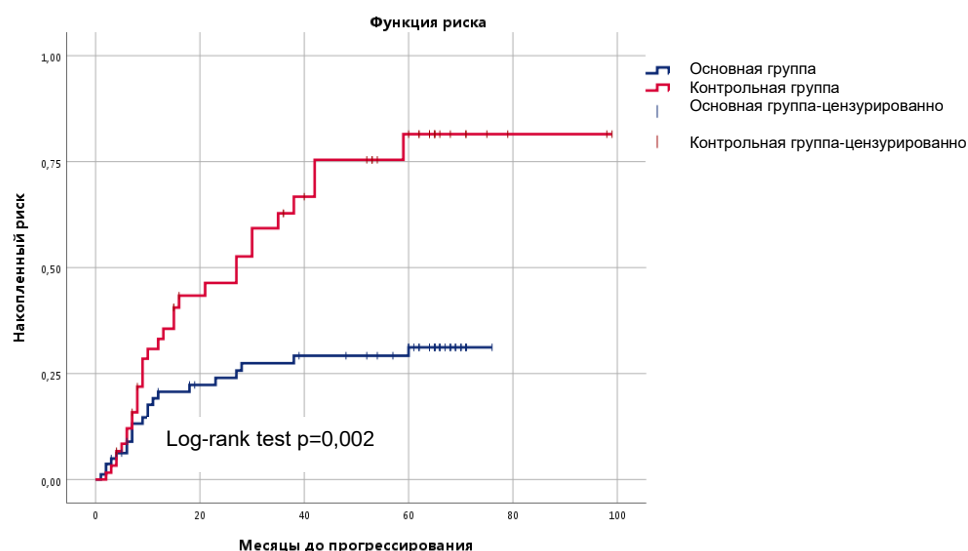


Рисунок 5.6 - Локорегионарное прогрессирование у пациентов с МК с выраженной ЛИ опухоли в основной и контрольной группах

Таким образом, у пациентов основной группы, которым было выполнено широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей после удаления МК, статистически локорегионарное метастазирование возникало реже, чем у пациентов контрольной группы без учета ЛИ в отдаленной перспективе до 60 месяцев на 12,5% ($p=0,020$). У пациентов со слабой ЛИ опухоли разница между группами составила 7,2% ($p=0,001$). У пациентов с *выраженной ЛИ опухоли* случаев локорегионарного метастазирования в основной группе статистически было меньше, чем в контрольной группе в период наблюдения после операции в течение 36 и 60 месяцев на 20,6% ($p=0,008$) и 24,7% ($p=0,002$), соответственно.

Влияние объема удаления с пластическим компонентом первичной меланомы кожи с разным уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли у пациентов на выживаемость без прогрессирования.

У пациентов с МК и *отсутствием ЛИ* в опухоли в основной группе в отличие от пациентов из контрольной группы в период наблюдения после операции до 12 месяцев ВБП была выше на 15,7% (85,7% и 70,0%, $p>0,05$), до 36 и 60 месяцев была одинаково выше на 1,9% (61,9% и 60,0%, $p>0,05$).

У пациентов с МК и *со слабой ЛИ опухоли* в опухоли в основной группе, в отличие от пациентов из контрольной группы в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев, ВБП была выше на 9,2% (66,7% и 57,5%, $p>0,05$), на 7,5% (50,0% и 42,5%, $p>0,05$) и на 13,1% (48,7% и 35,6%, $p>0,05$).

У пациентов с МК и *выраженной ЛИ опухоли* в основной группе, в отличие от пациентов из контрольной группы в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев, ВБП была выше на 8,9% (78,3% и 69,4%, $p>0,05$), на 27,1% (72,3% и 45,2%, $p=0,001$) и на 31,2% (69,9% и 38,7%, $p<0,001$). ДИ 95% (Таблица 5.4, Рисунок 5.7).

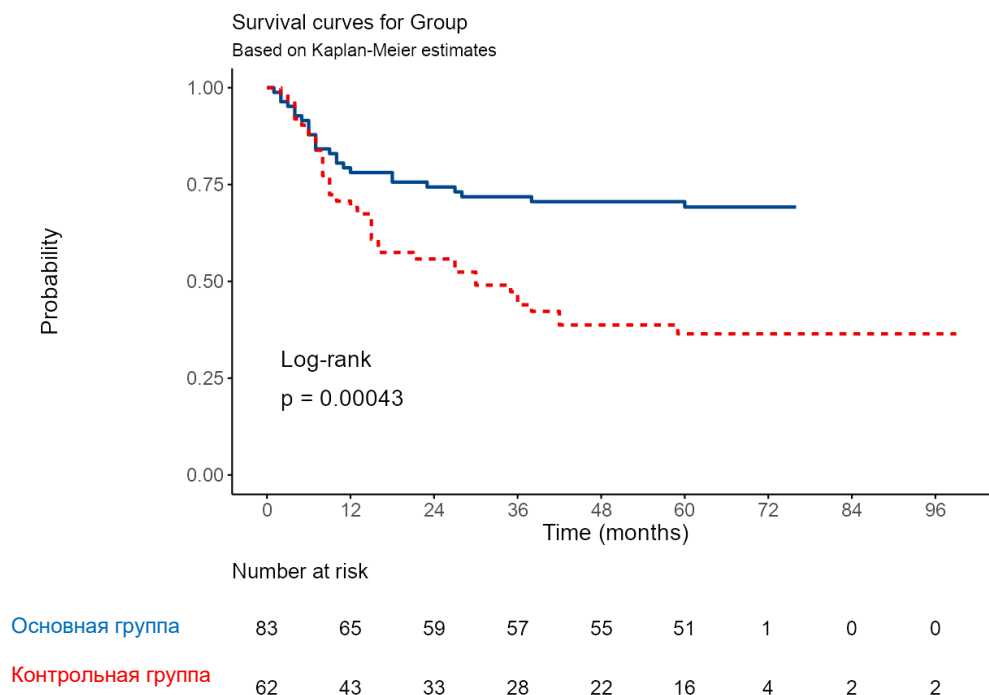


Рисунок 5.7 - ВБП пациентов с первичной МК и выраженной ЛИ опухоли в основной и контрольной группах

Таблица 5.4 - ВБП у пациентов с первичной МК в основной и контрольной группах в зависимости от степени ЛИ опухоли

Группа больных	Лимфоидная инфильтрация опухоли	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	%	абс. числ о	%	*p	абс. числ о	%	*p	*p ₁
основная (n=182)	отсутствует (n= 21)	18	85,7	13	61,9	0,063	13	61,9	0,063	1,0
	слабая (n= 78)	52	66,7	39	50,0	<0,001	38	48,7	<0,001	1,0
	выраженная (n= 83)	65	78,3	60	72,3	0,063	58	69,9	0,016	0,5
всего по основной группе		135	74,2	112	61,5	<0,001	109	59,9	<0,001	0,250
контроль- ная (n=155)	отсутствует (n= 20)	14	70,0	12	60,0	0,5	12	60,0	0,5	1,0
	слабая (n= 73)	42	57,5	31	42,5	0,001	26	35,6	<0,001	0,063
	выраженная (n= 62)	43	69,4	28	45,2	<0,001	24	38,7	<0,001	0,125
всего по контрольной группе		99	63,9	71	45,8	<0,001	62	40,0	<0,001	0,004

Продолжение Таблицы 5.4

все больные (n=337)	отсутствует (n=41)	32	78,0	25	61,0	0,016	25	61,0	0,016	1,0
	слабая (n=151)	94	62,3	70	46,4	<0,001	65	43,0	<0,001	0,063
	выраженная (n=145)	108	74,5	88	60,7	<0,001	82	56,6	<0,001	0,031
итого, n=337		234	69,4	183	54,3	<0,001	172	51,0	<0,001	0,001
Vs, p - в основной группе										
Vs (p) - нет ЛИ/ слабая ЛИ опухоли, %		Δ 19,0 (0,089)		Δ 11,9 (0,332)			Δ 13,2 (0,283)			
Vs (p) - нет ЛИ/ выражена ЛИ опухоли, %		Δ 7,4 (0,451)		Δ 10,4 (0,352)			Δ 8,0 (0,482)			
Vs (p) - слабя ЛИ/ выражена ЛИ опухоли, %		Δ 11,6 (0,100)		Δ 22,3 (0,004)			Δ 21,2 (0,006)			
Vs, p - в контрольной группе										
Vs (p) - нет ЛИ/ слабая ЛИ опухоли, %		Δ 12,5 (0,312)		Δ 17,5 (0,164)			Δ 24,4 (0,051)			
Vs (p) - нет ЛИ/ выражена ЛИ опухоли, %		Δ 0,6 (0,960)		Δ 14,8 (0,250)			Δ 21,3 (0,095)			
Vs (p) - слабя ЛИ/ выражена ЛИ опухоли, %		Δ 11,9 (0,154)		Δ 2,7 (0,752)			Δ 3,1 (0,710)			
Vs, p - между основной и контрольной группами										
Vs (p) - все пациенты, %		Δ 10,3 (0,090)		Δ 15,7 (0,017)			Δ 19,9 (0,004)			
Vs (p) - без ЛИ опухоли, %		Δ 15,7 (0,225)		Δ 1,9 (0,901)			Δ 1,9 (0,901)			
Vs (p) - со слабой ЛИ опухоли,%		Δ 9,2 (0,244)		Δ 7,5 (0,356)			Δ 13,1 (0,104)			
Vs (p) - с выраженной ЛИ опухоли, %		Δ 8,9 (0,224)		Δ 27,1 (0,001)			Δ 31,2 (<0,001)			
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара)										

У пациентов основной группы с МК и *отсутствием ЛИ* опухоли, в отличие от пациентов *со слабой ЛИ* опухоли в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев наблюдения, ВБП была больше на 19,0% (85,7% и 66,7%, $p>0,05$), на 11,9% (61,9% и 50,0%, $p>0,05$) и на 13,2% (61,9% и 48,7%, $p>0,05$).

У пациентов основной группы с МК и *отсутствием ЛИ* в опухоли, в отличие от пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли в период наблюдения до 12

месяцев наблюдения, ВБП была выше на 7,4% (85,7% и 78,3%, $p>0,05$), в период наблюдения до 36 и 60 месяцев ВБП была ниже на 10,4% (61,9% и 72,3%, $p>0,05$) и на 8,0% (61,9% и 69,9%, $p>0,05$).

У пациентов основной группы с МК и *слабой ЛИ*, в отличие от пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев, ВБП была выше на 11,6% (66,7% и 78,3%, $p>0,05$), на 22,3% (50,0% и 72,3%, $p=0,004$) и на 21,2% (48,7% и 69,9%, $p=0,006$); Таблица 5.4, Рисунок 5.8.

У пациентов контрольной группы с МК и *отсутствием ЛИ*, в отличие от пациентов *со слабой ЛИ* опухоли в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев наблюдения, ВБП была выше на 12,5% (70,0% и 57,5%, $p>0,05$), на 17,5% (60,0% и 42,5%, $p>0,05$) и на 24,4% (60,0% и 35,6%, $p>0,05$).

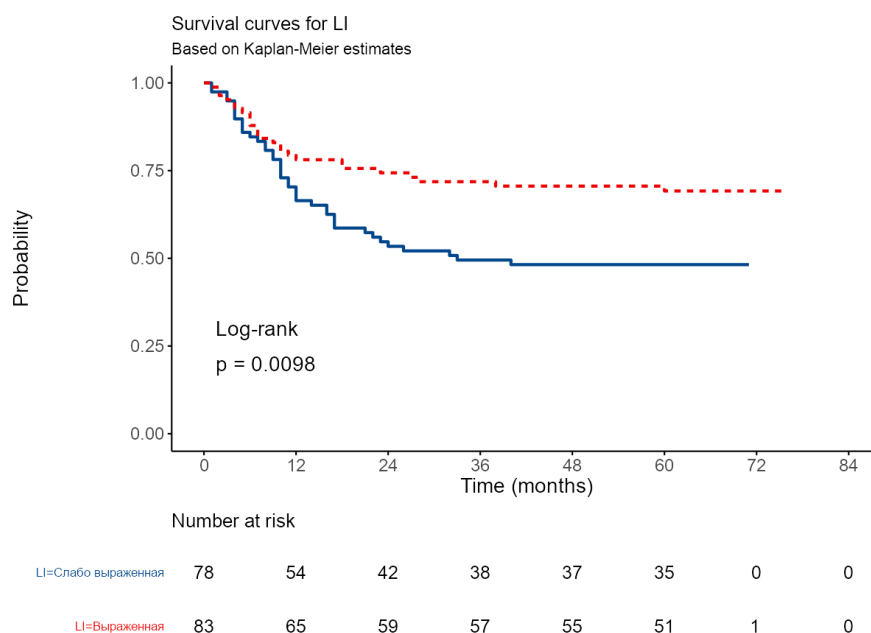


Рисунок 5.8 - ВБП у пациентов с первичной МК основной группы с выраженной и слабой ЛИ опухоли

У пациентов контрольной группы с МК и *отсутствием ЛИ*, в отличие от пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев наблюдения, ВБП была выше на 0,6% (70,0% и 69,4%, $p>0,05$), на 14,8% (60,0% и 45,2%, $p>0,05$) и на 21,3% (60,0% и 38,7%, $p>0,05$).

У пациентов контрольной группы с МК и *слабой ЛИ*, в отличие от пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев, ВБП была ниже на 11,9% (57,5% и 69,4%, $p>0,05$), на 2,7% (42,5% и 45,2%, $p>0,05$) и на 3,1% (35,6% и 38,7%, $p>0,05$); Таблица 5.4.

Влияние широкого иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом первичной меланомы кожи 0-IIa st. с разным уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли у пациентов на выживаемость без прогрессирования.

У пациентов 0-IIa st. в основной группе ВБП до 12 месяцев наблюдения была статистически выше на 11,1%, чем в контрольной группе (94,2% и 83,1%, $p=0,046$), до 36 месяцев на 17,0% (89,9% и 72,9%, $p=0,013$), до 60 месяцев наблюдения на 19,4% (85,5% и 66,15%, $p=0,01$); Таблица 5.5.

У пациентов с *отсутствием ЛИ*: ВБП у пациентов основной группы в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев была выше на 12,5%, чем у пациентов из контрольной группы (100,0% и 87,5%, $p>0,05$) без статистической достоверности (Таблица 5.5, Рисунок 5.9).

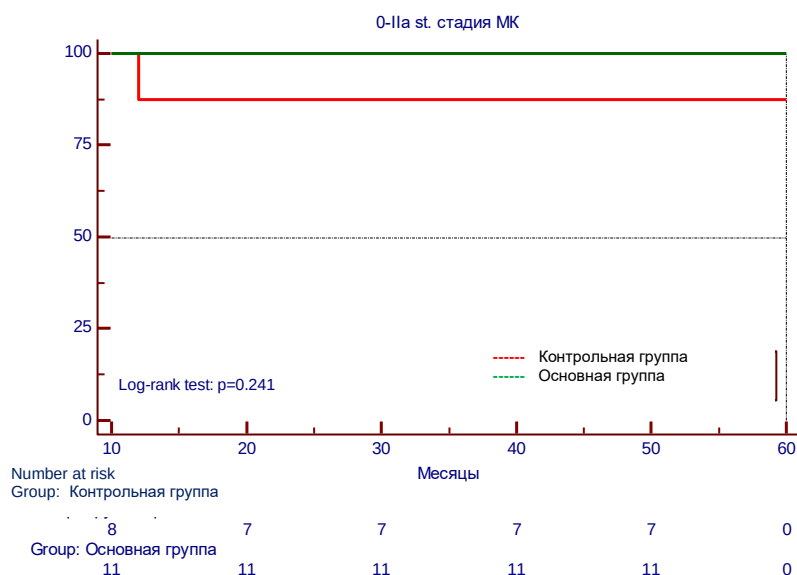


Рисунок 5.9 - ВБП у пациентов с первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах с отсутствием ЛИ опухоли

У пациентов со *слабой* ЛИ: ВБП у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была выше на 3,1%, чем у пациентов из контрольной группы (86,4% и 83,3%, $p>0,05$), до 36 месяцев наблюдения – на 2,3% (77,3% и 75,0%, $p>0,05$), до 60 месяцев – на 10,2% (72,7% и 62,5%, $p>0,05$), но статистически разница не подтверждена (Таблица 5.5, Рисунок 5.10).

У пациентов с *выраженной* ЛИ: ВБП у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была статистически выше на 15,7%, чем у пациентов из контрольной группы (97,2% и 81,5%, $p=0,037$), до 36 месяцев наблюдения – на 27,7% (94,4% и 66,7%, $p=0,005$), до 60 месяцев – на 25,9% (88,9% и 63,0%, $p=0,015$); Таблица 5.5, Рисунок 5.11.

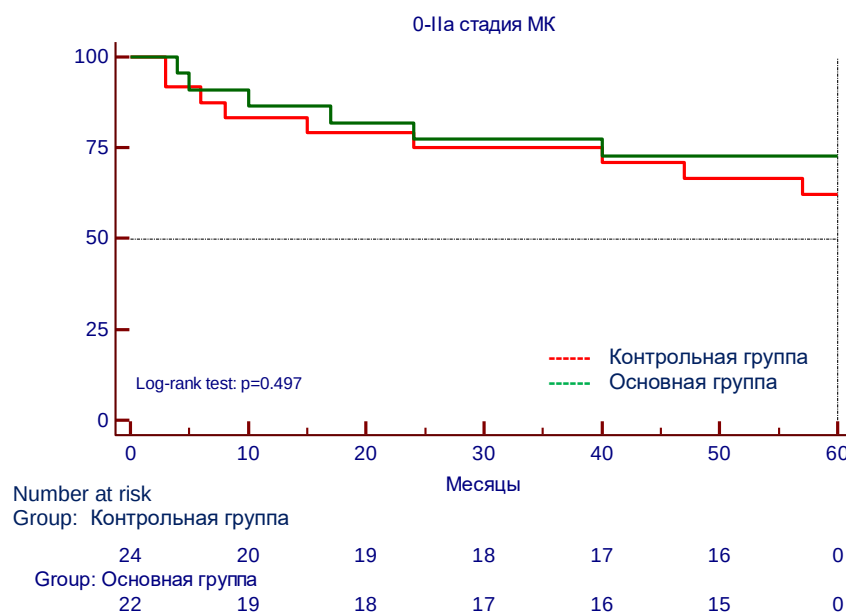


Рисунок 5.10 - ВБП у пациентов с первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах со слабой ЛИ опухоли

** - Рассчитано с помощью он-лайн калькулятора сравнения двух пропорций MedCalc. URL: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php

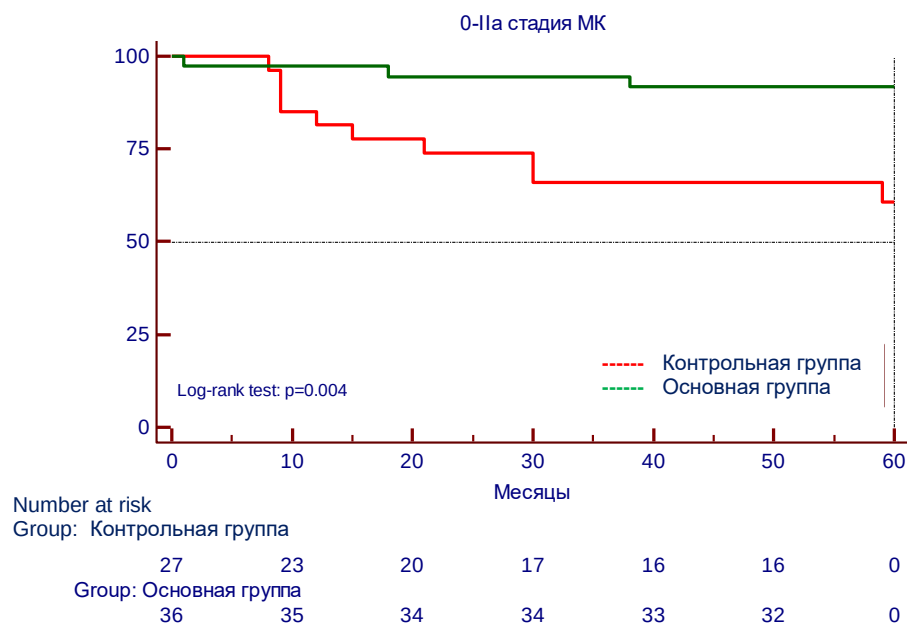


Рисунок 5.11 - ВБП у пациентов с первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах с выраженной ЛИ опухоли

Влияние широкого иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом первичной меланомой кожи IIb-IIc st. с разным уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли у пациентов на выживаемость без прогрессирования.

При сравнении выживаемости у пациентов IIb-IIc st. в основной группе ВБП до 12 месяцев наблюдения была выше на 12,6%, чем в контрольной группе (63,2% и 50,6%, $p>0,05$) без статистической достоверности; до 36 месяцев была статистически выше на 14,8% (43,2% и 28,4%, $p=0,043$), до 60 месяцев наблюдения на 19,7% (43,2% и 23,5%, $p=0,006$); Таблица 5.6.

У пациентов с *отсутствием ЛИ*: ВБП у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была выше на 6,7%, чем у пациентов из контрольной группы (66,7% и 60,0%, $p>0,05$), до 36 и 60 месяцев наблюдения была ниже на 17,8% (22,2% и 40,0%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена (Таблица 5.6, Рисунок 5.12).

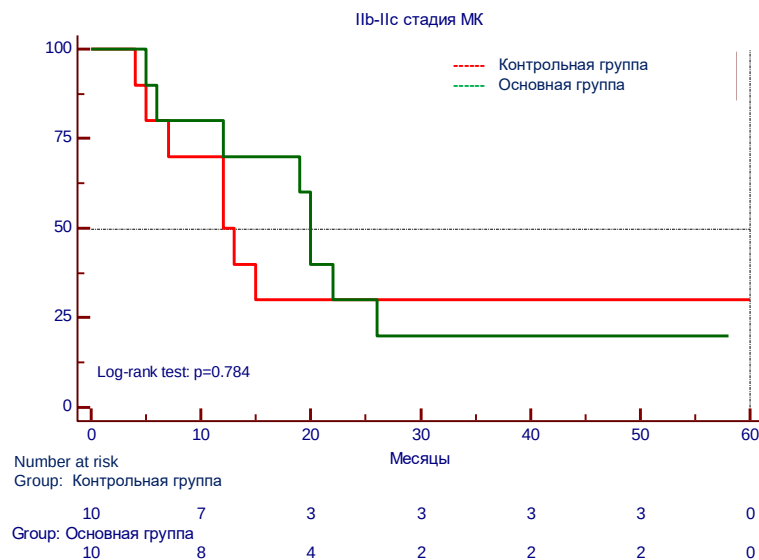


Рисунок 5.12 - ВБП у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах с отсутствием ЛИ опухоли

У пациентов со *слабой* ЛИ: ВБП у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была выше на 16,3%, чем у пациентов из контрольной группы (63,0% и 46,7%, $p>0,05$), до 36 месяцев наблюдения была выше на 12,4% (41,3% и 28,9%, $p>0,05$), до 60 месяцев на 14,6% (41,3% и 26,7%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена (Таблица 5.6, Рисунок 5.13).

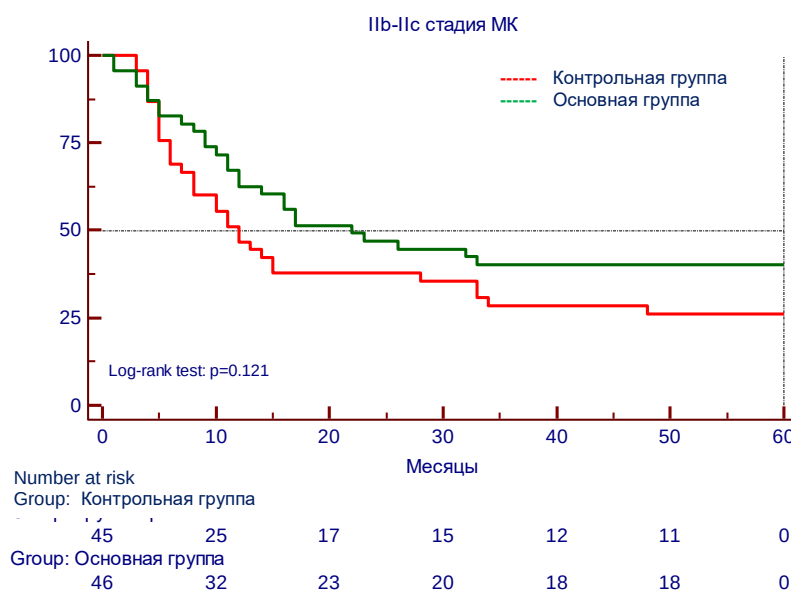


Рисунок 5.13 - ВБП у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах со слабой ЛИ опухоли

Таблица 5.6 - ВБП у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в зависимости от ЛИ опухоли в основной и контрольной группах

Группа больных	Лимфоидная инфильтрация опухоли	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	%	абс. числ о	%	*p	абс. числ о	%	*p	*p ₁
основная n=95	отсутствует n= 9	6	66,7	2	22,2	0,063	2	22,2	0,063	1,0
	слабая, n=46	29	63,0	19	41,3	0,002	19	41,3	0,002	1,0
	выраженная n= 40	25	62,5	20	50,0	0,125	20	50,0	0,125	1,0
всего по основной группе		60	63,2	41	43,2	<0,001	41	43,2	<0,001	1,0
контрольн ая n=81	отсутствует n= 10	6	60,0	4	40,0	0,167	4	40,0	0,167	1,0
	слабая, n= 45	21	46,7	13	28,9	0,008	12	26,7	0,004	1,0
	выраженная n= 26	14	53,8	6	23,1	0,008	3	13,0	0,001	0,250
всего по контрольной группе		41	50,6	23	28,4	<0,001	19	23,5	<0,001	0,125
все больные n=176	отсутствует n=19	12	63,2	6	31,6	0,016	6	31,6	0,016	1,0
	слабая, n=91	50	54,9	32	35,2	<0,001	31	34,1	<0,001	1,0
	выраженная n=66	39	59,1	26	39,4	<0,001	23	34,8	<0,001	0,250
итого, n=176		101	57,4	64	36,4	<0,001	60	34,1	<0,001	0,125
Vs (p**) - все больные: основная группа / контрольная группа		Δ 12,6 (0,093)		Δ 14,8 (0,043)			Δ 19,7 (0,006)			
Vs (p**) - между группами пациентов с отсутствием ЛИ опухоли		Δ 6,7 (0,769)		Δ 17,8 (0,417)			Δ 17,8 (0,417)			
Vs (p**) - между группами пациентов со слабой ЛИ опухоли		Δ 16,3 (0,120)		Δ 12,4 (0,218)			Δ 14,6 (0,144)			
Vs (p**) - между группами пациентов с выраженной ЛИ опухоли		Δ 8,7 (0,486)		Δ 26,9 (0,030)			Δ 37,0 (0,002)			

Продолжение Таблицы 5.6

Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p_1 – между периодами 36 и 60 месяцев после операции, использовался критерий Мак-Немара;
 **Рассчитано с помощью он-лайн калькулятора сравнения двух пропорций MedCalc. URL: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php

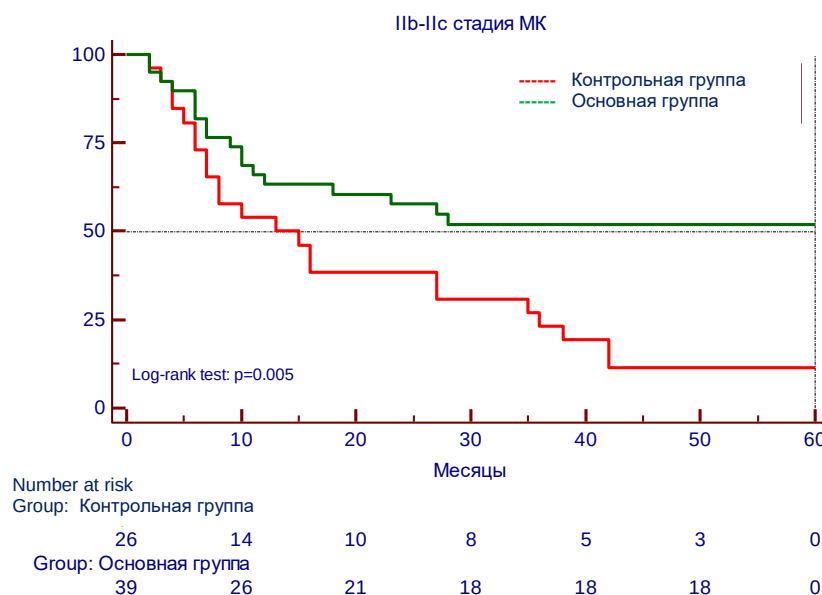


Рисунок 5.14 - ВБП у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах с выраженной ЛИ опухоли

У пациентов с *выраженной ЛИ*: ВБП у пациентов основной группы была выше, чем у пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 12 месяцев на 8,7%, (62,5% и 53,8%, $p>0,05$) без статистической достоверности; до 36 месяцев наблюдения была статистически выше на 26,9% (50,0% и 23,1%, $p=0,03$), до 60 месяцев на 37,0% (50,0% и 13,0%, $p=0,002$); Таблица 5.6, Рисунок 5.14.

Влияние широкого иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом первичной меланомой кожи с разным уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли у пациентов на скорректированную общую выживаемость.

Показатель СОВ у пациентов с МК из основной группы, в отличие от пациентов из контрольной группы без учета ЛИ в период наблюдения до 12

месяцев был ниже на 1,7% (95,1% и 96,8%, $p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев был выше на 7,5% (83,0% и 75,5%, $p>0,05$) и на 7,1% (74,2% и 67,1%, $p>0,05$). Разница между сравниваемыми группами не была статистически достоверной.

Выявлено, что у больных с *отсутствием* ЛИ в опухоли в основной группе, в отличие от пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев, показатель СОВ был выше на 15,0% (100,0% и 85,0%, $p>0,05$), на 11,0% (81,0% и 70,0%, $p>0,05$) и на 1,4% (71,4% и 70,0%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена.

У пациентов со *слабой* ЛИ опухоли из основной группы, в отличие от пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 12 месяцев после операции, показатель СОВ был ниже на 6,3% (92,3% и 98,6%, $p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев – был выше на 2,9% (78,2% и 75,3%, $p>0,05$) и на 2,8% (67,9% и 65,8%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена.

У пациентов с *выраженной* ЛИ опухоли из основной группы, в отличие от пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 12 месяцев после операции, показатель СОВ был ниже на 2,0% (96,4% и 98,4%, $p>0,05$). В период до 36 и 60 месяцев показатель СОВ был выше на 10,6% (88,0% и 77,4%, $p>0,05$) и на 13,0% (80,7% и 67,7%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена (Таблица 5.7).

У пациентов основной группы с *отсутствием* ЛИ, в отличие от пациентов со *слабой* ЛИ в период наблюдения до 12 и 36 и 60 месяцев, показатель СОВ был выше на 7,7% (100,0% и 92,3%, $p>0,05$), на 2,8% (81,0% и 78,2%, $p>0,05$) и на 3,5% (71,4% и 67,9%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена.

У пациентов основной группы с *отсутствием* ЛИ, в отличие от пациентов со *выраженной* ЛИ в период наблюдения до 12 месяцев, показатель СОВ был выше на 3,6% (100,0% и 96,4%, $p>0,05$). В период наблюдения до 36 и 60 месяцев показатель СОВ был ниже на 7,0% (81,0% и 88,0%, $p>0,05$) и на 9,3% (71,4% и 80,7%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена (Таблица 5.7).

У пациентов основной группы со *слабой* ЛИ, в отличие от пациентов с *выраженной* ЛИ в период наблюдения 12, 36 и 60 месяцев, показатель СОВ был

ниже на 4,1% (92,3% и 96,4%, $p>0,05$), на 9,8% (78,2% и 88,0%, $p>0,05$) и на 12,8% (67,9% и 80,7%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена (Таблица 5.7).

У пациентов контрольной группы с *отсутствием ЛИ*, в отличие от пациентов со *слабой ЛИ* в период наблюдения до 12 и 36 месяцев, показатель СОВ был ниже на 13,6% (85,0% и 98,6%, $p=0,008$), на 5,3% (70,0% и 75,3%, $p>0,05$). В период до 60 месяцев показатель СОВ был выше на 4,2% (70,0% и 65,8%, $p>0,05$), но разница статистически не подтверждена (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 - СОВ у пациентов с первичной МК в основной и контрольной группах в зависимости от степени ЛИ опухоли

Группа больных	Лимфоидная инфильтрация опухоли	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	%	абс. числ о	%	*p	абс. числ о	%	*p	*p ₁
основная (n=182)	отсутствует (n= 21)	21	100	17	81,0	0,125	15	71,4	0,031	0,500
	слабая (n= 78)	72	92,3	61	78,2	0,001	53	67,9	<0,001	0,008
	выраженная (n= 83)	80	96,4	73	88,0	0,016	67	80,7	<0,001	0,031
всего по основной группе (n=182)		173	95,1	151	83,0	<0,001	135	74,2	<0,001	<0,001
контрольная (n=155)	отсутствует (n= 20)	17	85,0	14	70,0	0,250	14	70,0	0,250	1,0
	слабая (n= 73)	72	98,6	55	75,3	<0,001	48	65,8	<0,001	0,016
	выраженная (n= 62)	61	98,4	48	77,4	<0,001	42	67,7	<0,001	0,031
всего по контрольной группе (n=155)		150	96,8	117	75,5	<0,001	104	67,1	<0,001	<0,001
Vs, p - в основной группе										
Vs, p (нет ЛИ/слабая ЛИ), %		Δ 7,7 (0,190)		Δ 2,8 (0,445)			Δ 3,5 (0,759)			

Продолжение Таблицы 5.7

Vs, p (нет ЛИ/ выраженная ЛИ), %	Δ 3,6 (0,378)	Δ 7,0 (0,40)	Δ 9,3 (0,351)
Vs, p (слабая ЛИ/ выраженная ЛИ), %	Δ 4,1 (0,258)	Δ 9,8 (0,096)	Δ 12,8 (0,063)
Vs, p - в контрольной группе			
Vs, p (нет ЛИ/слабая ЛИ), %	Δ 13,6 (0,008)	Δ 5,3 (0,631)	Δ 4,2 (0,724)
Vs, p (нет ЛИ/ выраженная ЛИ), %	Δ 13,4 (0,016)	Δ 7,4 (0,503)	Δ 2,3 (0,848)
Vs, p (слабая ЛИ/ выраженная ЛИ), %	Δ 0,2 (0,924)	Δ 2,1 (0,775)	Δ 1,9 (0,816)
Vs, p - между основной и контрольной группами			
Vs, p (все пациенты), %	Δ 1,7 (0,434)	Δ 7,5 (0,138)	Δ 7,1 (0,153)
Vs, p (без ЛИ опухоли), %	Δ 15,0 (0,065)	Δ 11,0 (0,412)	Δ 1,4 (0,922)
Vs, p (со слабой ЛИ), %	Δ 6,3 (0,066)	Δ 2,9 (0,673)	Δ 2,1 (0,784)
Vs, p (с выраженной ЛИ), %	Δ 2,0 (0,466)	Δ 10,6 (0,089)	Δ 13,0 (0,073)
Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p ₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции			

У пациентов контрольной группы с *отсутствием ЛИ*, в отличие от пациентов с *выраженной ЛИ* в период наблюдения до 12 и 36 месяцев, показатель СОВ был ниже на 13,4% (85,0% и 98,4%, p=0,016), на 7,4% (70,0% и 77,4%, p>0,05). В период до 60 месяцев показатель СОВ был выше на 2,3% (70,0% и 67,7%, p>0,05), но разница статистически не подтверждена.

У пациентов контрольной группы со *слабой ЛИ*, в отличие от пациентов с *выраженной ЛИ* в период наблюдения 12 месяцев, показатель СОВ был выше на 0,2% (98,6% и 98,4%, p>0,05). В период до 36 и 60 месяцев показатель СОВ был ниже на 2,1% (75,3% и 77,4%, p>0,05) и на 1,9% (65,8% и 67,7%, p>0,05), но разница статистически не подтверждена (Таблица 5.7).

Влияние широкого иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом первичной меланомой кожи 0-IIa st. с разным уровнем

лимфоидной инфильтрации опухоли у пациентов на скорректированную общую выживаемость.

При сравнении выживаемости у пациентов 0-IIa st. в основной группе СОВ до 12 месяцев наблюдения была выше на 1,7%, чем в контрольной группе (100,0% и 98,3%, $p>0,05$) без статистической достоверности; до 36 месяцев была статистически выше на 14,3% (95,7% и 81,4%, $p=0,027$), до 60 месяцев наблюдения была статистически выше на 13,6% (89,9% и 76,3%, $p=0,039$).

У пациентов с *отсутствием* ЛИ: СОВ у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была одинаковой с пациентами из контрольной группы – 0,0% (100,0% и 100,0%, $p>0,05$), до 36 и 60 месяцев у пациентов основной группы СОВ была выше на 12,5%, чем у пациентов из контрольной группы (100,0% и 87,5%, $p>0,05$), но статистически разница не была достоверной. Медиана выживаемости не достигнута в группах (Таблица 5.8, Рисунок 5.15).

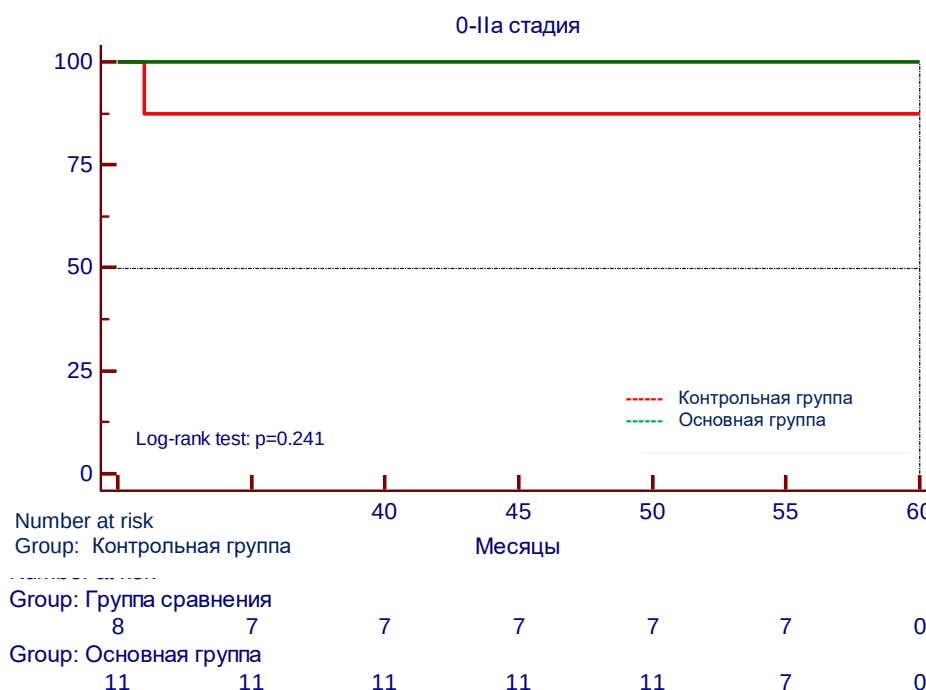


Рисунок 5.15 - СОВ у пациентов с первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах с отсутствием ЛИ опухоли

Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции, использовался критерий Мак-Немара;
**- Рассчитано с помощью он-лайн калькулятора сравнения двух пропорций MedCalc. URL: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php

У пациентов со *слабой ЛИ*: СОВ у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была выше на 4,2%, чем у пациентов из контрольной группы (100,0% и 95,8%, $p>0,05$), до 36 месяцев наблюдения была выше на 11,7% (90,9% и 79,2%, $p>0,05$), до 60 месяцев была ниже, чем в контрольной группе на 1,9% (77,3% и 79,2%, $p>0,05$) без статистической достоверности. Медиана выживаемости не достигнута в группах (Таблица 5.8, Рисунок 5.16).

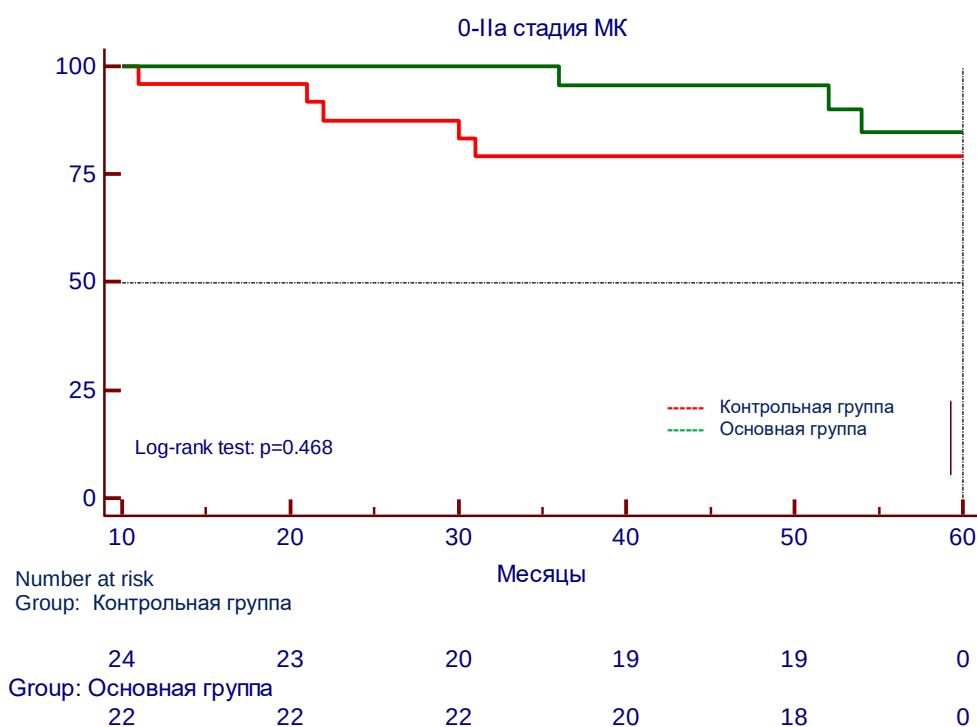


Рисунок 5.16 - СОВ у пациентов с первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах со слабой ЛИ опухоли

У пациентов с *выраженной ЛИ*: СОВ у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была одинаковой с пациентами из контрольной группы (100,0% и 100,0%, $p>0,05$) без статистической достоверности; до 36 месяцев наблюдения СОВ у пациентов из основной группы была статистически выше на 15,7% (97,2% и 81,5%, $p=0,037$), до 60 месяцев была выше на 24,0% (94,4% и 70,4%, $p=0,011$). Медиана выживаемости в группах не достигнута (Таблица 5.8, Рисунок 5.17).

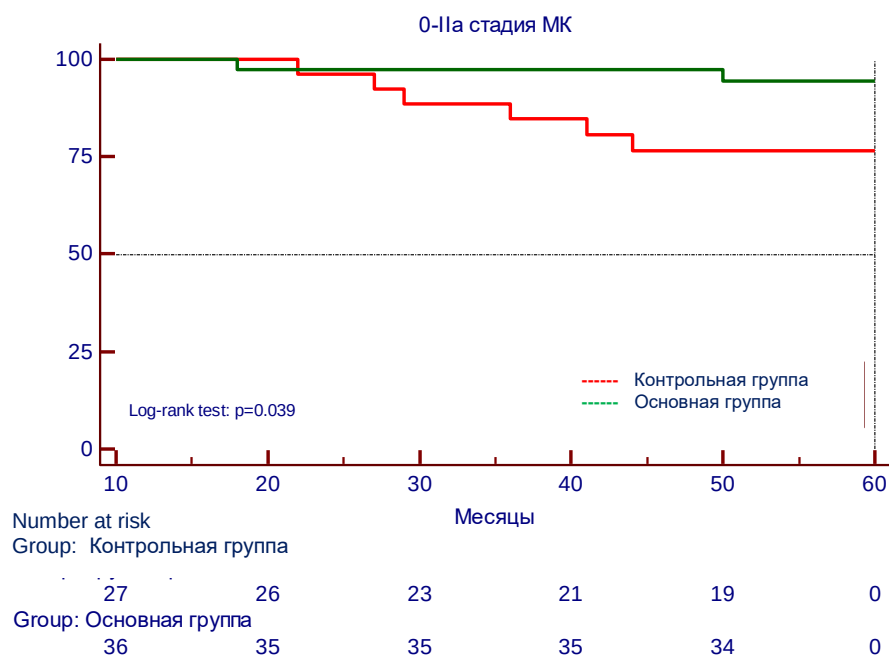


Рисунок 5.17 - СОВ у пациентов с первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах с выраженной ЛИ опухоли

Влияние широкого иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом первичной меланомой кожи IIb-IIc st. с разным уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли пациентов на скорректированную общую выживаемость.

При сравнении выживаемости у пациентов IIb-IIc st. в основной группе СОВ до 12 месяцев наблюдения была ниже на 4,6% (90,5% и 95,1%, $p>0,05$), до 36 месяцев была выше на 4,1% (69,5% и 65,4%, $p>0,05$), до 60 месяцев наблюдения была выше на 7,4% (56,8% и 49,4%, $p>0,05$), чем в контрольной группе без статистической достоверности (Таблица 5.9).

У пациентов с *отсутствием ЛИ*: СОВ у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была выше на 30,0% (100,0% и 70,0%, $p>0,05$), до 36 месяцев была выше на 16,7% (66,7% и 50,0%, $p>0,05$), до 60 месяцев была ниже на 5,6%, чем у пациентов из контрольной группы (44,4% и 50,0%, $p>0,05$) чем у пациентов из группы без статистической достоверности (Таблица 5.9, Рисунок 5.18).

Таблица 5.9 - СОВ у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в зависимости от ЛИ опухоли в основной и контрольной группах

Группа больных	Лимфоидная инфильтрация опухоли	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. числ о	% от п	абс. чис ло	% от п	*p	абс. число	% от п	*p	*p ₁
основная n=95	отсутствует n= 9	9	100,0	6	66,7	0,125	4	44,4	0,031	0,500
	слабая, n=46	40	86,9	31	67,4	0,016	26	56,5	<0,001	0,063
	выраженная n= 40	37	92,5	29	72,5	0,063	24	60,0	0,002	0,063
всего по основной группе		86	90,5	66	69,5	<0,001	54	56,8	<0,001	<0,001
Кон- трольная n=81	отсутствует n= 10	7	70,0	5	50,0	0,008	5	50,0	0,008	1,0
	слабая n= 45	44	97,8	29	64,4	0,001	22	48,9	<0,001	0,031
	выраженная n= 26	26	100,0	19	73,1	0,016	13	50,0	0,002	0,250
всего по контрольной группе		77	95,1	53	65,4	<0,001	40	49,4	<0,001	0,004
все больные n=176	отсутствует n=19	16	84,2	11	57,9	0,016	9	47,4	0,004	0,500
	слабая, n=91	84	92,3	60	65,9	<0,001	48	52,7	<0,001	0,001
	выраженная n=66	63	95,4	48	72,7	<0,001	37	56,1	<0,001	0,250
итого, n=176		163	92,6	119	67,6	<0,001	94	53,4	<0,001	<0,001
Vs, p** (все больные: основная группа / контрольная группа)		Δ 4,6 (0,246)		Δ 4,1 (0,564)			Δ 7,4 (0,328)			
Vs, p** (между группами пациентов с отсутствием ЛИ)		Δ 30,0 (0,081)		Δ 16,7 (0,474)			Δ 5,6 (0,812)			
Vs, p** (между группами пациентов со слабой ЛИ)		Δ 10,9 (0,053)		Δ 3,0 (0,764)			Δ 7,6 (0,470)			
Vs, p** (между группами пациентов с выраженной ЛИ)		Δ 7,5 (0,156)		Δ 0,6 (0,958)			Δ 10,0 (0,427)			

Продолжение Таблицы 5.9

Примечание: * - статистические различия: p – с периодом 12 месяцев; p_1 – между периодами 36 и 60 месяцев после операции, использовался критерий Мак-Немара; **Рассчитано с помощью он-лайн калькулятора сравнения двух пропорций MedCalc. URL: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php

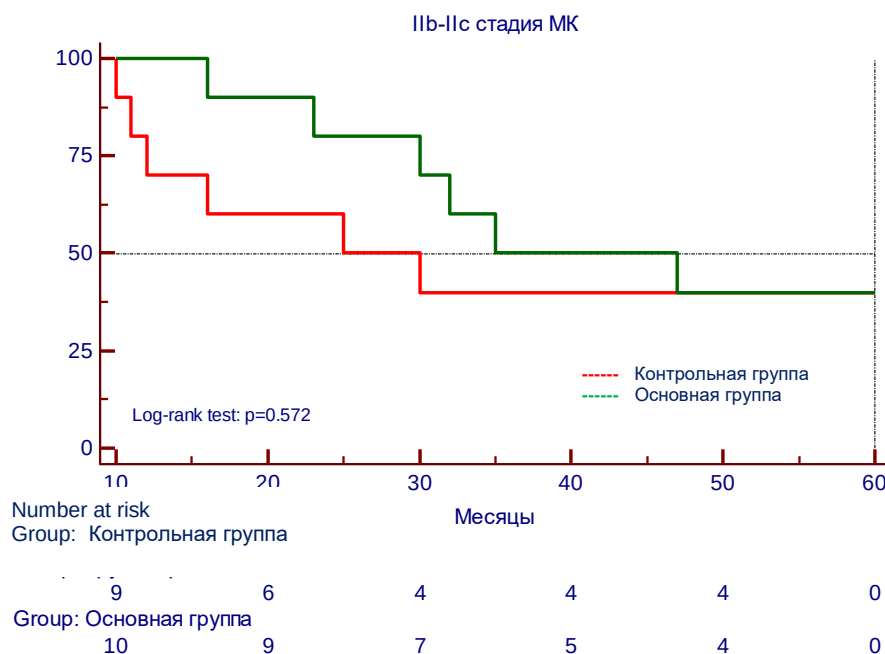


Рисунок 5.18 - СОВ у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах с отсутствием ЛИ опухоли

У пациентов со *слабой ЛИ*: СОВ у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была ниже на 10,9%, чем у пациентов из контрольной группы (86,9% и 97,8%, $p>0,05$), до 36 месяцев наблюдения была выше на 3,0% (67,4% и 64,4%, $p>0,05$), до 60 месяцев была выше, чем в контрольной группе на 7,6% (56,5% и 48,9%, $p>0,05$) без статистической достоверности. Медиана выживаемости в группах не достигнута (Таблица 5.9, Рисунок 5.19).

У пациентов с *выраженной ЛИ*: СОВ у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была ниже на 7,5%, чем у пациентов из контрольной группы (92,5% и 100,0%, $p>0,05$), до 36 месяцев наблюдения была ниже на 0,6%, чем в контрольной группе (72,5% и 73,1%, $p>0,05$), до 60 месяцев

была выше, чем в контрольной группе на 10,0% (60,0% и 50,0%, $p>0,05$) без статистической достоверности. Медиана выживаемости в группах не достигнута (Таблица 5.9, Рисунок 5.20).

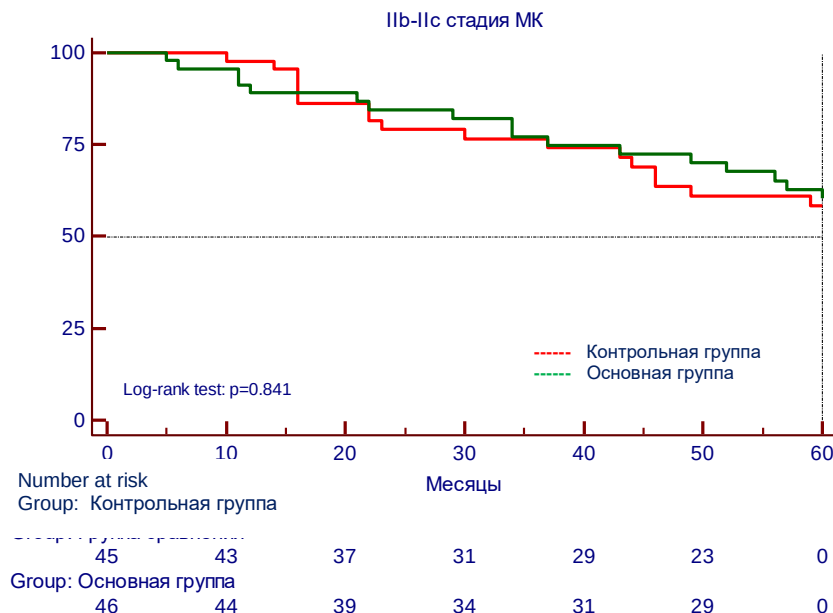


Рисунок 5.19 - СОВ у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах со слабой ЛИ опухоли

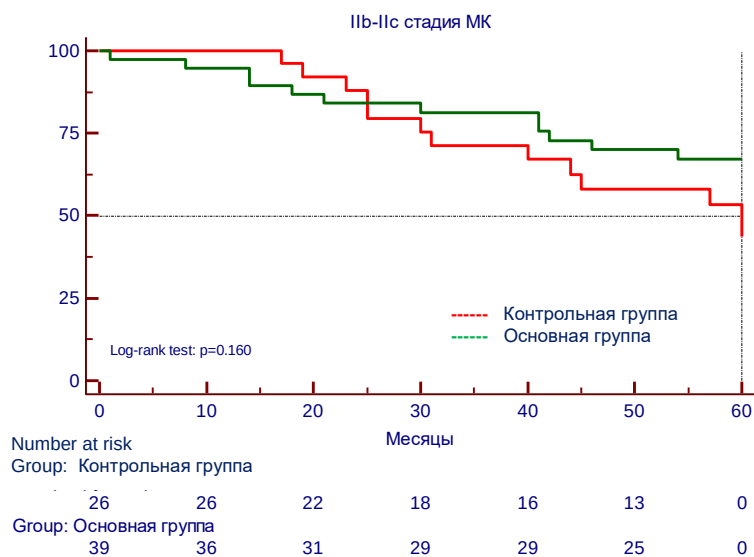


Рисунок 5.20 - СОВ у пациентов с первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах с выраженной ЛИ опухоли

5.3. Результаты хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от уровня белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток

Исследован уровень поверхностного белка (PD-L1) в первичных опухолях у пациентов с первичной меланомой кожи (МК). Исследованы образцы тканей у пациентов с первичной МК на PD-L1 (по IC%, TC% и CPS). Оценке в группах на PD-L1 подверглись только иммунные клетки (IC%). Сначала все образцы тканей окрашивались гематоксилин-эозином стандартно (Рисунок 5.21: 1- опухолевая ткань с меланоцитами, 2- лимфоидная инфильтрация опухоли). Затем окраска производилась красителем на PD-L1 SP263.

Все пациенты по результатам исследований были разделены на подгруппы в зависимости от уровня PD-L1 на иммунных клетках (IC%): < 5 (Рисунок 5.22 - 5.24) или ≥ 5 (Рисунок 5.25, 5.26). На рисунках 5.23 - 5.24 с учетом наличия гранулярного пигмента в опухоли, как положительная оценивалась только мембранная экспрессия на опухолевых клетках (TC%). В основу исследования положены данные о 143 пациентах с МК 0-IIIc st. (60 пациентов с 0-IIa st, 70 пациентах с IIb-IIc st. и 13 пациентах с IIIb-IIIc st.).

У всех пациентов ($n=143$) выполнено иссечение первичной МК с последующим закрытием дефекта тканей. Все пациенты были разделены на 2 группы по признаку иссечения первичной МК и закрытия послеоперационного дефекта тканей. В основную группу (59,4%, $n=85$) вошли пациенты с широким иссечением первичной МК и пластическим замещением дефекта тканей, выполненного для исключения натяжения в зоне послеоперационных швов (35 пациентов с 0-IIa st., 42 пациента с IIb-IIc st. и 8 пациентов с IIIb-IIIc st.), а в контрольную группу вошли пациенты (40,6%, $n=58$) - пациенты со стандартным иссечением первичной МК и линейным ушиванием послеоперационной раны (25 пациентов с 0-IIa st., 28 пациентов с IIb-IIc st. и 5 пациентов с IIIb-IIIc st.). Мужчин было 42 (30 пациентов из основной группы и 12 пациентов из

контрольной группы), женщин – 101 (55 пациенток из основной группы и 46 пациенток из контрольной группы).

С акральной МК оперировано 5 пациентов (2 пациента из основной группы и 3 пациента из контрольной группы). С локализацией первичной МК на конечностях - 58 пациентов (38 пациентов из основной группы и 20 пациентов из контрольной группы), с локализацией МК на лице, голове и шее - 15 пациентов (6 пациентов из основной группы и 9 пациентов из контрольной группы), с локализацией первичной МК на туловище - 66 пациентов (39 пациентов из основной группы и 27 пациентов из контрольной группы). Конечными точками исследования были 5-летняя ВБП и СОВ в сравнении между группами в зависимости от уровня PD-L1.

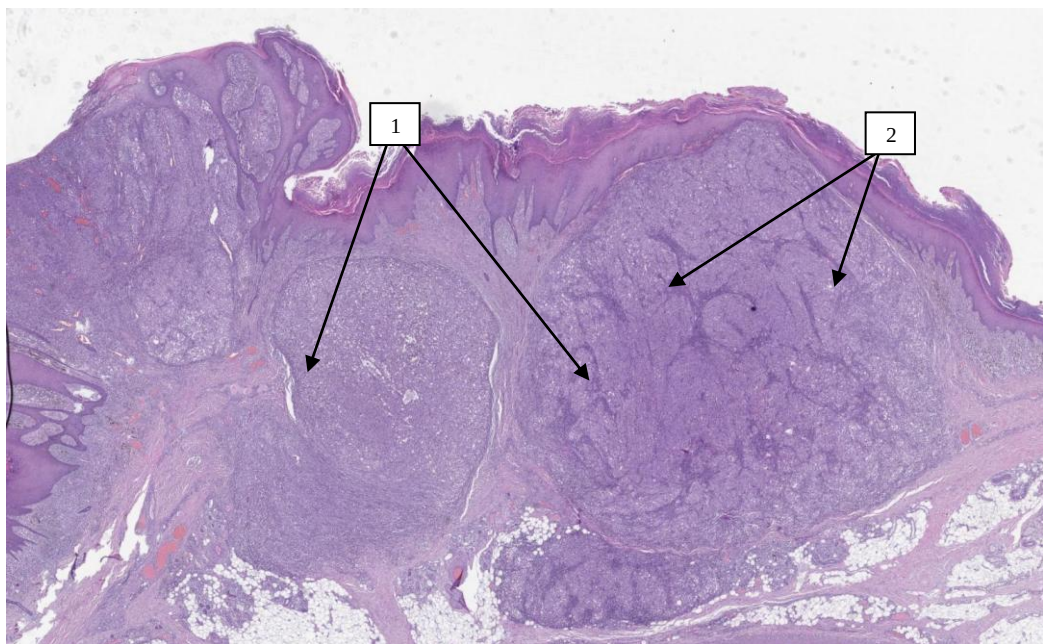


Рисунок 5.21 - Меланома кожи. Общий план. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x100. 1- Опухолевые клетки. 2- Лимфоциты

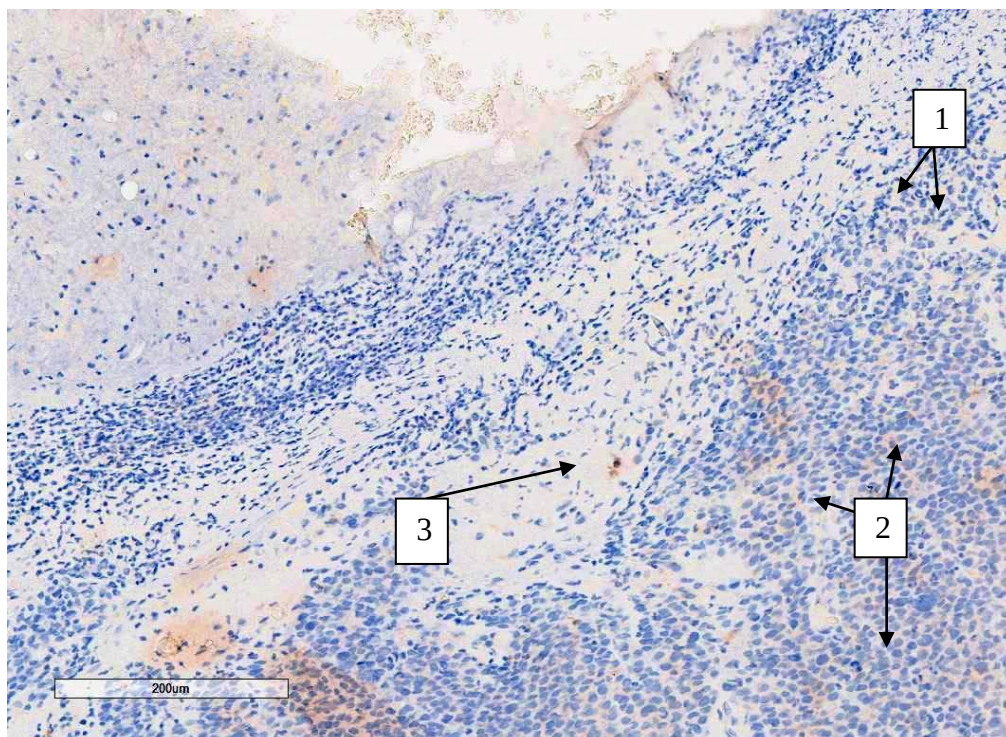


Рисунок 5.22 - Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC- 1%, TC- 0%, CPS < 1. Увеличение x100. 1- иммунные клетки, 2-опухолевые клетки, 3-меланофаг

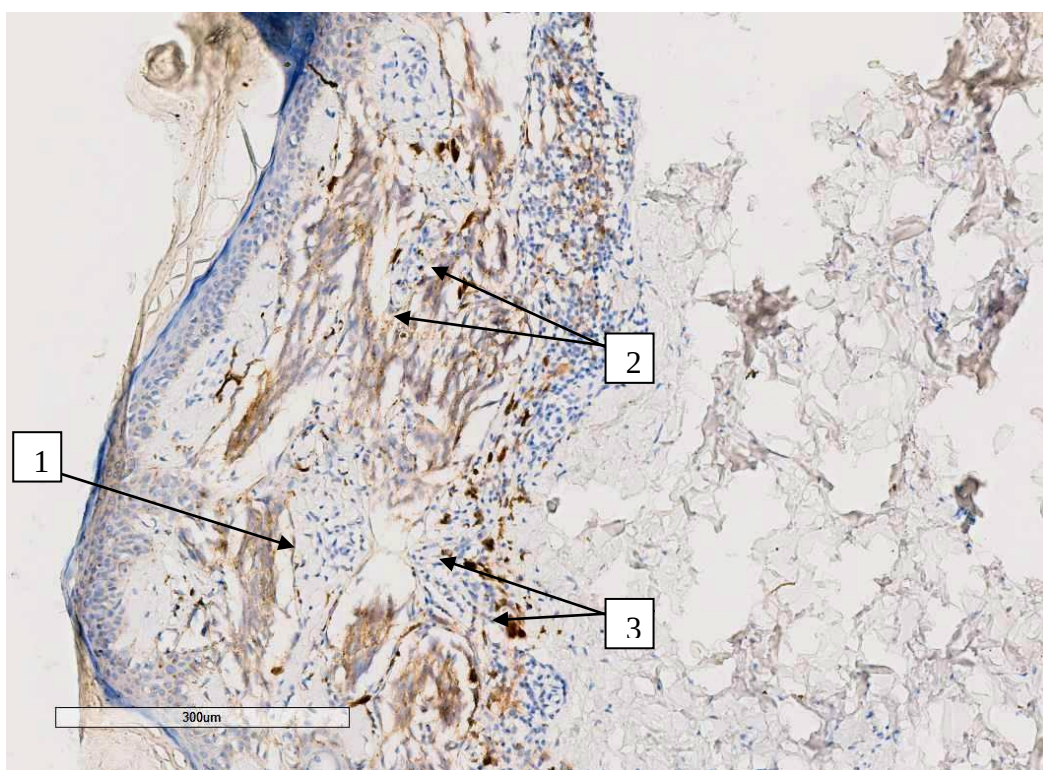


Рисунок 5.23 - Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC- 1%, TC- 1%, CPS- 2. Увеличение x100. 1- иммунные клетки, 2-опухолевые клетки, 3-меланофаги

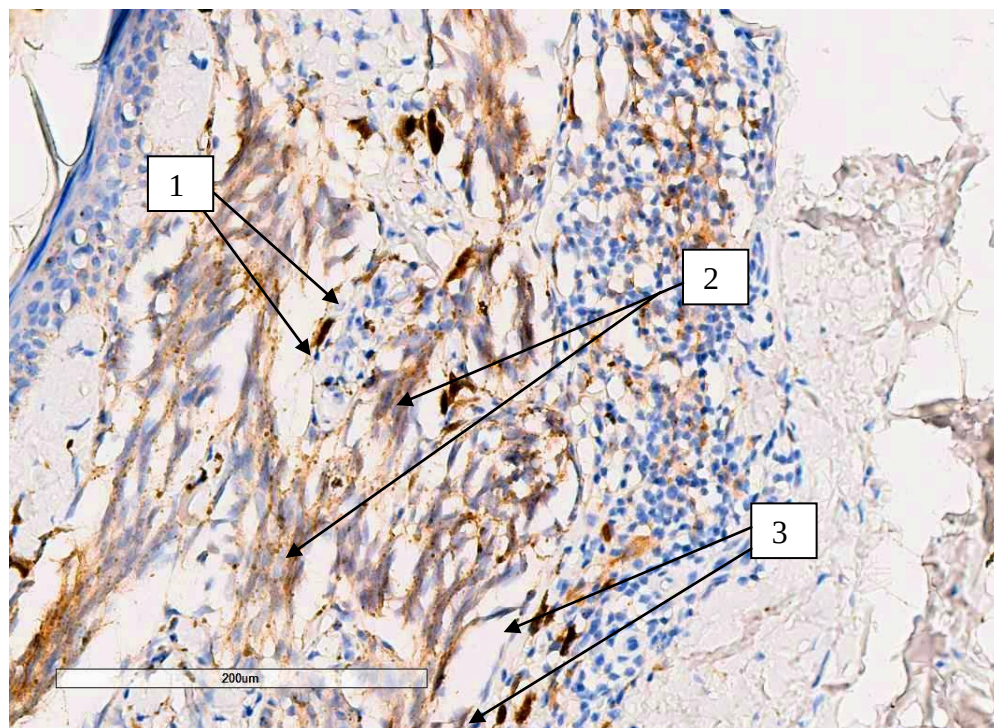


Рисунок 5.24 - Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC- 1%, TC- 1%, CPS- 2. Увеличение x200. 1- иммунные клетки. 2- опухолевые клетки, 3- меланофаги

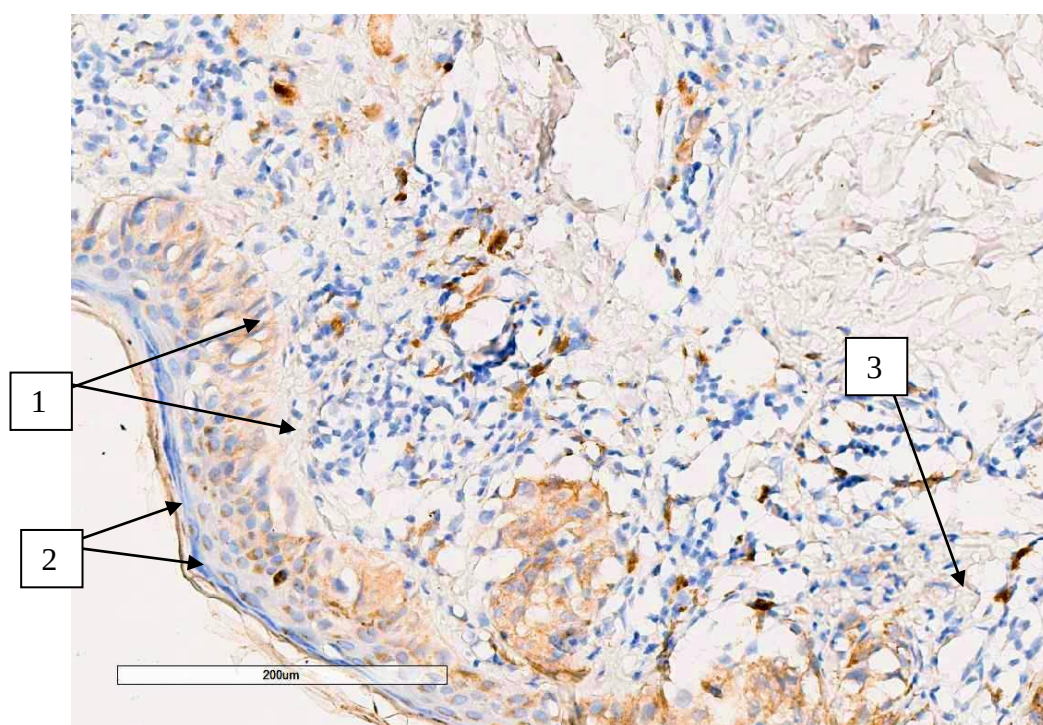


Рисунок 5.25 - Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC- 5%, TC- 40%, CPS- 45. Увеличение x200. 1- иммунные клетки. 2- опухолевые клетки, 3- меланофаг

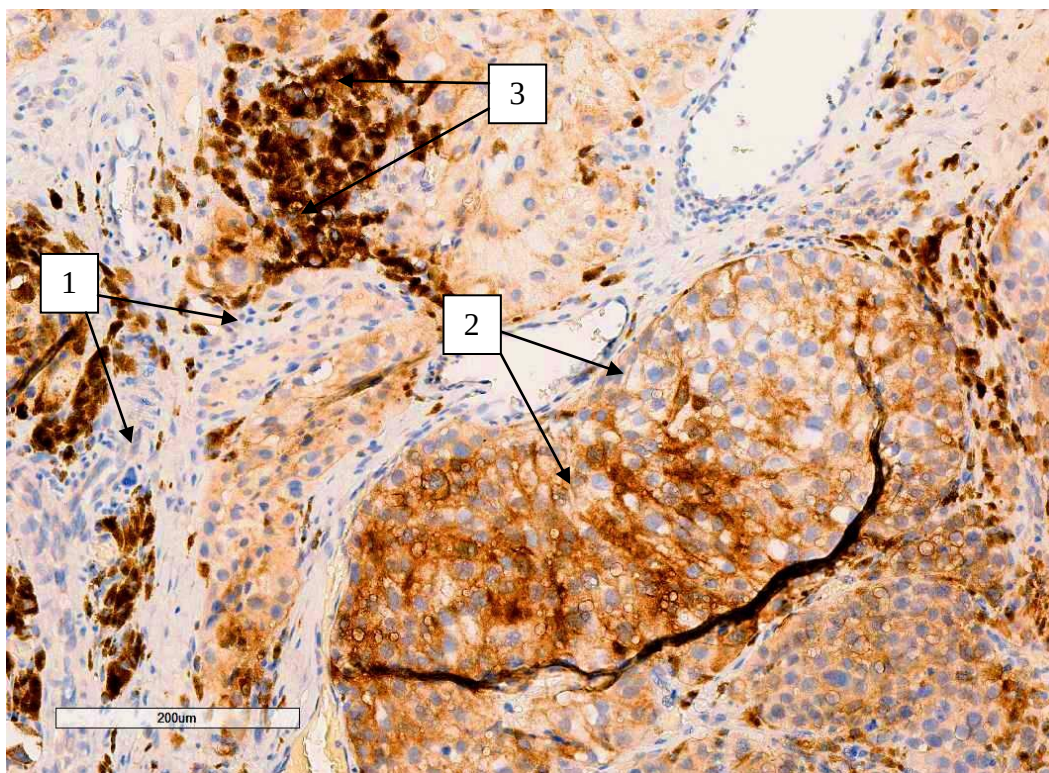


Рисунок 5.26 - Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC- 20%, TC- 30%, CPS- 50. Увеличение x200. 1- иммунные клетки. 2- опухолевые клетки, 3- меланофаги

Выживаемость без прогрессирования и скорректированная общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи от объема хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом, стадии и уровня PD-L1 опухоли.

При сравнении пациентов с разным уровнем PD-L1 с 0-IIa st. (n=60). ВБП за 5 лет в группе с PD-L1<5 была статистически на 23,7% выше, чем у пациентов с PD-L1≥5 (89,3% и 65,6%, p=0,015); Таблица 5.10, Рисунок 5.27. COB за 5 лет в группе с PD-L1<5 была на 8,5% выше, чем у пациентов с PD-L1≥5 (92,9% и 84,4%, p=0,306), но статистически это не подтверждено (Таблица 5.10).

При сравнении пациентов с разным уровнем PD-L1 в IIb-IIc st. (n=70). ВБП за 5 лет в группе пациентов с PD-L1<5 была ниже на 9,9%, чем у пациентов с PD-L1≥5 (34,7% и 44,6%, p=0,785), но статистически это не подтверждено (Таблица 5.10, Рисунок 5.28). COB за 5 лет в группе с PD-L1<5 была на 18,1% ниже, чем у

пациентов с $PD-L1 \geq 5$ (47,8% и 65,9%, $p=0,927$), но статистически это не подтверждено (Таблица 5.10).

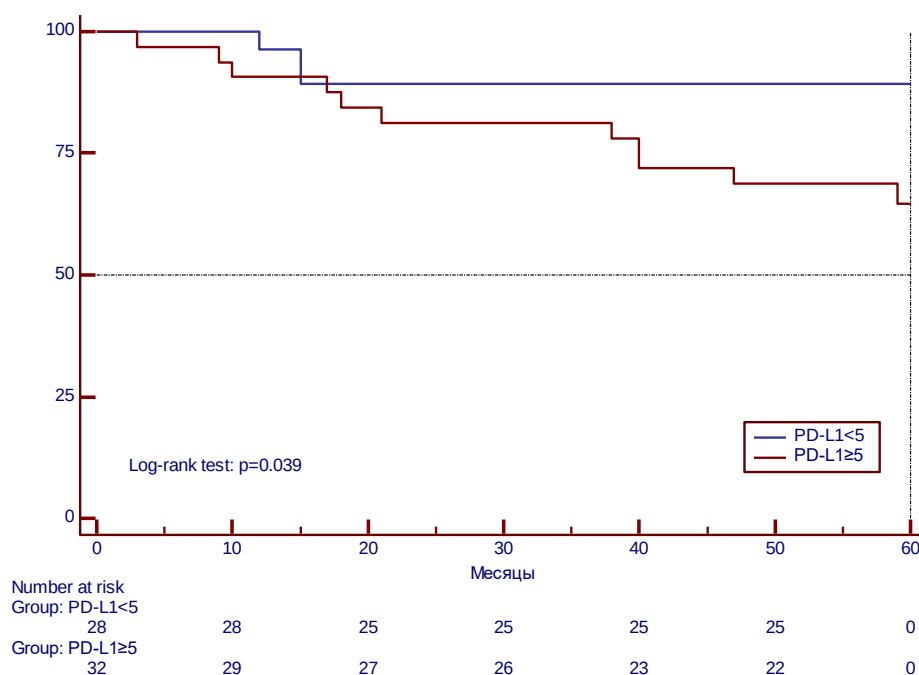


Рисунок 5.27 - Зависимость ВБП пациентов с первичной МК 0-IIa st. от уровня PD-L1

Таблица 5.10 - ВБП и COB пациентов за 5 лет с первичной МК в зависимости от уровня PD-L1 (IC%)

Стадия	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	COB (n, %)
0-IIa st. (n=60)	< 5 (n=28)	25 (89,3)	26 (92,9)
	≥ 5 (n=32)	21 (65,6)	27 (84,4)
Vs (p) PDL1 < 5/ ≥ 5 c 0-IIa st.		Δ 23,7 (0,015)	Δ 8,5 (0,306)
IIb-IIc st. (n=70)	< 5 (n=23)	8 (34,7)	11 (47,8)
	≥ 5 (n=47)	21 (44,6)	31 (65,9)
Vs (p) PDL1 < 5/ ≥ 5 c IIb-IIc st.		Δ 9,9 (0,785)	Δ 18,1 (0,927)
Vs (p) c 0-IIa st. / IIb-IIc st. c PDL1 < 5		Δ 54,6 (<0,001)	Δ 45,1 (<0,001)
Vs (p) c 0-IIa st. / IIb-IIc st. c PDL1 ≥ 5		Δ 21,0 (0,034)	Δ 18,5 (0,034)
IIIb-IIIc st. (n=13)	< 5 (n=2)	1 (50,0)	1 (50,0)
	≥ 5 (n=11)	4 (36,4)	5 (45,5)
Vs (p) PD-L1 < 5/ ≥ 5 c IIIb-IIIc st.		Δ 13,6 (0,358)	Δ 4,5 (0,453)

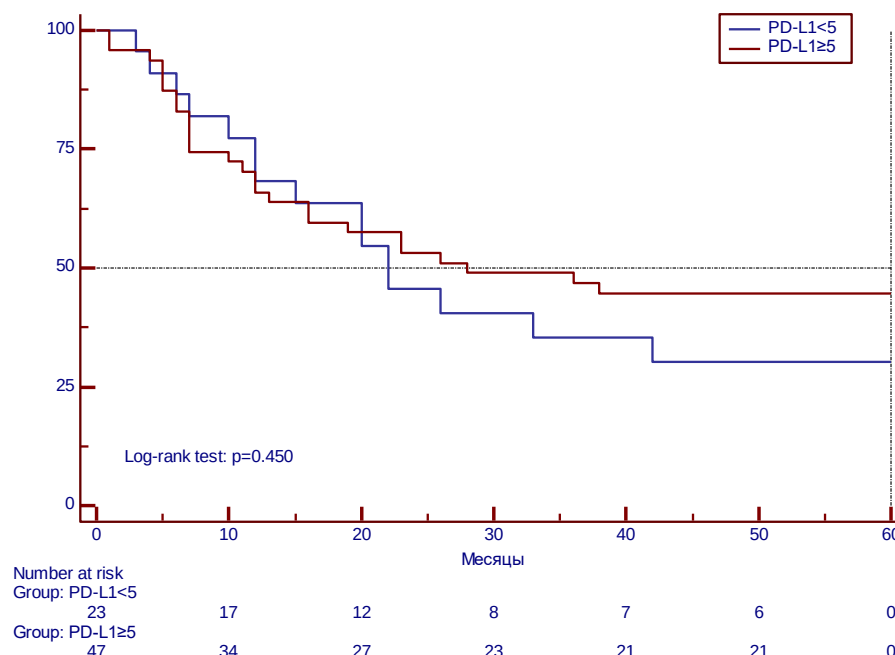


Рисунок 5.28 - Зависимость ВБП пациентов с первичной МК IIb-IIc st. от уровня PD-L1

При сравнении в 5-летней ВБП между группами пациентов с 0-IIa st. и с IIb-IIc st. с PD-L1<5 получена статистически достоверная разница. У пациентов с 0-IIa st. ВБП была больше на 54,6%, чем у пациентов с IIb-IIc st. (89,3% и 34,7%, $p<0,001$). Также и 5-летняя СОВ была выше у пациентов с 0-IIa st. на 45,1%, чем у пациентов с IIb-IIc st. (92,9% и 47,8%, $p<0,001$); Таблица 5.10.

При сравнении между группами в 5-летней ВБП пациентов 0-IIa st. и IIb-IIc st. с PD-L1≥5 также получена статистически достоверная разница. У пациентов с 0-IIa st. ВБП была выше на 21,0%, чем у пациентов с IIb-IIc st. (65,6% и 44,6%, $p=0,034$). Также и 5-летняя СОВ была выше у пациентов с 0-IIa st. на 18,5%, чем у пациентов с IIb-IIc st. (84,4% и 65,9%, $p=0,034$); Таблица 5.10.

У пациентов с IIb-IIc st. в ВБП и СОВ с PD-L1<5 ($n=2$) и ≥5 ($n=11$) из-за малого числа наблюдений статистически достоверной разницы между подгруппами в выживаемости не получено.

Выживаемость без прогрессирования и скорректированная общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIa st. от объема хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом, стадии и уровня PD-L1 опухоли.

Сравнивалась выживаемость пациентов с разным уровнем PD-L1 с 0-IIa st. У пациентов в основной группе с PD-L1<5 ВБП за 5 лет была статистически на 26,3% выше, чем у пациентов с PD-L1≥5 (100,0% и 73,7%, p=0,013). COB за 5 лет в группе с PD-L1<5 была на 10,5% выше, чем у пациентов с PD-L1≥5 (100,0% и 89,5%, p=0,091), но статистически достоверной разницы не выявлено (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 - ВБП и COB за 5 лет у пациентов с первичной МК с 0-IIa st. в зависимости от уровня PD-L1 (IC%) в основной и контрольной группах

Группы	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП, n (%)	COB, n (%)
основная (n=35)	< 5 (n=16)	16 (100,0)	16 (100,0)
	≥ 5 (n=19)	14 (73,7)	17 (89,5)
Vs (p) PD-L1 < 5 / ≥ 5 в основной группе		Δ 26,3 (0,013)	Δ 10,5 (0,091)
контрольная (n=25)	< 5 (n=12)	9 (75,0)	10 (83,3)
	≥ 5 (n=13)	7 (53,8)	10 (76,9)
Vs (p) PD-L1 < 5 / ≥ 5 в контрольной группе		Δ 21,2 (0,135)	Δ 6,4 (0,344)
Vs (p) PD-L1<5: основная группа / контрольная группа		Δ 25,0 (0,017)	Δ 16,7 (0,045)
Vs (p) PD-L1≥5: основная группа / контрольная группа		Δ 19,9 (0,123)	Δ 12,6 (0,168)

Сравнивалась выживаемость пациентов с разным уровнем PD-L1 с 0-IIa st. У пациентов в контрольной группе ВБП за 5 лет в группе с PD-L1<5 была на 21,2% выше, чем у пациентов с PD-L1≥5 (75,0% и 53,8%, p=0,135), но статистически это не подтверждено. COB за 5 лет в группе с PD-L1<5 была также на 6,4% выше, чем у пациентов с PD-L1≥5 (83,3% и 76,9%, p=0,344), но статистически достоверной разницы не выявлено (Таблица 5.11).

Сравнивалась выживаемость пациентов между группами. У пациентов 0-IIa st. с уровнем PD-L1<5 из основной группы ВБП за 5 лет была статистически выше на 25,0% (100,0% и 75,0%, p=0,017), чем у пациентов с уровнем PD-L1<5 из контрольной группы (Таблица 5.11, Рисунок 5.29).

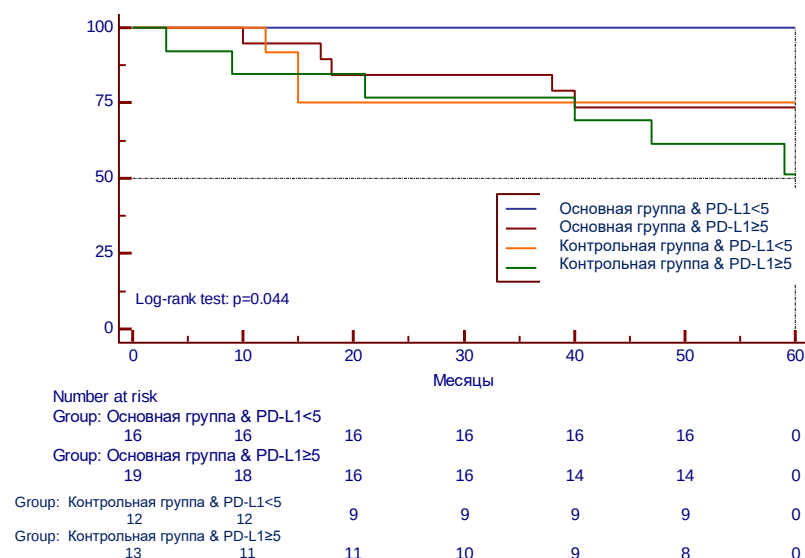


Рисунок 5.29 - Зависимость ВБП с первичной МК 0-IIa st. от уровня PD-L1 и объема хирургического лечения

СОВ за 5 лет у пациентов 0-IIa st. с уровнем PD-L1 < 5 с широким иссечением первичной МК с последующим пластическим замещением дефекта тканей была выше, чем у пациентов 0-IIa st. с уровнем PD-L1 < 5 со стандартным иссечением опухоли и закрытием дефекта тканей на 16,7% (100,0% и 83,3%, $p=0,045$). Медиана выживаемости не достигнута (Таблица 5.11, Рисунок 5.30).

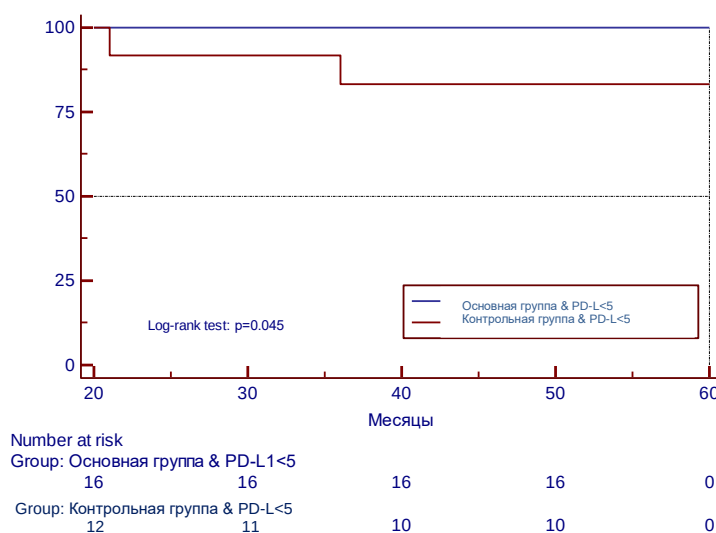


Рисунок 5.30 - Зависимость СОВ за 5 лет пациентов с первичной МК 0-IIa st. с PD-L1 < 5 от объема хирургического лечения

У пациентов в 0-IIa st. с уровнем PD-L1 $\geq$ 5 из основной группы ВБП за 5 лет была выше на 19,9% (73,7% и 53,8%, $p=0,123$), чем у пациентов из контрольной группы, но статистически разница не была достоверной. СОВ за 5 лет у пациентов с широким иссечением первичной МК и последующим пластическим замещением дефекта тканей была выше на 12,6% (89,5% и 76,9%, $p=0,168$), чем у пациентов со стандартным иссечением опухоли и закрытием дефекта тканей, но статистически разница также не была достоверной (Таблица 5.11).

Выживаемость без прогрессирования и скорректированная общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи IIb-IIc st. от объема хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом, стадии и уровня PD-L1 опухоли.

Сравнивалась выживаемость пациентов из *основной группы* с IIb-IIc st. и разным уровнем PD-L1. У пациентов с PD-L1 $<$ 5 ВБП за 5 лет была на 20,0% ниже, чем у пациентов с PD-L1 $\geq$ 5 (33,3% и 53,3%, $p=0,879$), но статистически достоверной разницы не выявлено (Таблица 5.12, Рисунок 5.31). СОВ за 5 лет у пациентов из группы с PD-L1 $<$ 5 была ниже на 20,0%, чем у пациентов с PD-L1 $\geq$ 5 (50,0% и 70,0%, $p=0,164$), но статистически достоверной разницы не выявлено (Таблица 5.12).

Сравнивалась выживаемость пациентов из *контрольной группы* с IIb-IIc st. и разным уровнем PD-L1. У пациентов с PD-L1 $<$ 5 ВБП за 5 лет была на 7,0% выше, чем у пациентов с PD-L1 $\geq$ 5 (36,4% и 29,4%, $p=0,350$), но статистически это не подтверждено (Таблица 5.12, Рисунок 5.31). СОВ за 5 лет у пациентов с PD-L1 $<$ 5 была на 13,3% ниже, чем у пациентов с PD-L1 $\geq$ 5 (45,5% и 58,8%, $p=0,756$), но статистически достоверной разницы не выявлено (Таблица 5.12).

Сравнивалась выживаемость пациентов между группами с IIb-IIc st. с PD-L1 $<$ 5. У пациентов с уровнем PD-L1 $<$ 5 из основной группы, ВБП за 5 лет была ниже на 3,1%, чем у пациентов с уровнем PD-L1 $<$ 5 из контрольной группы (33,3% и 36,4%, $p=0,561$), но статистически разница не была достоверной (Таблица 5.12, Рисунок 5.31). СОВ за 5 лет у пациентов с широким иссечением первичной МК с последующим пластическим замещением дефекта тканей, была выше на 4,5%

(50,0% и 45,5%, $p=0,414$), чем у пациентов со стандартным иссечением дефекта тканей, но статистически разница также не была достоверной (Таблица 5.12).

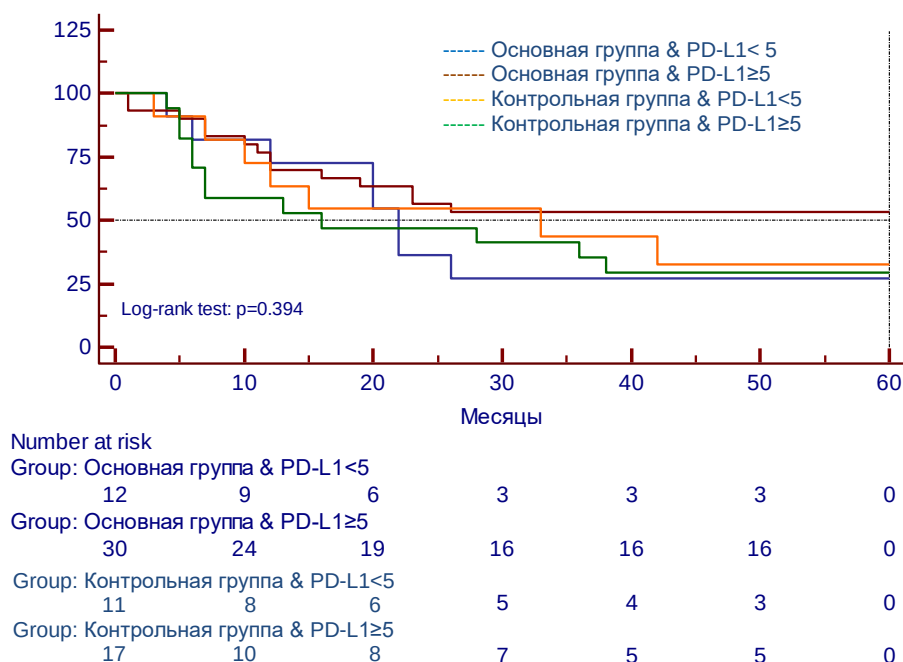


Рисунок 5.31 - Зависимость ВБП пациентов с первичной МК Ib-IIc st. от уровня PD-L1 в основной и контрольной группах

Таблица 5.12 - ВБП и COB за 5 лет пациентов с первичной МК с Ib-IIc st. в зависимости от уровня PD-L1 (IC%) в основной и контрольной группах

Группы	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП, n (%)	COB, n (%)
основная (n=42)	< 5 (n=12)	4 (33,3)	6 (50,0)
	≥ 5 (n=30)	16 (53,3)	21 (70,0)
Vs (p) PD-L1 < 5 / ≥ 5 в основной группе		Δ 20,0 (0,879)	Δ 20,0 (0,164)
контрольная (n=28)	< 5 (n=11)	4 (36,4)	5 (45,5)
	≥ 5 (n=17)	5 (29,4)	10 (58,8)
Vs (p) PD-L1 < 5 / ≥ 5 в контрольной группе		Δ 7,0 (0,350)	Δ 13,3 (0,756)
Vs (p) PD-L1 < 5 основная группа / контрольная группа		Δ 3,1 (0,561)	Δ 4,5 (0,414)
Vs (p) PD-L1 ≥ 5 основная группа / контрольная группа		Δ 23,9 (0,056)	Δ 11,2 (0,219)

Сравнивалась выживаемость пациентов между группами с IIb-IIc st. с уровнем PD-L1 $\geq$ 5. У пациентов из основной группы с уровнем PD-L1 $\geq$ 5 ВБП за 5 лет была выше на 23,9% (53,3% и 29,4%, $p=0,056$), чем у пациентов с уровнем PD-L1 $\geq$ 5 из контрольной группы, но статистически разница не была достоверной (Таблица 5.12, Рисунок 5.31). СОВ за 5 лет у пациентов с широким иссечением первичной МК с последующим пластическим замещением дефекта тканей была выше на 11,2% (70,0% и 58,8%, $p=0,219$), чем у пациентов со стандартным иссечением дефекта тканей, но статистически разница также не была достоверной (Таблица 5.12).

Таким образом, на 5-летнюю ВБП у пациентов с первичной МК 0-IIa st. влиял уровень PD-L1: у пациентов с низким уровнем PD-L1 $<$ 5 ВБП была выше на 23,7%, чем у пациентов с уровнем PD-L1 $\geq$ 5 (89,3% и 65,6%, $p=0,015$).

ВБП и СОВ за 5 лет у пациентов с первичной МК с 0-IIa st. была статистически выше по сравнению с пациентами с IIb-IIc st. независимо от уровня PD-L1 в опухоли. У пациентов с PD-L1 $<$ 5: в ВБП на 54,6% (89,3% и 34,7%, $p<0,001$), а в СОВ на 34,3% (82,1% и 47,8%, $p=0,005$). У пациентов с PD-L1 $\geq$ 5: в ВБП на 21,0% (65,6% и 44,6%, $p=0,034$), а в СОВ на 18,5% (84,4% и 65,9%, $p=0,034$).

У пациентов с первичной МК с 0-IIa st., которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей и низким уровнем PD-L1 $<$ 5 ВБП за 5 лет была выше, чем у пациентов с высоким уровнем PD-L1 $\geq$ 5 на 26,3% (100,0% и 73,7%, $p=0,013$), а также перед пациентами со стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей на 25,0% (100,0% и 75,0%, $p=0,017$) и 5-летней СОВ на 16,7% (100,0% и 83,3%, $p=0,045$).

5.4. Результаты хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от наличия мутации *BRAF*

В основу исследования положены данные о 242 пациентах с МК 0-IIIc st. (128 пациентов с 0-IIa st., 93 пациента с IIb-IIc st. и 21 пациент с IIIb-IIIc st.). У всех пациентов выполнено иссечение первичной МК с последующим закрытием дефекта тканей. Все пациенты были разделены на 2 группы по признаку иссечения первичной МК и закрытия послеоперационного дефекта тканей. В основную группу отнесен 131 (54,1%) пациент с широким иссечением первичной МК и РПК, выполненного для исключения натяжения в зоне послеоперационных швов (69 пациентов с 0-IIa st., 51 пациент с IIb-IIc st. и 11 пациентов с IIIb-IIIc st.), а в контрольную группу отнесены 111 (45,9%) пациентов со стандартным иссечением первичной МК и линейным ушиванием послеоперационной раны (59 пациентов с 0-IIa st., 42 пациента с IIb-IIc st. и 10 пациентов с IIIb-IIIc st.). Мужчин в когорте было 76 (41 пациент из основной группы и 35 пациентов из контрольной группы), женщин было 166 (91 пациентка из основной группы и 75 пациенток из контрольной группы). С акральной МК оперировано 9 пациентов (4 пациента из основной группы и 5 пациентов из контрольной группы). С локализацией первичной МК на конечностях оперирован 91 пациент (59 пациентов из основной группы и 32 пациента из контрольной группы). С локализацией МК на лице, голове и шее оперировано 23 пациента (11 пациентов из основной группы и 12 пациентов из контрольной группы). С локализацией первичной МК на туловище оперировано 119 пациентов (57 пациентов из основной группы и 62 пациента из контрольной группы).

Все пациенты по результатам исследований были разделены на подгруппы в зависимости от результата (положительный или отрицательный). Пациентов с положительной мутацией *BRAF* в гене *p.V600E/K* было 135 (67 пациентов из основной группы и 68 пациентов из контрольной группы). Пациентов с отрицательной мутацией *BRAF* в гене *p.V600E/K* было 109 (64 пациента из

основной группы и 45 пациентов из контрольной группы). Пациенты прослежены в течение 5 лет на предмет ВБП и СОВ. Ввиду малого количества обследованных пациентов с IIb-IIIc st. МК, из дальнейшего исследования пациенты были исключены.

Выживаемость без прогрессирования и скорректированная общая выживаемость за 5 лет пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от объема хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом в зависимости от стадии и результатов мутации BRAF.

В основной группе у пациентов 0-IIa st. с широким иссечением опухоли и пластикой дефекта тканей по отношению к пациентам из контрольной группы со стандартным иссечением опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей показатели ВБП были статистически выше на 20,9% (87,0% и 66,1%; $p=0,005$), а в 5-летней СОВ на 13,0% (92,7% и 79,7%; $p=0,031$), Таблица 5.13.

Таблица 5.13 - ВБП и СОВ пациентов с 0-IIa за 5 лет с первичной МК в зависимости от наличия BRAF-мутации

0-IIa st. (n=128)				
Группы	Подгруппы сравнения	Наличие BRAF-мутации (n)	ВБП n (%)	СОВ n (%)
основная (n=69)	A	+ (n=33)	28 (84,8)	30 (90,9)
	B	- (n=36)	32 (88,9)	34 (94,4)
всего в группе	C	(n=69)	60 (87,0)	64 (92,7)
Vs (p) A\B			$\Delta 4,1 (0,614)$	$\Delta 3,5 (0,576)$
контрольная (n=59)	A1	+ (n=39)	25 (64,1)	29 (74,4)
	B1	- (n=20)	14 (70,0)	18 (90,0)
всего в группе	C1	(n=59)	39 (66,1)	47 (79,7)
Vs (p) A1\B1			$\Delta 5,9 (0,650)$	$\Delta 15,6 (0,159)$
всего BRAF ⁺ (n=72)	D	+ (n=72)	53 (73,6)	59 (81,9)
всего BRAF ⁻ (n=56)	F	- (n=56)	46 (82,1)	52 (92,9)
Vs (p) A\A1			$\Delta 20,7 (0,047)$	$\Delta 16,5 (0,070)$

Продолжение Таблицы 5.13

Vs (p) B\B1	$\Delta 18,9 (0,077)$	$\Delta 4,4 (0,541)$
Vs (p) C\C1	$\Delta 20,9 (0,005)$	$\Delta 13,0 (0,031)$

Для ВБП и СОВ пациентов первичной МК 0-IIa st. медиана выживаемости не достигнута (Рисунок 5.32, 5.33). Динамика ВБП у пациентов из основной и контрольной групп различалась на уровне значимости $p=0,006$. ВБП у пациентов основной группы стабилизировалась к 40 месяцам, без пластики – к 60 месяцам. То есть по достижении данных временных отрезков уровень прогрессирования оставался на одних значениях. На динамику СОВ тип хирургического вмешательства также оказывал статистически значимое влияние ($p=0,024$) без достижения медианного порога выживаемости в обеих группах сравнения и стабилизацией уровня выживаемости по достижении 5-летнего периода (Рисунок 5.33).

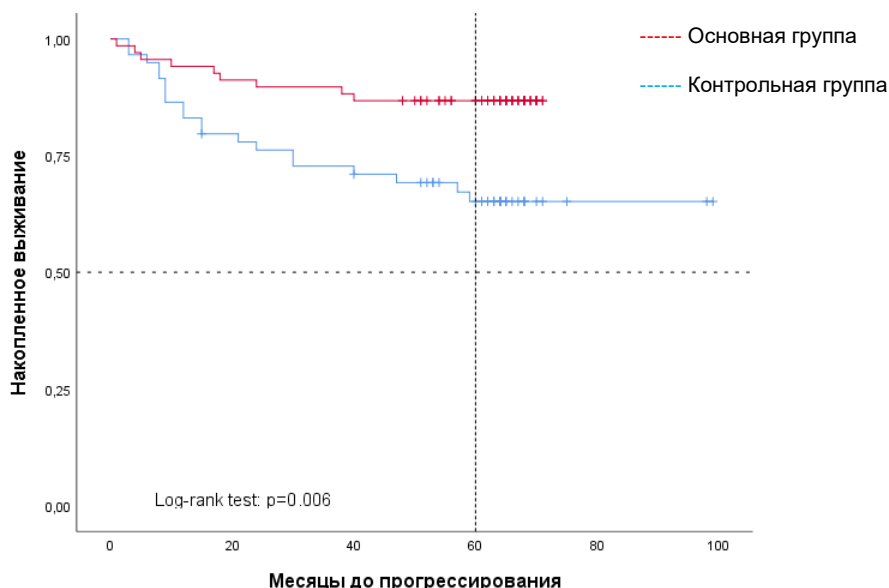


Рисунок 5.32 - ВБП пациентов первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах

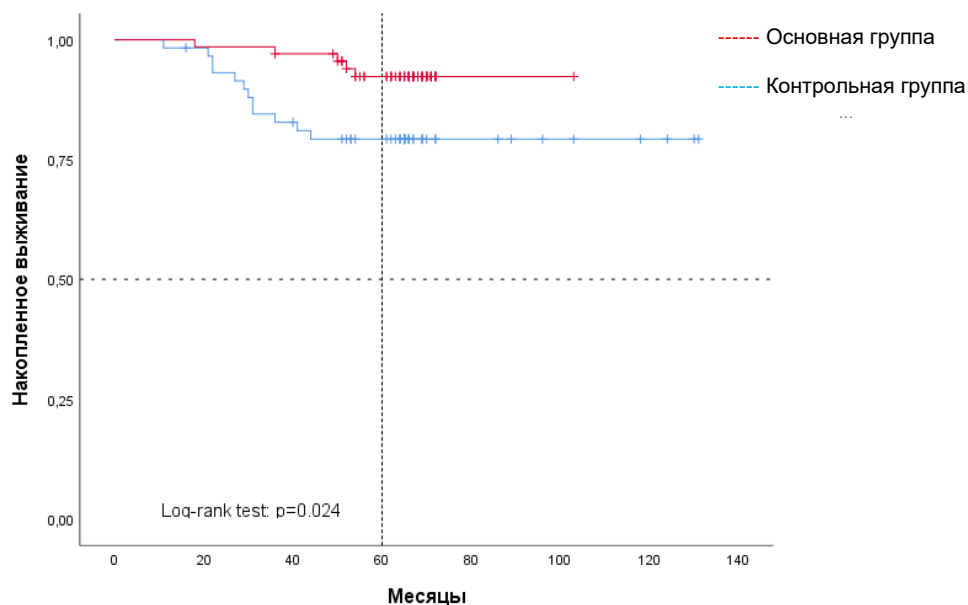


Рисунок 5.33 - COB пациентов первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах

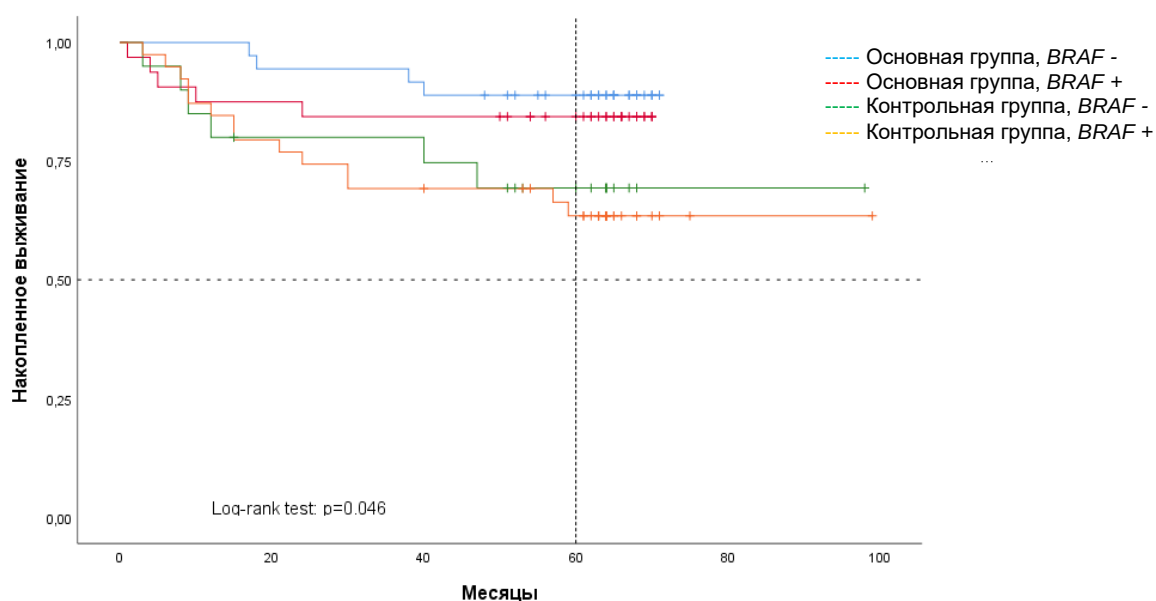


Рисунок 5.34 - ВБП пациентов первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах в зависимости от наличия *BRAF* - мутации

При сравнении групп: у пациентов из основной группы с «*BRAF*» МК с 0-IIa st. ВБП была выше на 20,7% (84,8% и 64,1%, $p=0,047$), чем у «*BRAF*» пациентов из контрольной группы (Таблица 5.13, Рисунок 5.34). У пациентов из основной группы с «*BRAF*» МК с 0-IIa st. COB была выше на 16,5% (90,9% и 74,4%, $p=0,070$) на уровне тенденции к достоверности, чем у пациентов из

контрольной группы, причем по временному подсчету Каплана-Майера достоверность была на уровне Log-rank test с $p=0,044$, что подтверждает наличие достоверных различий во времени. Таким образом, ВБП и СОВ пациентов первичной МК 0-IIa st. в группах сравнения с учетом влияния фактора наличия/отсутствия *BRAF*-мутации также значительно различались ($p<0,05$).

У пациентов основной группы: у «*BRAF*⁺» пациентов с первичной МК 0-IIa st. ВБП была ниже на 4,1% чем у «*BRAF*⁻» пациентов (84,8% и 88,9%, $p=0,614$); Таблица 5.13, Рисунок 5.34. Пятилетняя СОВ у пациентов с первичной «*BRAF*⁺» была ниже на 3,5%, чем у «*BRAF*⁻» пациентов (90,9% и 94,4%, $p=0,576\%$); Таблица 5.13, Рисунок 5.35.

У пациентов из контрольной группы: у «*BRAF*⁺» пациентов с первичной МК с 0-IIa st. ВБП была ниже на 5,9%, чем у «*BRAF*⁻» пациентов (64,1% и 70,0%, $p=0,650$), Таблица 5.13, Рисунок 5.34. Пятилетняя СОВ у пациентов с первичной «*BRAF*⁺» была ниже на 15,6%, чем у «*BRAF*⁻» пациентов (74,4% и 90,0%, $p=0,159$); Таблица 5.13, Рисунок 5.35.

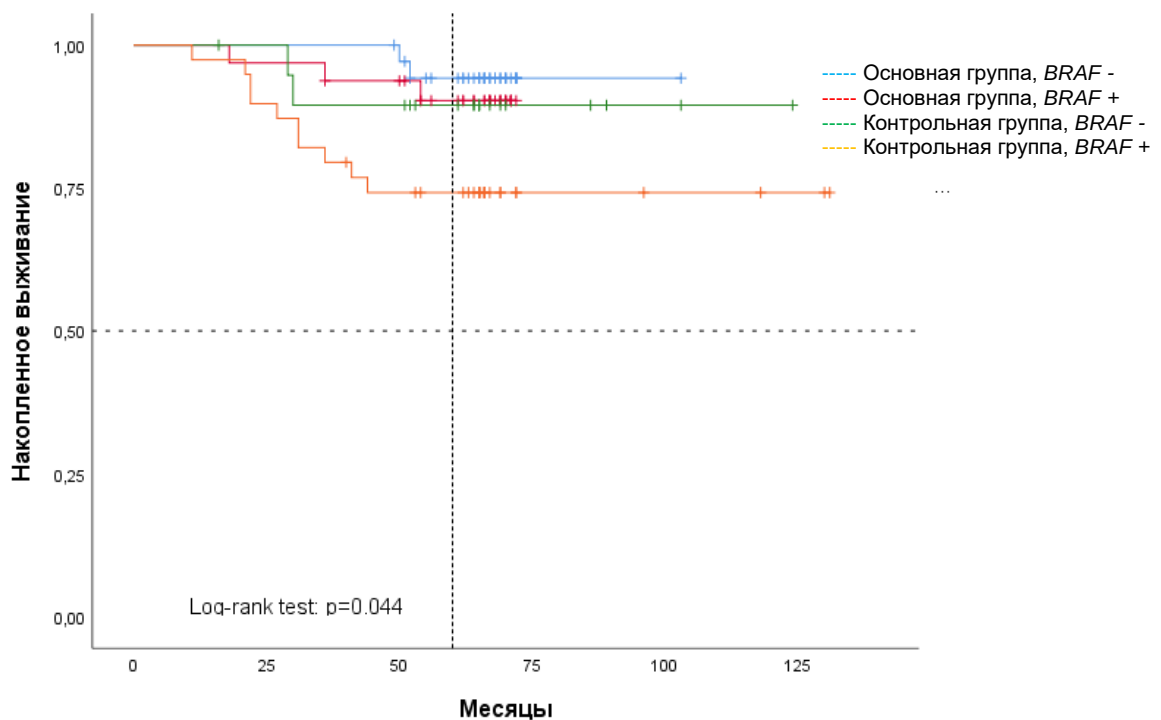


Рисунок 5.35 - СОВ пациентов первичной МК 0-IIa st. в основной и контрольной группах в зависимости от наличия *BRAF* - мутации

При сравнении групп: у пациентов из основной группы с «*BRAF*+» МК с 0-IIa st. ВБП была выше на 20,7%, чем у «*BRAF*+» пациентов из контрольной группы (84,8% и 64,1%, $p=0,047$); Таблица 5.13, Рисунок 5.34. СОВ у пациентов с «*BRAF*+» первичной МК с 0-IIa st. из основной группы была выше на 16,5%, чем у «*BRAF*+» пациентов из контрольной группы (90,9% и 74,4%, $p=0,070$); Таблица 5.13, Рисунок 5.35.

У пациентов с первичной «*BRAF*-» МК с 0-IIa st. из основной группы ВБП была выше на 18,9%, чем у «*BRAF*-» пациентов из контрольной группы (88,9% и 70,0%, $p=0,077$); Таблица 5.13, Рисунок 5.34. СОВ у пациентов с первичной МК «*BRAF*-» с 0-IIa st. из основной группы была выше на 4,4%, чем у «*BRAF*-» пациентов из контрольной группы (94,4% и 90,0%, $p=0,541$); Таблица 5.13, Рисунок 5.35.

ВБП за 5 лет у пациентов IIb-IIc st. из основной группы была выше на 23,7%, чем у пациентов из контрольной группы (45,1% и 21,4%, $p=0,017$), без учета наличия мутации *BRAF* в первичных МК (Таблица 5.14, Рисунок 5.36). СОВ в основной группе была выше на 7,3%, чем в контрольной группе (54,9% и 47,6%, $p=0,483$); Таблица 5.14, Рисунок 5.37.

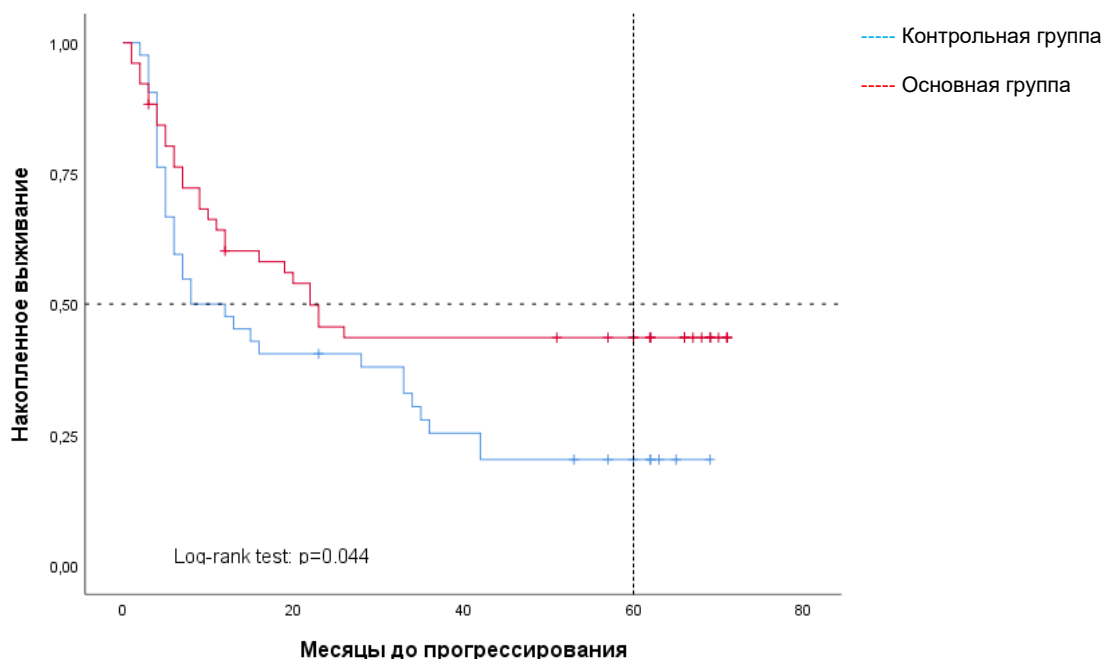


Рисунок 5.36 - ВБП пациентов первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах

Таблица 5.14 - ВБП и СОВ с IIb-IIc st. за 5 лет с первичной МК в основной и контрольной группах в зависимости от наличия *BRAF*-мутации

IIb-IIc st. (n=93)				
Группы	Подгруппы сравнения	Наличие <i>BRAF</i> -мутации (n)	ВБП n (%)	СОВ n (%)
основная (n=51)	A	+ (n=28)	11 (39,3)	16 (57,1)
	B	- (n=23)	12 (52,2)	12 (52,2)
всего в группе	C	(n=51)	23 (45,1)	28 (54,9)
Vs (p) A\B			Δ 12,9 (0,357)	Δ 4,9 (0,726)
контрольная (n=42)	A1	+ (n=23)	4 (17,4)	10 (43,5)
	B1	- (n=19)	5 (26,3)	10 (52,6)
всего в группе	C1	(n=42)	9 (21,4)	20 (47,6)
всего <i>BRAF</i> ⁺ (n=51)	D1	+ (n=51)	15 (29,4)	26 (51,0)
Всего <i>BRAF</i> ⁻ (n=42)	F1	- (n=42)	17 (40,5)	22 (52,4)
Vs (p) A1\B1			Δ 8,9 (0,484)	Δ 9,1 (0,557)
Vs (p) A\A1			Δ 21,9 (0,088)	Δ 13,6 (0,334)
Vs (p) B\B1			Δ 25,9 (0,089)	Δ 0,4 (0,979)
Vs (p) C\C1			Δ 23,7 (0,017)	Δ 7,3 (0,483)

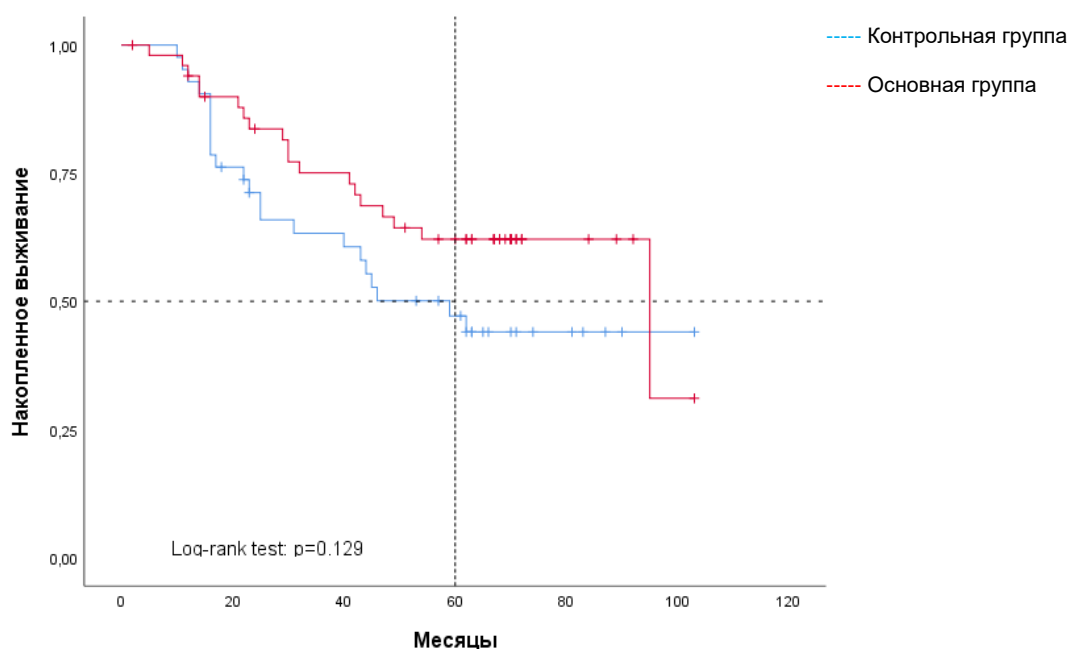


Рисунок 5.37 - СОВ пациентов первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах

У пациентов МК IIb-IIc st. медиана ВБП не достигнута, а медианное значение СОВ за 5 лет достигнута только у пациентов из контрольной группы в период ≈ 45 месяцев (Рисунок 5.36, 5.37). Между группами сравнения с дифференциацией по наличию *BRAF*-мутации у пациентов МК IIb-IIc st. статистически значимые различия отсутствовали как в случае ВБП, так и в случае СОВ (Рисунок 5.38, 5.39).

У пациентов с первичной «*BRAF*+» МК с IIb-IIc st. из основной группы 5-летняя ВБП была ниже на 12,9%, чем у «*BRAF*-» пациентов (39,3% и 52,2%, $p=0,357$); Таблица 5.14, Рисунок 5.38. СОВ у пациентов с первичной «*BRAF*+» МК была выше на 4,9%, чем у «*BRAF*-» пациентов (52,2% и 57,1%, $p=0,726$); Таблица 5.14, Рисунок 5.39.

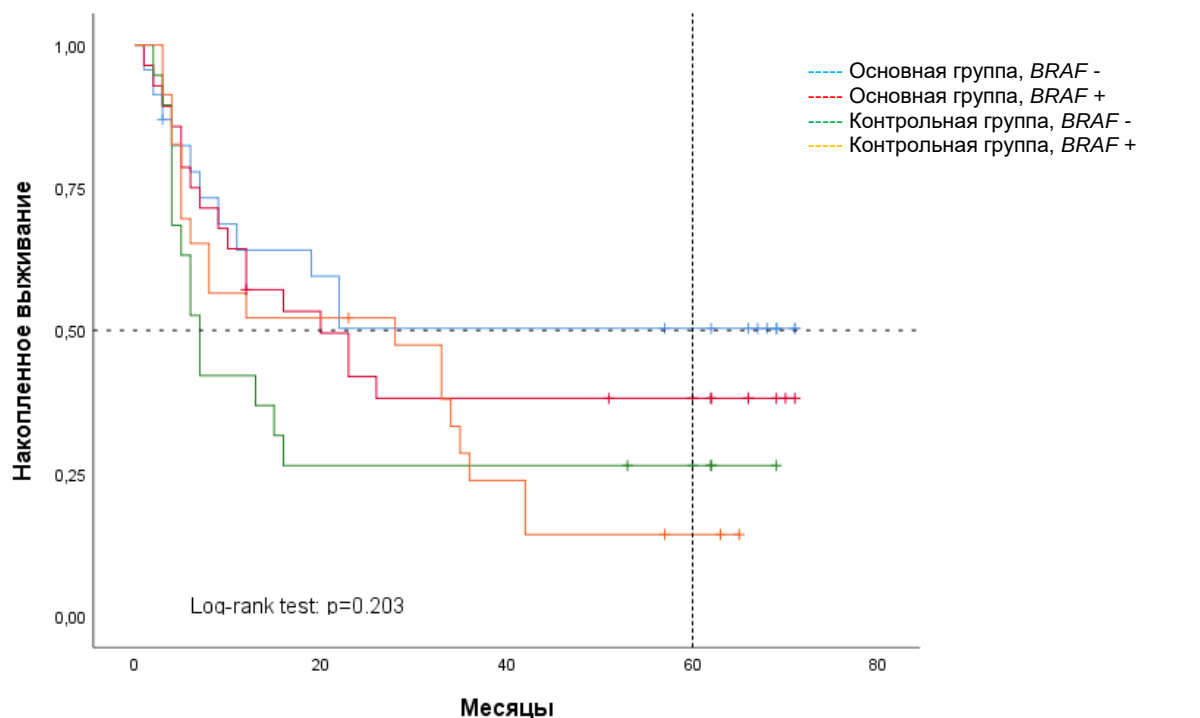


Рисунок 5.38 - ВБП пациентов первичной МК IIb-IIc st. в основной и контрольной группах в зависимости от наличия мутации *BRAF*

У пациентов с первичной «*BRAF*+» МК с IIb-IIc st. из контрольной группы ВБП была ниже на 8,9%, чем у «*BRAF*-» пациентов (17,4% и 26,3%, $p=0,484$); Таблица 5.14, Рисунок 5.38. СОВ у пациентов с первичной «*BRAF*+» МК была

ниже на 9,1%, чем у «*BRAF*-» пациентов (43,5% и 52,6%, $p=0,557$), Таблица 5.14, Рисунок 5.39.

При сравнении между группами у пациентов с первичной «*BRAF*+

МК с Пб-Пс st. в основной группе ВБП была выше на 21,9%, чем у «*BRAF*+

из контрольной группы (39,3% и 17,4%, $p=0,088$); Таблица 5.14, Рисунок 5.38.

СОВ за 5 лет у пациентов Пб-Пс st. с первичной «*BRAF*+

МК из основной группы была выше на 13,6%, чем у «*BRAF*+

из контрольной группы (57,1% и 43,5%, $p=0,334$); Таблица 5.14, Рисунок 5.39.

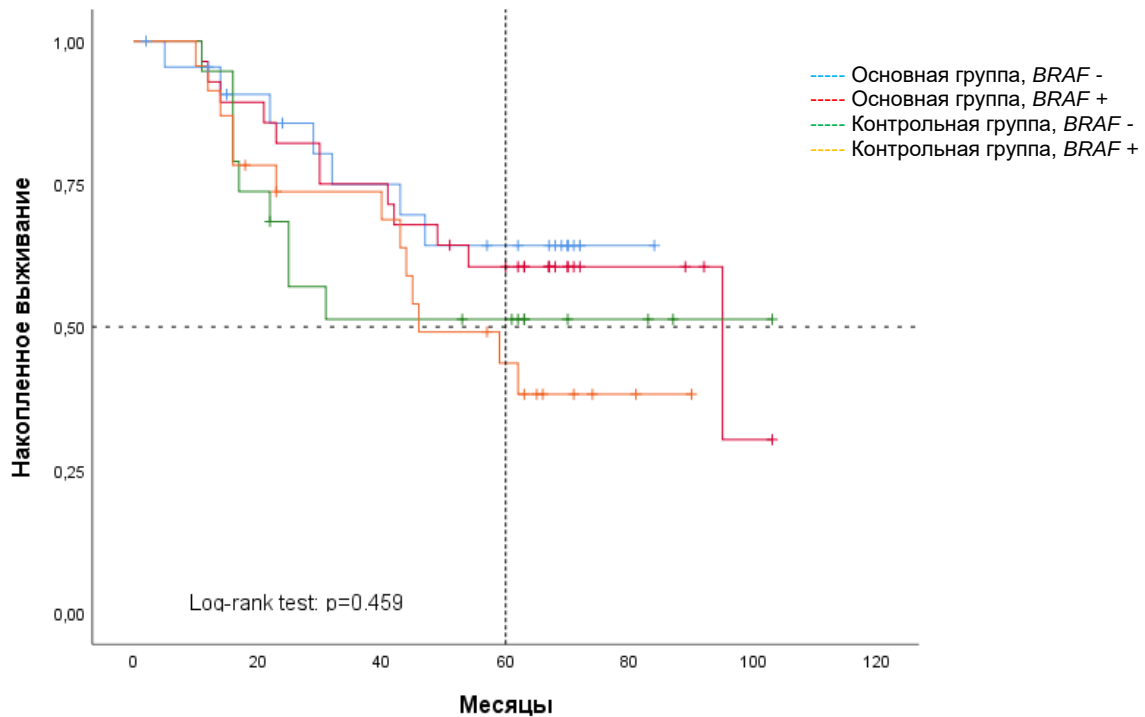


Рисунок 5.39 - СОВ пациентов первичной МК Пб-Пс st. в основной и контрольной группах в зависимости от наличия мутации *BRAF*

У пациентов Пб-Пс st. с первичной «*BRAF*-» МК из основной группы ВБП была выше на 25,9%, чем у «*BRAF*-» пациентов из контрольной группы (52,2% и 26,3%, $p=0,089$); Таблица 5.14, Рисунок 5.38. СОВ у пациентов Пб-Пс st. первичной «*BRAF*-» МК из основной группы была ниже на 0,4%, чем у «*BRAF*-» пациентов в контрольной группе (52,2% и 52,6%, $p=0,979$); Таблица 5.14, Рисунок 5.39.

5.5. Различия в распределении опухолеассоциированных макрофагов у пациентов с первичной и метастатической меланомой кожи 0-IIa st. в группах сравнения

Исследовано микроокружение МК, а именно - опухолеассоциированные макрофаги (ТАМ-клетки) по отношению к первичной и метастатической опухоли в группах сравнения. Определялись рецепторы макрофагов с коллагеновой структурой CD68 и CD163, участвующие в регуляции опухолевого иммунитета и экспрессирующиеся на макрофагах у пациентов в первичных МК и в последующих метастатических поражениях.

Всего исследовано 134 образца первичных и метастатических опухолей пациентов с первичными МК 0-IIa st., которым не проводилась адъювантная терапия. Из них 111 образцов первичных опухолей (64 образца из основной группы и 47 образцов из контрольной группы) и 23 образца метастатических опухолей (9 образцов пациентов из основной группы и 14 образцов пациентов из контрольной группы). Был разработан дизайн исследования (Рисунок 2.17) .

Оценивалась плотность и распределение ТАМ в горячих точках относительно опухоли. Изучаемые группы были статистически сравнимы по плотности в горячих точках и расположению макрофагов CD68 и CD163 относительно опухолевых очагов ($p > 0,05$).

Сначала все образцы первичных МК и метастатических опухолей были окрашены гематоксилин-эозином (Рисунок 5.40, 5.41).

Затем образцы окрашивали иммуногистохимически на CD68 и CD163, представляющие соответственно провоспалительные и проопухолевые макрофаги. Макрофаги подсчитывали с помощью анализа горячих точек полуколичественно по гнездам опухолевых клеток и стромальному компоненту.

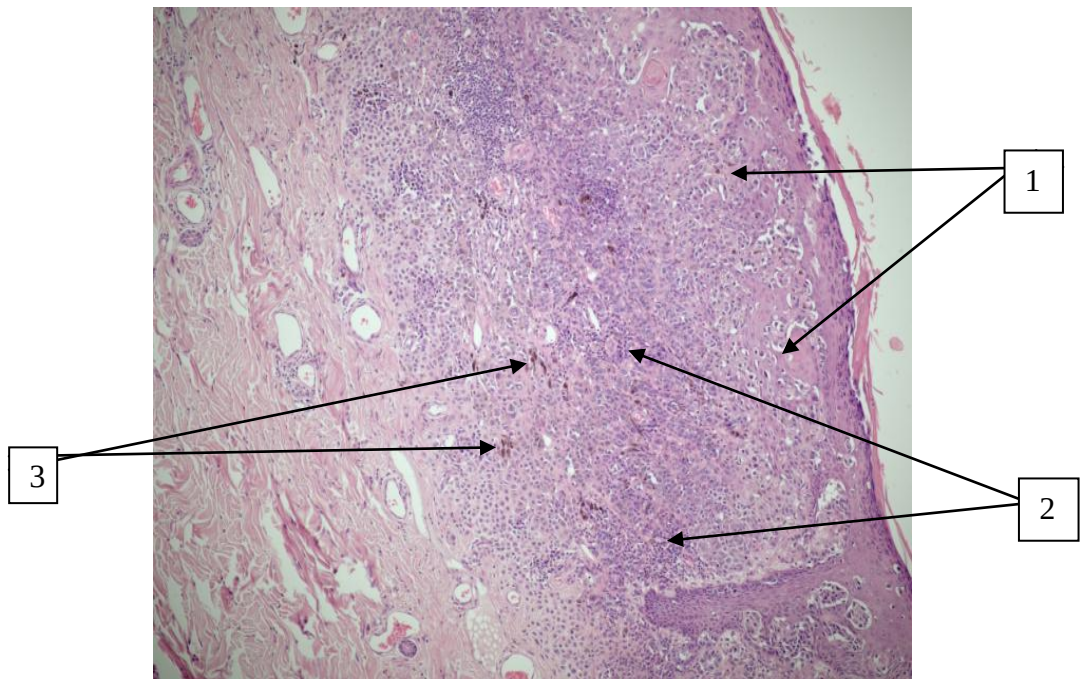


Рисунок 5.40 - Первичная меланома кожи, окраска гематоксилин-эозином с увеличением $\times 100$ (1- опухолевая ткань; 2- лимфоидная инфильтрация; 3- меланофаги)

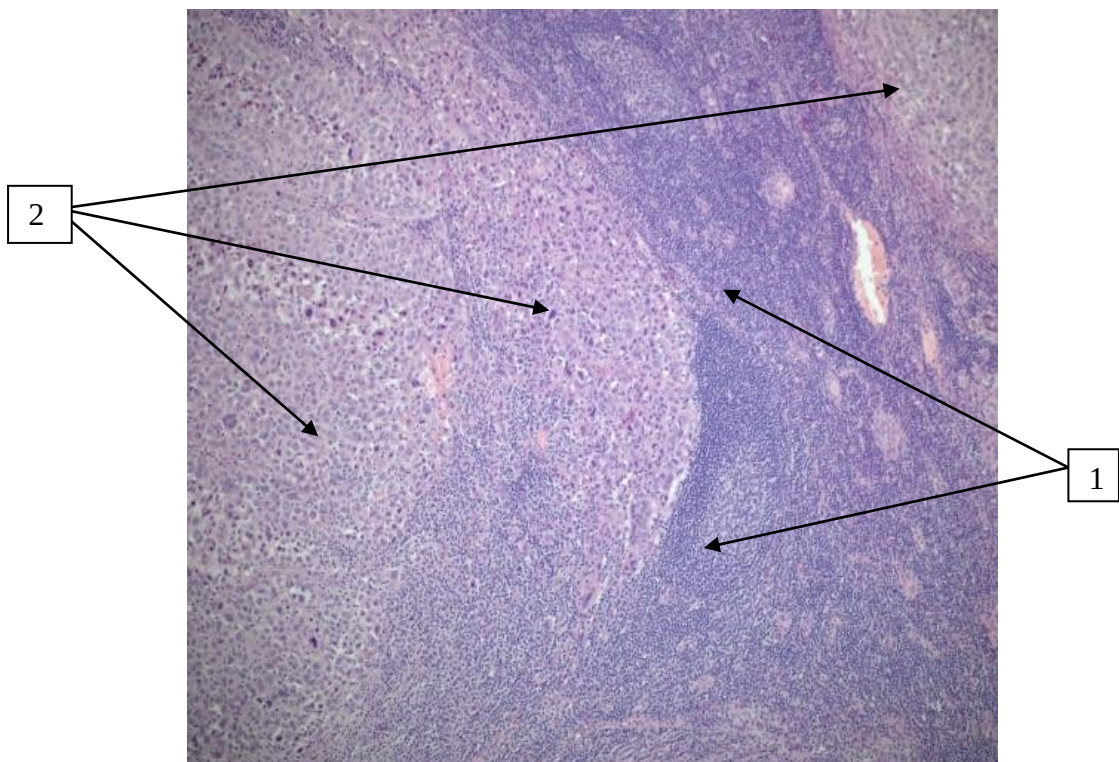


Рисунок 5.41 - Метастаз меланомы в лимфоузел, окраска гематоксилин-эозином с увеличением $\times 100$ (1- ткань лимфоузла; 2- опухолевая ткань меланомы)

Содержание макрофагов CD68 в первичных опухолях и метастатических очагах.

При окраске первичных меланом и метастатических очагов CD68 TAM могли не определяться, располагаться интратуморально (Рисунок 5.42, 5.43), перитуморально или расположение могло носить смешанный характер (Рисунок 5.44).

Из 111 первичных МК пациентов плотность CD68 в гнездах опухолевых клеток была низкой во всех случаях (100,0%) с преимущественным перитуморальным распределением (63,1% случаев). В 35,1% случаев CD68 отсутствовали, а в 0,9% случаев находились интратуморально или в смешанном варианте (интра- и перитуморально) в горячих точках.

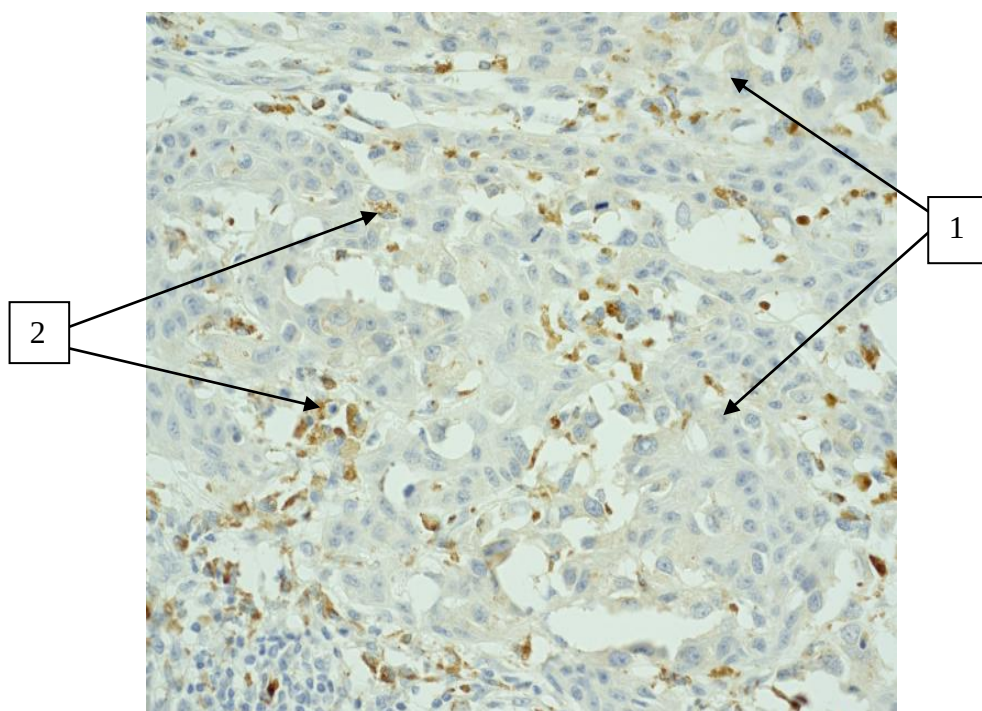


Рисунок 5.42 - Первичная меланома кожи, CD68 располагаются интратуморально, увеличение x400 (1- клетки меланомы с крупными ядрами; 2- макрофаги CD68)

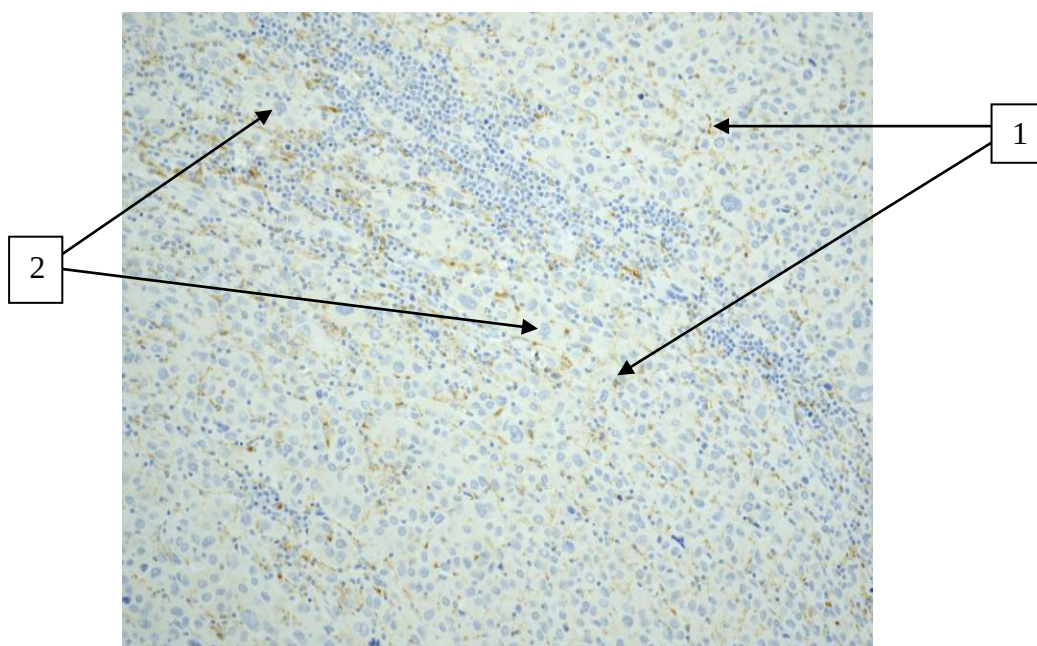


Рисунок 5.43 - Метастаз меланомы в лимфоузел, увеличение x200, CD68 располагаются интратуморально (1- клетки меланомы с крупными ядрами; 2- макрофаги CD68)

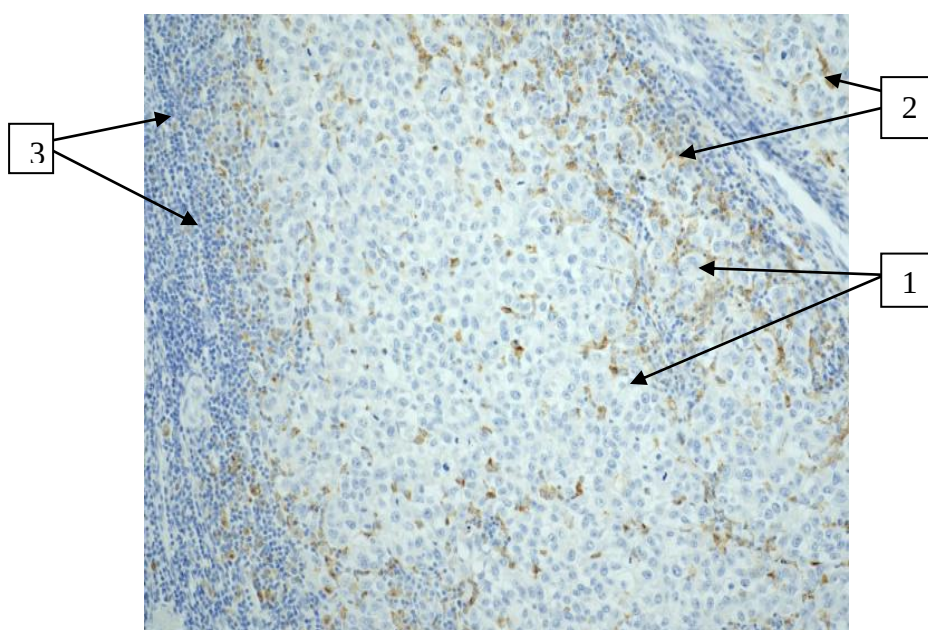


Рисунок 5.44 - Метастаз меланомы в лимфоузел, увеличение x200, CD68 располагаются интра- и перитуморально (1- клетки меланомы с крупными ядрами; 2- макрофаги CD68; 3- лимфоциты)

Таблица 5.15 - Плотность и расположение макрофагов CD68 в горячих очагах первичных и метастатических меланом в основной и контрольной группах

Первичная опухоль CD68						
Группы пациентов по признаку объема иссечения опухоли и РПК	Плотность (баллы)		Расположение относительно опухоли, n (%)			
	низкая (0-1) n (%)	высокая (2-4) n (%)	отсутствуют	интра-туморально	перитуморально	смешанное (интра-перитуморально)
основная (n=64)	64 (100,0)	0	24 (37,5)	1 (1,6)	39 (60,9)	0
контрольная (n=47)	47 (100,0)	0	15 (31,9)	0	31 (66,0)	1 (2,1)
всего (первичная опухоль; n=111)	111 (100,0)	0	39 (35,1)	1 (0,9)	70 (63,1)	1 (0,9)
Vs (p) - основная / контрольная	-	-	Δ 5,6 (0,543)	Δ 1,6 (0,386)	Δ 5,1 (0,584)	Δ 2,1 (0,246)
Метастаз CD68						
основная (n=9)	9 (100,0)	0	0	0	9 (100,0)	0
контрольная (n=14)	12 (85,7)	2 (14,3)	1 (7,1)	7 (50,0)	5 (35,7)	1 (7,1)
всего (метастаз; n=23)	21 (91,3)	2 (8,7)	1 (4,3)	7 (30,4)	14 (60,9)	1 (4,3)
Vs (p) - основная / контрольная	Δ 14,3 (0,246)	Δ 14,3 (0,246)	Δ 7,1 (0,424)	Δ 50,0 (0,013)	Δ 64,3 (0,003)	Δ 7,1 (0,424)
Vs (p) - основная: первичная опухоль / метастаз	Δ 0,0 (1,0)	-	Δ 37,5 (0,026)	Δ 1,6 (0,704)	Δ 39,1 (0,022)	-
Vs (p) - контрольная: первичная опухоль / метастаз	Δ 14,3 (0,009)	Δ 14,3 (0,009)	Δ 24,8 (0,067)	Δ 50,0 ($<0,001$)	Δ 30,3 (0,045)	Δ 5,0 (0,359)
Vs (p) – все исследования: первичная опухоль / метастаз	Δ 8,7 (0,002)	Δ 8,7 (0,002)	Δ 30,8 (0,003)	Δ 29,5 ($<0,001$)	Δ 2,2 0,843	Δ 3,4 (0,221)

Из 23 локорегионарных метастатических опухолей плотность CD68 в гнездах опухолевых клеток была низкой в 91,3% случаев с преимущественным перитуморальным расположением (60,9% случаев). В 4,3% случаев CD68 отсутствовали, в 30,4% случаев находились интратуморально, в 4,3% - в смешанном варианте (интра- и перитуморально) в горячих точках (Таблица 5.15).

Плотность CD68 в первичных опухолях. В образцах основной группы плотность макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток у пациентов с первичной МК (n=64) была низкой в 100% случаев (не превышала 1 балла). С высокой плотностью макрофагов CD68 образцов в основной группе не было.

В образцах контрольной группы плотность макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток у пациентов с первичной тонкой МК (n=47) также была низкой в 100% случаев. С высокой плотностью макрофагов CD68 образцов в контрольной группе не было (Таблица 5.15, Рисунок 5.45).

При сравнении плотности CD68 в первичных опухолях основной и контрольной групп не выявлено различий (плотность была низкой во всех образцах).

Плотность CD68 в метастатических опухолях. В образцах метастатических опухолей основной группы (n=9) плотность макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток была низкой в 100% случаев. С высокой плотностью макрофагов CD68 образцов в основной группе не было.

В образцах метастатических опухолей контрольной группы (n=12) плотность макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток также была низкой в 85,7% случаев. С высокой плотностью макрофагов CD68 образцов в контрольной группе было 14,3%.

При сравнении плотности CD68 в метастазах основной и контрольной групп: в основной группе образцов с низкой плотностью CD68 было больше на 14,3% ($p=0,246$), чем в контрольной группе, тогда как с образцов с высокой плотностью – на 14,3% ($p=0,246$) меньше, чем в контрольной группе. Между группами не выявлено статистических различий (Таблица 5.15, Рисунок 5.45).

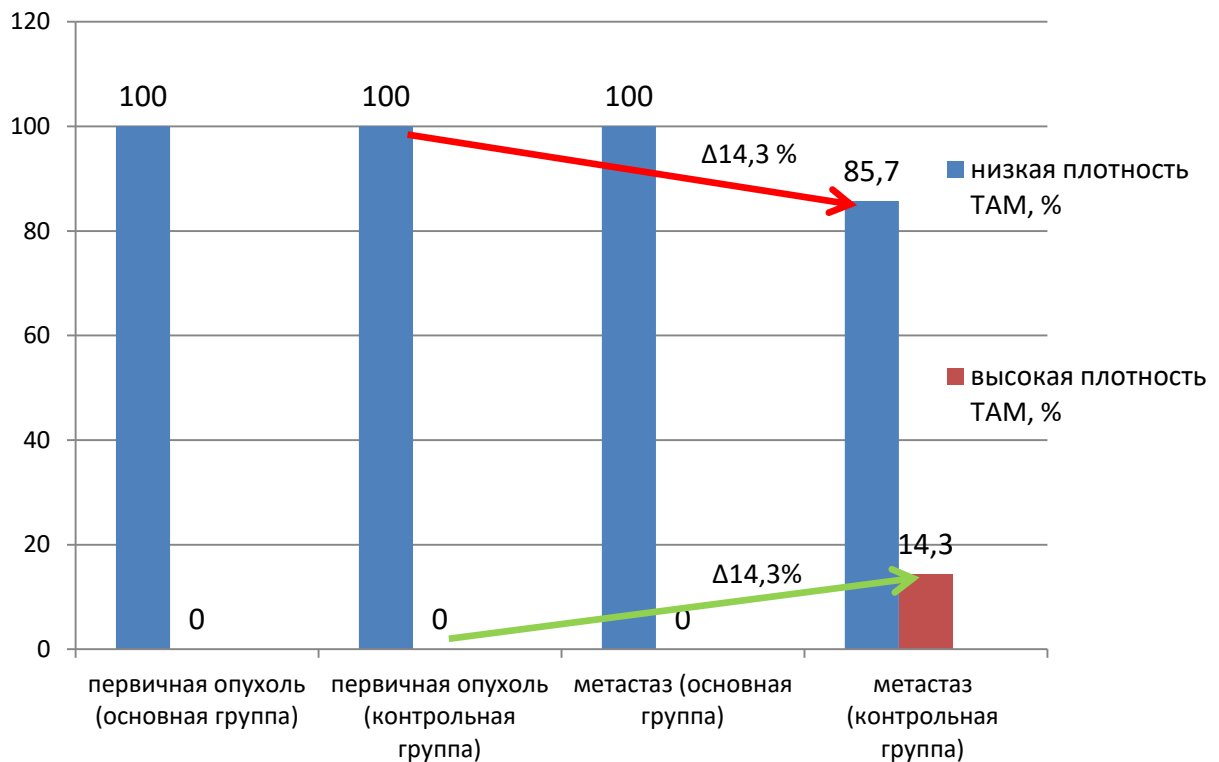


Рисунок 5.45 - Плотность макрофагов CD68 в горячих очагах первичных и метастатических меланом в основной и контрольной группах

Сравнение плотности CD68 первичных и метастатических опухолей основной и контрольной групп.

При исследовании всех первичных опухолей (n=111) и всех метастатических образцов (n=23) на CD68 выявлено, что плотность CD68 достоверно повышалась от первичных меланом к метастазам. Количество образцов низкой плотности снизилось на 8,7% (с 100,0% в первичных меланомах до 91,3% в метастазах, $p=0,002$), а количество образцов высокой плотности увеличилось на 8,7% (от 0,0% в первичных меланомах до 8,7% в метастазах, $p=0,002$).

В основной группе: плотность макрофагов CD68 в гнездах опухолевых клеток в первичных опухолях и метастазах у пациентов не отличалась и оставалась низкой в 100,0% случаев ($p=1,0$).

В контрольной группе зарегистрировано достоверно уменьшение случаев низкой плотности со 100,0% в первичной опухоли до 85,7% в метастазе на 14,3%

($p=0,009$) и увеличения количества случаев высокой плотности от 0,0% в первичной опухоли до 14,3% в метастазах ($p=0,009$). (Таблица 5.15, Рисунок 5.45).

Распределение CD68 в первичных опухолях. В основной группе ($n=64$) преимущественным было перитуморальное (в 60,9%) расположение CD68 относительно опухоли. В 37,5% случаев CD68 в опухоли отсутствовали. Смешанного содержания CD68 не выявлено. Интратуморальное расположение CD68 было в 1,6%.

В контрольной группе ($n=47$) преимущественным было также перитуморальное (в 66,0%) расположение CD68 относительно опухоли. В 31,9% случаев CD68 в опухоли отсутствовали. Смешанное содержание CD68 выявлено в 2,1% случаев. Интратуморального расположения CD68 не зарегистрировано (Таблица 5.15, Рисунок 5.46).

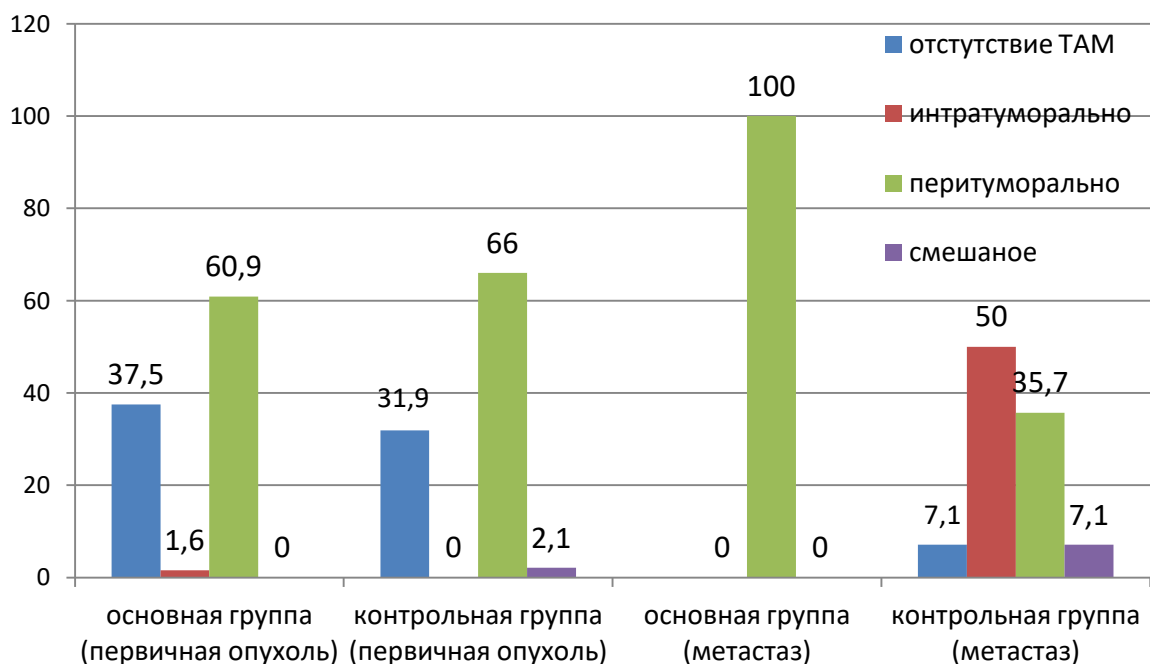


Рисунок 5.46 - Распределение макрофагов CD68 в горячих очагах первичных и метастатических меланом в основной и контрольной группах

При сравнении распределения CD68 в первичных меланомах основной и контрольной групп: отсутствие CD68 в горячих точках в основной группе было в 37,5% случаях, а в контрольной группе 31,9%, что было выше на 5,6% ($p=0,543$).

Инtratуморальное распределение CD68 в горячих очагах основной группы было в 1,6% случаев, а в контрольной группе не было зарегистрировано случаев инtratуморального распределения CD68 (Δ 1,6%, $p=0,386$). Перитуморальное распределение CD68 в основной группе выявлено в 60,9% образцов, а в контрольной группе в 66,0%, что было меньше на 5,1% ($p=0,584$). Смешанного содержания CD68 в основной группе не было выявлено, тогда как в контрольной группе было выявлено в 2,1% случаев (Δ 2,1%, $p=0,246$).

Распределение CD68 в метастатических опухолях. В основной группе ($n=9$) преимущественным было перитуморальное (в 100,0%) расположение CD68 относительно опухоли.

В контрольной группе ($n=12$) преимущественным было инtratуморальное (в 50,0%) расположение CD68 относительно опухоли. В 35,7% случаев CD68 в опухоли располагались перитуморально. В 7,1% случаев выявлено смешанное содержание CD68 и в 7,1% случаев макрофаги отсутствовали. (Таблица 5.15, Рисунок 5.46).

Сравнение распределения CD68 в метастатических опухолях основной и контрольной групп.

При исследовании метастатических опухолей на содержание CD68 относительно опухоли: в образцах метастазов основной группы отсутствия CD68 не выявлено (0,0%), тогда как в контрольной группе выявлено в 7,1% образцов (Δ 7,1%, $p=0,424$). Инtratуморального расположения CD68 в образцах метастазов основной группы не выявлено (0,0%), тогда как в образцах контрольной группы выявлено в 50,0% образцов (Δ 50,0%, $p=0,013$). Перитуморальное расположение CD68 в образцах метастазов основной группы выявлено во всех образцах (100,0%), тогда как в образцах контрольной группы выявлено в 35,7% образцов (Δ 64,3%, $p=0,003$). Смешанного расположения CD68 в образцах метастазов основной группы не выявлено (0,0%), тогда как в образцах контрольной группы выявлено в 7,1% образцов (Δ 7,1%, $p=0,424$).

Сравнение распределения CD68 в первичных и метастатических опухолях основной и контрольной групп.

Отсутствие CD68 в первичной опухоли основной группы было зарегистрировано в 37,5% со снижением таких случаев до 0,0% в образцах метастазов ($\Delta 37,5\%$, $p=0,026$). В контрольной группе в первичной опухоли отсутствие CD68 было зарегистрировано в 31,9% с последующим снижением в метастазе до 7,1% ($\Delta 24,8\%$, $p=0,067$), но разница не была достоверной.

Инtratуморального расположения CD68 в метастазах образцов основной группы не выявлено: наблюдалось снижение с 1,6% в первичной опухоли до полного отсутствия в метастазе ($\Delta 1,6\%$, $p=0,704$). В контрольной группе инtratуморальное наличие CD68 в метастазах достоверно увеличилось до 50,0% случаев после полного отсутствия в первичной опухоли ($\Delta 50,0\%$, $p<0,001$).

В основной группе в образцах метастазов наблюдалось достоверное увеличение перитуморального расположения CD68 с 60,9% случаев в первичной опухоли до 100,0% случаев в метастазе ($\Delta 39,1\%$, $p=0,022$). В контрольной группе наблюдалось достоверное снижение перитуморального содержания CD68 от первичного до метастатического очагов с 66,0% до 35,7% с достоверной разницей на 30,3% ($p=0,045$).

Смешанного расположения CD68 в первичных меланомах и метастазах образцов основной группы не выявлено. В контрольной группе смешанное содержание CD68 увеличилось с 2,1% случаев в первичных меланомах до 7,1% случаев в метастазах (с $\Delta 5,0\%$, $p=0,359$).

При сравнении расположения CD68 относительно первичных и метастатических опухолей всех исследованных образцов выявлено, что достоверно статистически увеличилось инtratуморальное расположение CD68 от первичной опухоли с 0,9% до 30,4% в метастазе ($\Delta 29,5\%$, $p<0,001$). Отсутствие CD68 достоверно снизилось с 35,1% в первичных меланомах до 4,3% - в метастазе ($\Delta 30,8\%$, $p=0,003$). Смешанное содержание CD68 с 0,9% в первичных меланомах увеличилось до 4,3% в метастазе ($\Delta 3,4\%$, $p=0,221$) без статистической достоверности. Перитуморальное распределение CD68 снизилось с 63,1% в первичных меланомах до 60,9% в метастазе ($\Delta 2,2\%$, $p=0,843$); Таблица 5.15, Рисунок 5.46.

Содержание макрофагов CD163 в первичных опухолях и метастатических очагах.

При окраске первичных меланом и метастатических очагов CD163 TAM также могли не определяться, располагаться перитуморально (Рисунок 5.47), интратуморально (Рисунок 5.48) или расположение могло носить смешанный характер (Рисунок 5.49, 5.50).

Плотность CD163 в первичных меланомах. Плотность CD163 по всем группам (n=111) преимущественно была низкой в 66,6% образцах первичных опухолей, а низкой - в 33,4% образцов.

Плотность CD163 в образцах основной группы преимущественно была низкой в 67,2%, тогда как высокая плотность выявлена в 32,8% образцов. В контрольной группе образцов также плотность CD163 преимущественно была низкой в 66,0%, высокая плотность наблюдалась в 34,0% образцов опухолей. В образцах основной группы частота встречаемости низкой плотности была выше, а высокой – ниже на 1,2%, чем в контрольной группе ($p=0,895$).

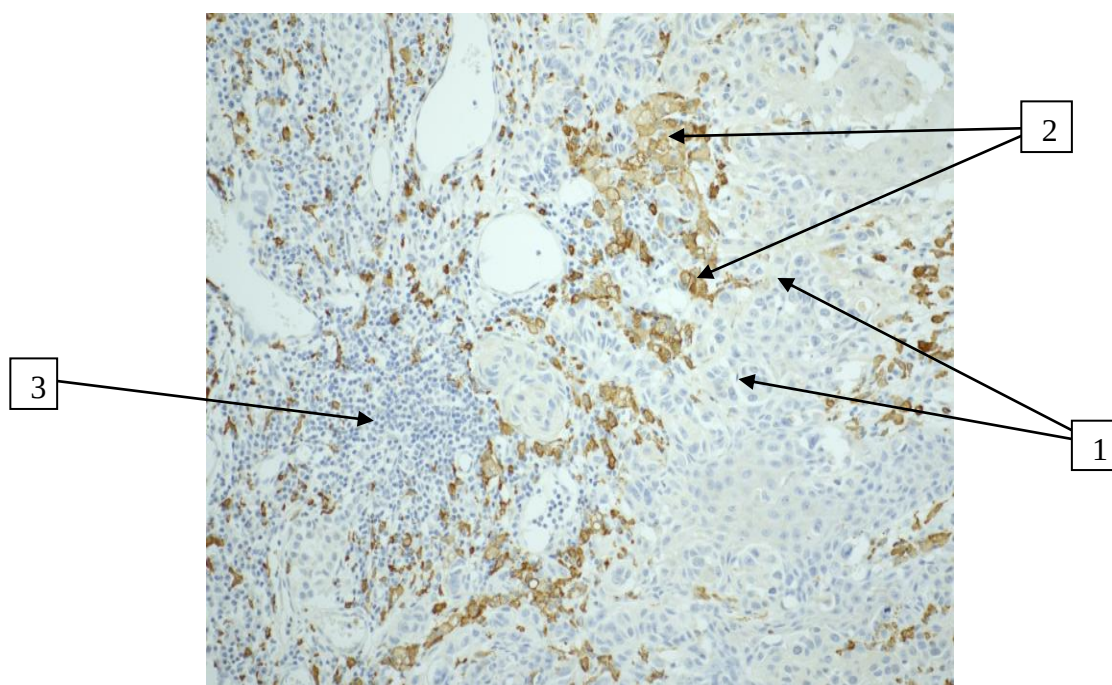


Рисунок 5.47 - Первичная меланома кожи, увеличение x200, CD163 располагаются перитуморально (1- клетки меланомы с крупными ядрами; 2- макрофаги CD163; 3- лимфоциты)

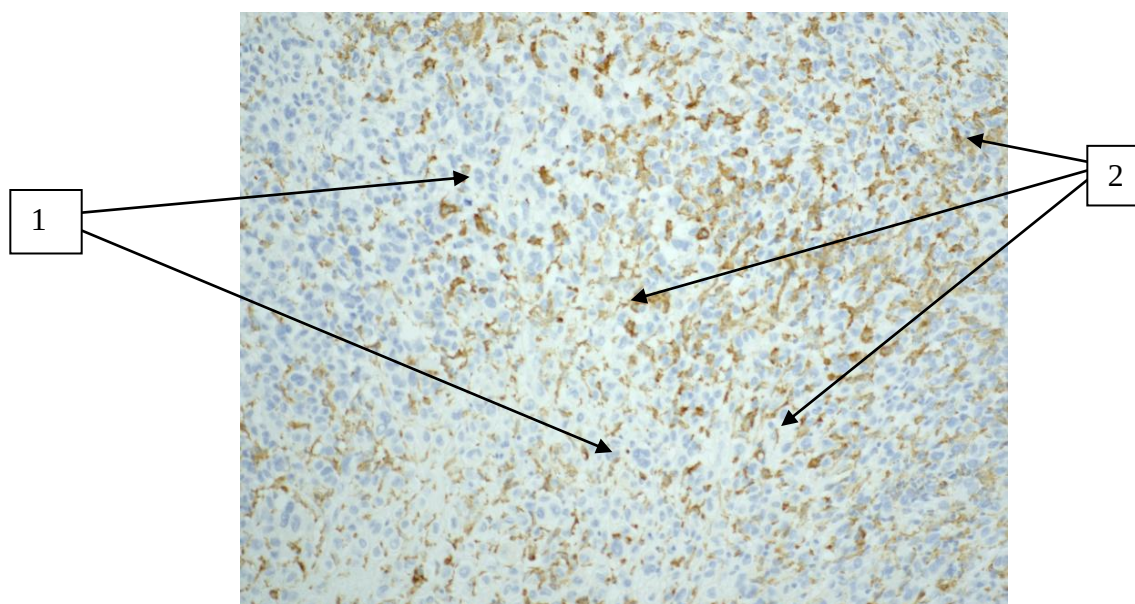


Рисунок 5.48 - Метастаз меланомы в лимфоузел, увеличение x200, CD163 располагаются интратуморально (1- клетки меланомы с крупными ядрами; 2- макрофаги CD163)

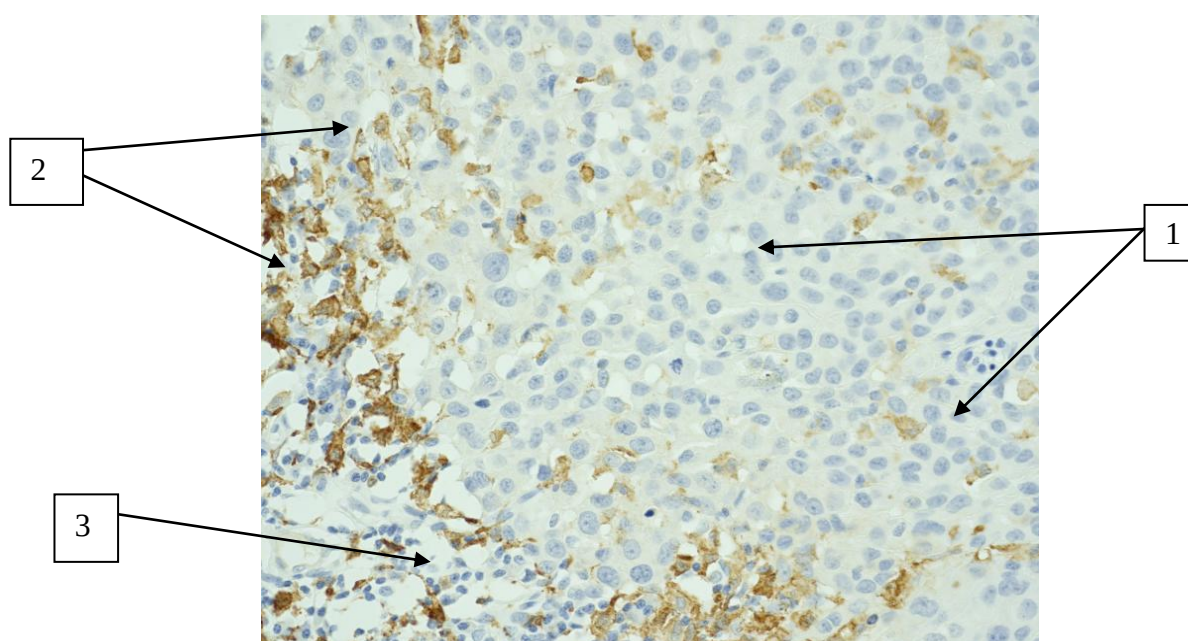


Рисунок 5.49 - Первичная меланома кожи, увеличение x400, CD163 располагаются интра- и перитуморально (1- клетки меланомы с крупными ядрами; 2- макрофаги CD68; 3- лимфоциты)

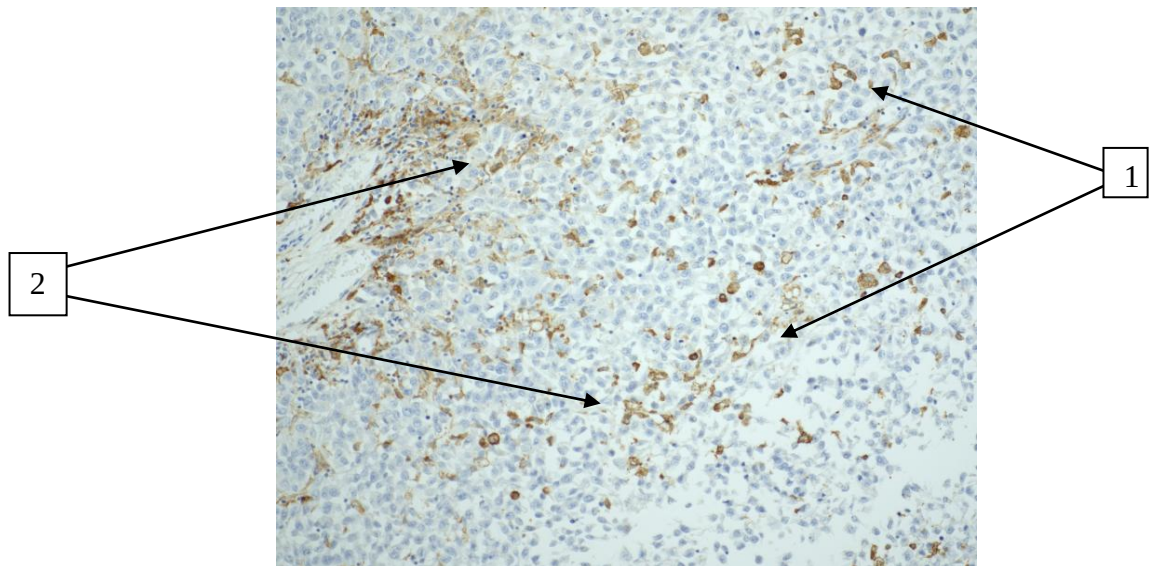


Рисунок 5.50 - Метастаз меланомы в лимфоузел, увеличение x200, CD163 располагаются интра- и перитуморально (1- клетки меланомы с крупными ядрами; 2- макрофаги CD163)

Плотность CD163 в метастазах. Плотность CD163 в образцах метастатических опухолей по всем группам преимущественно была высокой в 78,3%, а низкой в 21,7%. Плотность CD163 в образцах метастатических опухолей основной группы преимущественно была высокой в 77,8%, тогда как низкая плотность выявлена в 22,2% образцов. В контрольной группе образцов также плотность CD163 преимущественно была высокой в 78,6%, а низкая плотность наблюдалась в 21,4% образцов опухолей. В образцах основной группы частота встречаемости высокой плотности была выше, а низкой – ниже на 0,8% ($p=0,965$), чем в контрольной группе (Таблица 5.16, Рисунок 5.51).

Распределение CD163 в первичных меланомах. Распределение CD163 по всем группам в горячих точках первичных МК преимущественно было перитуморальным в 63,1% случаев, смешанным в 14,9%, интратуморальным – в 3,0% образцов. В 21,6% образцах CD163 отсутствовали.

В основной группе преимущественным было перитуморальное распределение CD163 в 62,5% образцов первичных меланом, смешанным в 10,9%, интратуморальным – в 3,1% образцов. В 23,4% образцах основной группы CD163 отсутствовали. В контрольной группе преимущественным также было перитуморальное распределение CD163 в 63,8% образцов первичных меланом,

смешанным в 14,9%, интратуморальным – в 3,0% образцов. В 19,1% образцах основной группы CD163 отсутствовали.

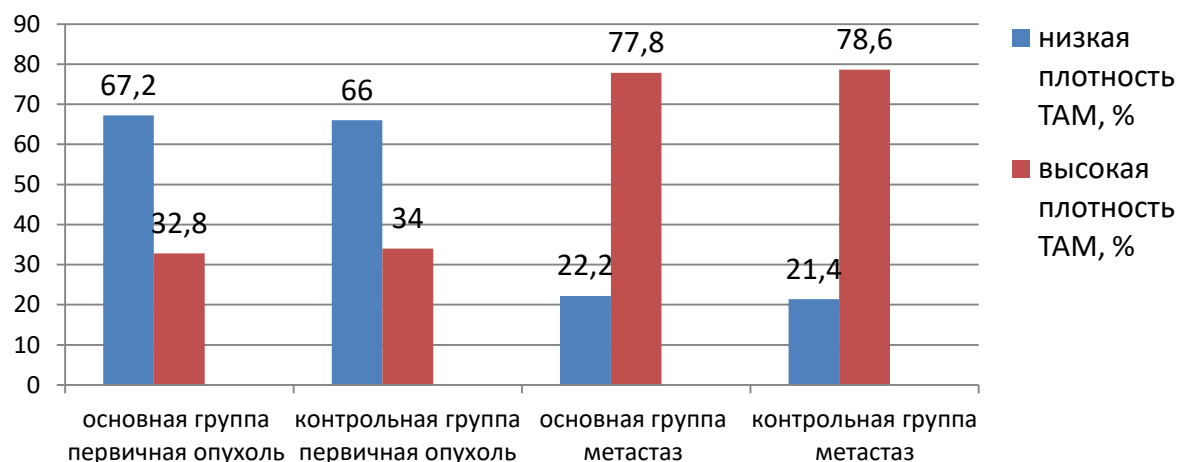


Рисунок 5.51 - Плотность макрофагов CD163 в горячих очагах первичных и метастатических меланом в основной и контрольной группах

Таблица 5.16 - Плотность и расположение макрофагов CD163 в горячих очагах первичных и метастатических меланом в основной и контрольной группах

Первичная опухоль CD163						
Группы пациентов по признаку объема иссечения опухоли и РПК	Плотность (баллы)		Расположение относительно опухоли, n (%)			
	низкая (0-1) n (%)	высокая (2-4) n (%)	отсутствуют (нет)	интратуморально	перитуморально	смешанное (интра-перитуморально)
основная (n=64)	43 (67,2)	21 (32,8)	15 (23,4)	2 (3,1)	40 (62,5)	7 (10,9)
контрольная (n=47)	31 (66,0)	16 (34,0)	9 (19,1)	1 (3,0)	30 (63,8)	7 (14,9)
всего (n=111)	74 (66,6)	37 (33,4)	24 (21,6)	3 (2,7)	70 (63,1)	14 (12,6)
Vs (p) основная / контрольная	Δ 1,2 (0,895)	Δ 1,2 (0,895)	Δ 4,4 (0,587)	Δ 0,1 (0,976)	Δ 1,3 (0,889)	Δ 4,0 (0,530)
Метастаз CD163						
основная (n=9)	2 (22,2)	7 (77,8)	0	4 (44,4)	0	5 (55,6)

Продолжение Таблицы 5.16

контрольная (n=14)	3 (21,4)	11 (78,6)	0	11 (78,6)	1 (7,1)	2 (14,3)
всего (n=23)	5 (21,7)	18 (78,3)	0	15 (65,2)	1 4,3%	7 (30,4)
Vs (p) - основная / контрольная	Δ 0,8 (0,965)	Δ 0,8 (0,965)	-	Δ 34,2 (0,100)	Δ 7,1 (0,424)	Δ 41,3 (0,040)
Vs (p) основная: первичная опухоль / метастаз	Δ 45,0 (0,010)	Δ 45,0 (0,010)	Δ 23,4 (0,106)	Δ 41,3 ($<0,001$)	Δ 62,5 ($<0,001$)	Δ 44,7 (0,001)
Vs (p) - контрольная: первичная опухоль / метастаз	Δ 44,6 (0,003)	Δ 44,6 (0,003)	Δ 19,1 (0,079)	Δ 75,6 ($<0,001$)	Δ 56,7 ($<0,001$)	Δ 0,6 (0,956)
Vs (p) все исследования: первичная опухоль / метастаз	Δ 44,9 ($<0,001$)	Δ 44,9 ($<0,001$)	Δ 21,6 (0,014)	Δ 62,5 ($<0,001$)	Δ 58,8 ($<0,001$)	Δ 17,8 (0,031)

В основной группе образцов с перитуморальным распределением CD163 было меньше на 1,3% ($p=0,889$), со смешанным распределением - на 4,0% ($p=0,530$), чем в контрольной группе; с интратуморальным распределением CD163 образцов в основной группе было больше на 0,1% ($p=0,976$), чем в контрольной группе; CD163 отсутствовали в образцах основной группы чаще на 4,4% ($p=0,587$), чем в контрольной группе (Таблица 5.16, Рисунок 5.52).

Распределение CD163 в метастазах. Распределение CD163 по всем группам в горячих точках первичных МК преимущественно было интратуморальным в 65,2% случаев, смешанным в 30,4%, интратуморальным – в 4,3% образцов. Отсутствия CD163 в образцах метастазов не выявлено.

В основной группе преимущественным было интратуморальное распределение CD163 в 44,4% образцов метастазов, смешанным в 55,6%, интратуморального и перитуморального распределения не выявлено (0,0%). В

контрольной группе преимущественным также было интратуморальное распределение CD163 в 78,6% образцов метастазов, смешанным в 14,3%, перитуморальным – в 7,1% образцов. В основной группе образцов с интратуморальным распределением CD163 было меньше на 34,2% ($p=0,1$), со смешанным распределением было больше на 41,3% ($p=0,040$), чем в контрольной группе; с перитуморальным распределением CD163 образцов в основной группе было меньше на 7,1% ($p=0,424$), чем в контрольной группе.

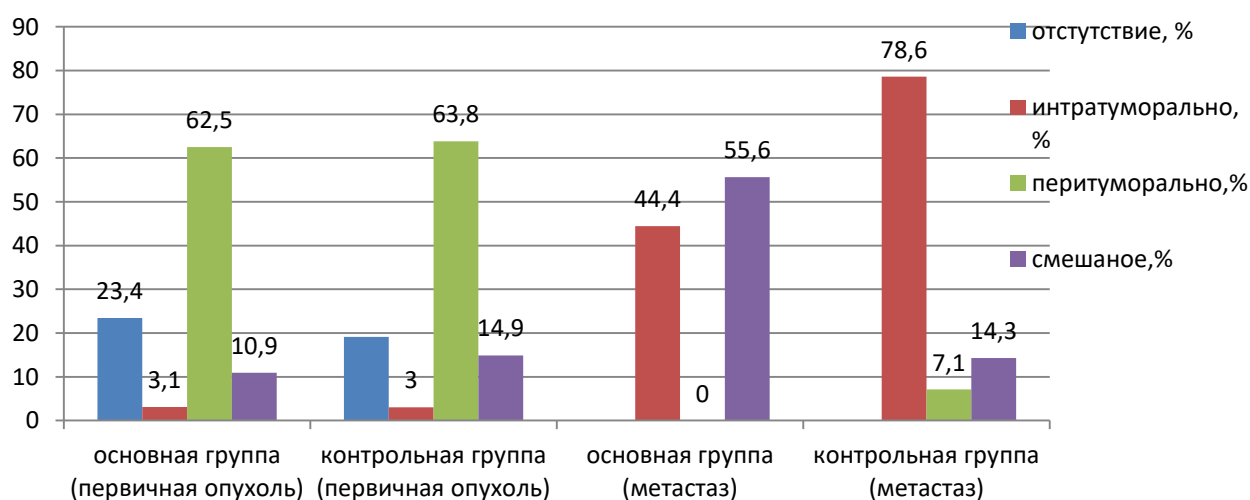


Рисунок 5.52 - Распределение макрофагов CD163 в горячих очагах первичных и метастатических меланом в основной и контрольной группах

Плотность макрофагов CD163 в горячих точках метастатических опухолей основной группы достоверно увеличивалась. Так, количество образцов с низкой плотностью CD163 снижалось от первичных меланом с 67,2% до 22,2% ($\Delta 45,0\%$, $p=0,010$) в метастатических образцах основной группы, а с высокой плотностью увеличивалось с 32,8% в первичных меланомах до 77,8% в метастазах ($\Delta 45,0\%$, $p=0,010$); Таблица 5.16, Рисунок 5.52.

Плотность макрофагов CD163 в горячих точках метастатических опухолей контрольной группы также достоверно увеличивалась. Так, количество образцов с низкой плотностью CD163 снижалось от первичных меланом с 66,0% до 21,4% ($\Delta 44,6\%$, $p=0,003$) в метастатических опухолях, а с высокой плотностью

наблюдалось увеличение с 34,0% в первичных меланоме до 78,6% в метастазах ($\Delta 44,6\%$, $p=0,003$); Таблица 5.16.

При изучении топического расположения CD163 в образцах основной группы первичных меланом CD163 отсутствовали в 23,4%, тогда как в метастазе не выявлялось образцов с отсутствием CD163 ($\Delta 23,4\%$, $p=0,106$). В первичных меланоме CD163 были расположены интратуморально в 3,1% образцов, что было на 41,3% ($p<0,001$) достоверно статистически меньше, чем в метастазе (44,4%). В первичных меланоме CD163 были расположены перитуморально в 62,5% образцов, а в метастазе перитуморального расположения CD163 не выявлено, разница была статистически достоверной ($\Delta 62,5\%$, $p<0,001$). В первичных меланоме CD163 были расположены смешано в 10,9% образцов, а в метастазе в 55,6% образцов, что было статистически достоверно выше на 44,7% ($p<0,001$).

В контрольной группе в первичных меланоме CD163 отсутствовали в 19,1% образцов, тогда как в метастазе уже не выявлялось образцов с отсутствием CD163 ($\Delta 19,1\%$, $p=0,079$). В первичных меланоме CD163 были расположены интратуморально в 3,0% образцов, что было на 75,6% достоверно статистически меньше ($p<0,001$), чем в метастазе (78,6%). В первичных меланоме CD163 были расположены перитуморально в 63,8% образцов, а в метастазе - в 7,1% образцов, что было статистически достоверно выше на 56,7% ($p<0,001$). В первичных меланоме CD163 были расположены смешано в 14,9% образцов, а в метастазе - в 14,3% образцов, что было выше на 0,6% ($p=0,956$).

В общем, при сравнении всех первичных меланом с метастатическими образцами без учета деления на группы, выявлено достоверное повышение количества образцов с высокой плотностью CD163 от первичной меланомы к метастазу на 44,9% (с 33,4% до 78,3%, $p<0,001$) и достоверное снижение количества образцов с низкой плотностью CD163 от первичной опухоли к метастазу на 44,9% (с 66,6% до 21,7%, $p<0,001$). Также достоверным было снижение количества образцов с отсутствием CD163 от первичной опухоли к метастазу на 21,6% (с 21,6% до 0,0%, $p=0,014$). Выявлено достоверное повышение

количества образцов с интратуморальным расположением CD163 на 62,5% от первичных меланом в метастазах (с 2,7% до 65,2%, $p < 0,001$) с одновременным достоверным снижением количества образцов с перитуморальным распределением CD163 на 58,8% от первичных меланом к метастазам (с 63,1% до 4,3%, $p < 0,001$). Количество образцов со смешанным расположением CD163 также достоверно увеличивалось от первичной опухоли к метастазу на 17,3% (с 12,6% до 30,4%, $p = 0,031$).

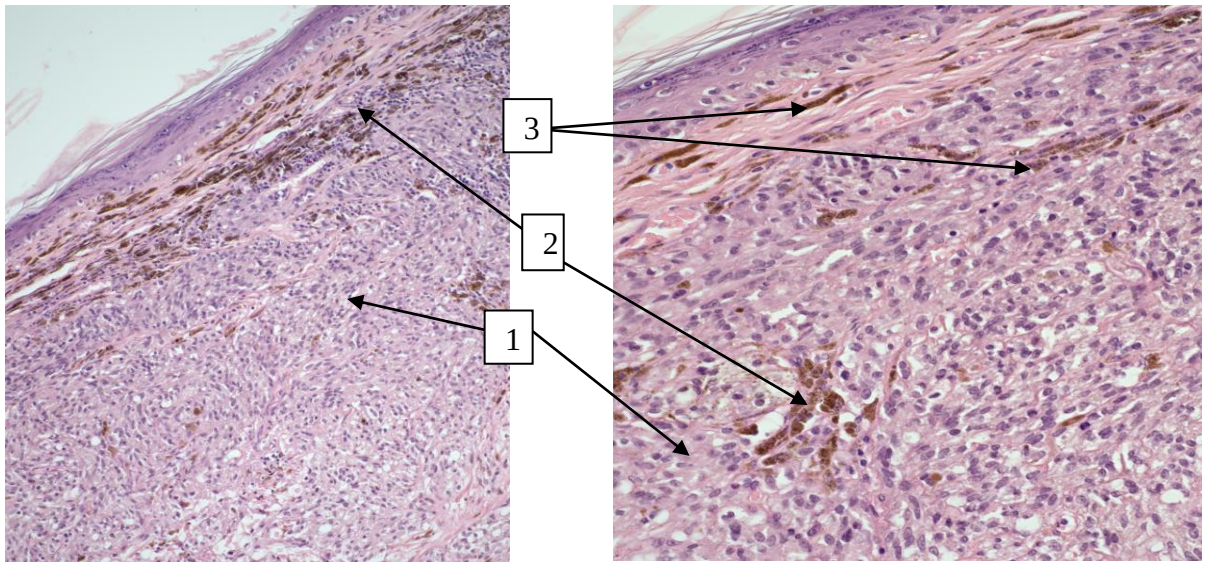
Для иллюстрации приводим *Клиническое наблюдение 5.1.*

Пациентка И., 60 лет. Диагноз: МБЛ кожи спины ТхN0M0, II кл. гр. Пациентке выполнено широкое иссечение опухоли с закрытием дефекта с помощью реконструктивно-пластического компонента. По ПГИ – поверхностно-распространяющаяся пигментная меланома из эпителиоидных, веретенообразных клеток без изъязвления. Высота опухоли 2,2 мм, уровень инвазии по Кларку 3. Митотическая активность 0-1 на мм². Лимфоидная инфильтрация слабо выражена. Послеоперационный диагноз: МБЛ кожи спины pT3aN0M0, IIa st, II клиническая группа.

На рисунке 5.53^{А,Б} показана первичная опухоль, окрашенная гематоксилин-эозином с увеличением x200 и x400.

При ИГХ- исследовании маркером CD68 ТАМ находятся перитуморально менее 2% (Рисунок 5.54), ТАМ CD163 окрашивались единичные клетки, располагавшиеся перитуморально (Рисунок 5.55).

Несмотря на пластическое замещение дефекта тканей, через 36 месяцев у пациентки выявлена рецидивная опухоль в зоне послеоперационного рубца, причем в области наибольшего натяжения швов (зона наибольшей ишемии и рубцевания - Рисунок 5.56 А, Б). Образец метастатической опухоли сначала окрашен гематоксилин-эозином, на котором видна рубцовая ткань (1) и опухолевая ткань (2) метастаза меланомы (Рисунок 5.57).



А

Б

Рисунок 5.53 - Пациентка И. Первичная МК, окраска гематоксилин-эозином (1- опухолевая ткань меланомы; 2- меланофаги; 3- меланин в клетках меланомы). А – увеличение x200, Б – увеличение x400

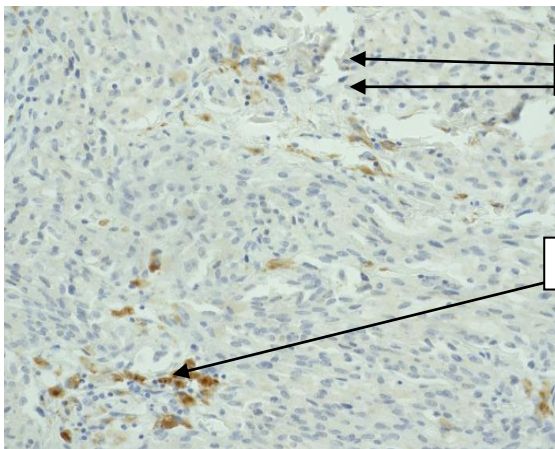


Рисунок 5.54 - Пациентка А. Первичная МК, увеличение x400, CD68 находятся перитуморально менее 2%

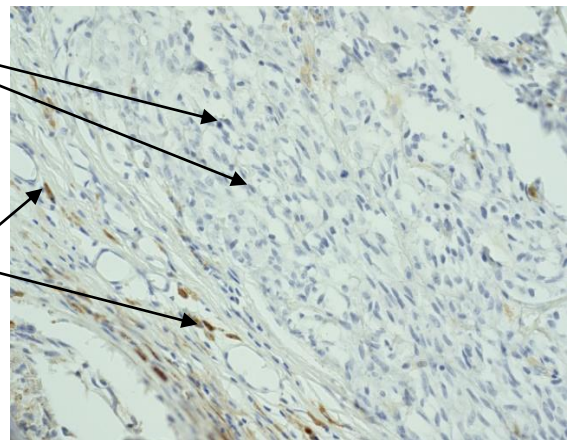


Рисунок 5.55 - Пациентка А. Первичная МК, увеличение x400, единичные клетки CD163, расположены перитуморально (1- опухолевые клетки; 2- группы макрофагов CD163 вокруг скоплений опухолевых клеток)

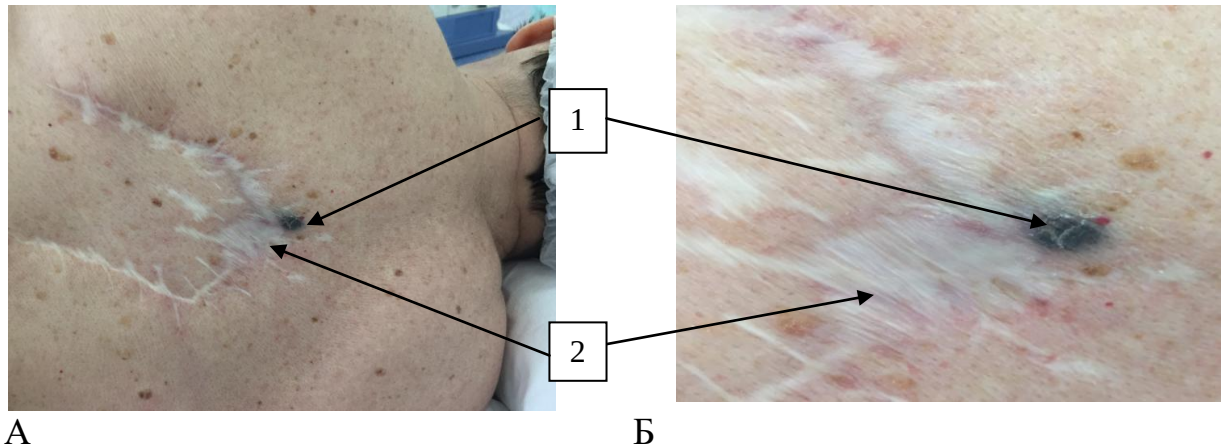


Рисунок 5.56 - Пациентка А. Местный рецидив МК (1) в зоне наибольшего натяжения и рубцевания (2). А- Общий вид послеоперационного рубца с метастазом меланомы, Б- Участок послеоперационного рубца с наибольшим натяжением и метастазом меланомы

При увеличении $\times 400$ на рисунке 5.58 видны крупные скопления меланофагов (1) вокруг опухоли (2) на фоне рубца (3). При ИГХ- исследовании маркером CD68 (Рисунок 5.59) заметно, что гистиоциты отсутствуют в горячих точках, окрашены только меланофаги $\times 200$. По количеству окрашенных гистиоцитов CD68 картина не отличается от количества пигментированных клеток, окрашенных гематоксилин-эозином, поэтому расценена как отсутствие макрофагов CD68 в горячих точках.

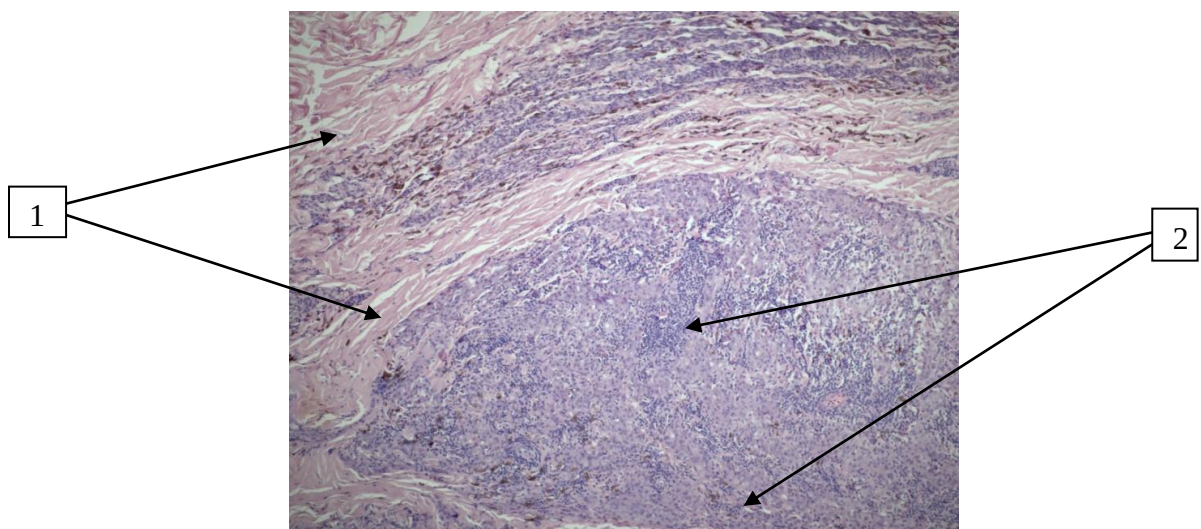


Рисунок 5.57 - Пациентка А. Метастаз меланомы в послеоперационный рубец. Окраска гематоксилин- эозином, увеличение $\times 100$ (1- рубцовая ткань; 2- опухолевая ткань меланомы)

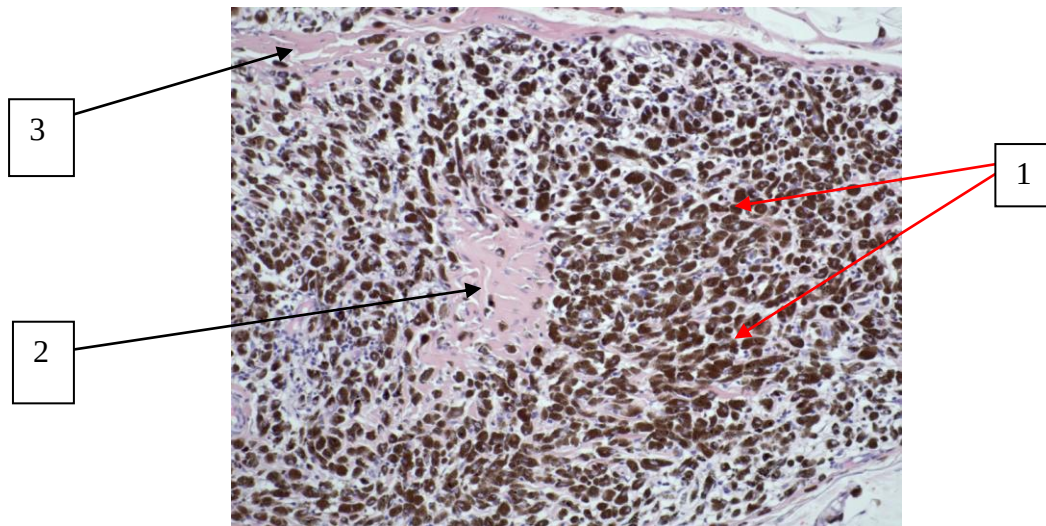


Рисунок 5.58 - Пациентка А. Метастаз МК в послеоперационный рубец. Окраска гематоксилин- эозином, увеличение x400 (1- скопления меланофагов; 2- опухолевая ткань; 3- рубцовая ткань)

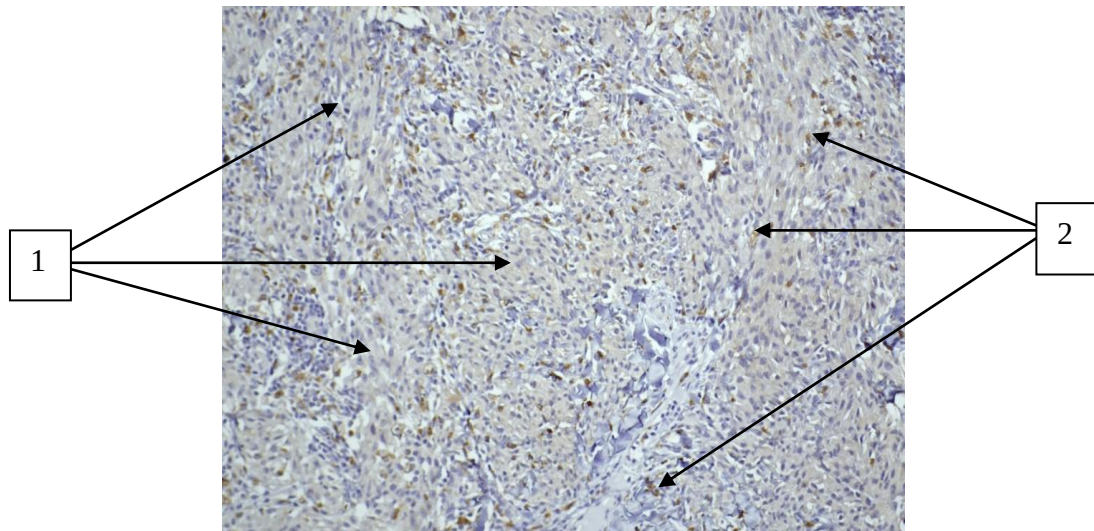


Рисунок 5.59 - Пациентка А. Метастаз МК в послеоперационный рубец, увеличение x200. (1- скопления клеток меланомы; 2- пигментированные клетки). Окраска маркером CD68

При ИГХ маркером CD163 ТАМ расположены перитуморально, до 30%, окружают группы опухолевых клеток (1), опухоль минимально пигментирована, скопления меланофагов по периферии опухоли (2), без некроза с увеличением x100 и x400 (Рисунок 5.60 А,Б).

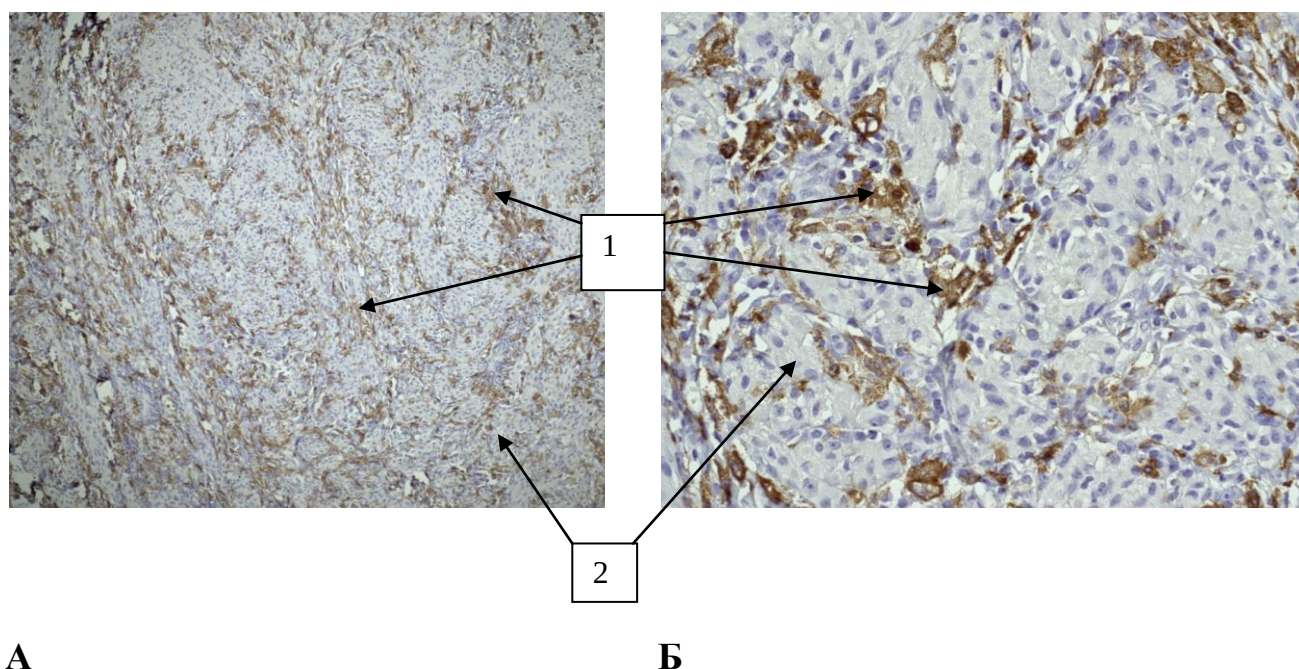


Рисунок 5.60 - Пациентка А. Метастаз МК в послеоперационный рубец. Окрашены группы макрофагов CD163 (1) вокруг скоплений опухолевых клеток (2). А. Увеличение x100, Б. Увеличение x400

Таким образом, при исследовании всей когорты пациентов с первичной МК 0-IIa st., прослеживается тенденция к увеличению плотности провоспалительных макрофагов CD68 от первичного очага МК к метастатическому от 0% до 8,7% ($\Delta 8,7\%$, $p=0,002$) и миграцией в опухоль от 0,9% до 30,4% ($\Delta 29,5\%$, $p<0,001$). Наблюдалось увеличение плотности макрофагов CD163 в горячих очагах опухолевой ниши от первичной опухоли к метастатической более чем в 2 раза с 33,4% до 78,3% ($\Delta 44,9\%$, $p<0,001$), а также смещение миграции из перитуморальной зоны опухоли с 63,1% до 4,3% ($\Delta 58,8\%$, $p<0,001$) в интратуморальную с 2,7% до 65,2% ($\Delta 62,5\%$, $p<0,001$) и смешанную с 12,6% до 30,4% ($\Delta 17,8\%$, $p=0,031$) зоны метастатических очагов.

В образцах основной группы пациентов с широким иссечением и РПК от первичной к метастатической опухоли плотность провоспалительных макрофагов CD68 не менялась и находилась во всех образцах на низком уровне, тогда как распределение сместилось в перитуморальную зону с 60,9% до 100,0% ($\Delta 39,1\%$, $p=0,022$). В контрольной группе у пациентов со стандартным иссечением опухоли без РПК увеличилось число случаев высокой плотности CD68 с 0% до 14,3%

($\Delta 14,3\%$, $p=0,009$), а распределение макрофагов сместилось из перитуморальной зоны с достоверным снижением с $66,0\%$ в первичных меланомах до $35,7\%$ в метастазе ($\Delta 30,3\%$ $p=0,045$) в интратуморальную зону достоверно от 0% в первичных меланомах до $50,0\%$ в метастазах ($\Delta 50,0\%$, $p<0,001$) и смешанную зону от $2,1\%$ в первичных меланомах до $7,1\%$ в метастазах ($\Delta 5,0\%$, $p=0,359$), но разница статистически была не достоверна. Эти данные косвенно указывают на длительные воспалительные состояния, обусловленные натяжением краев раны и более длительным заживлением у пациентов контрольной группы по сравнению с основной группой.

Плотность проопухолевых макрофагов (CD163) в образцах пациентов основной группы при сравнении первичных и метастатических опухолей, увеличивалась в горячих очагах (количество случаев низкой плотности уменьшилось с $67,2\%$ до $22,2\%$ случаев ($\Delta 45,0\%$, $p=0,010$), а высокой плотности увеличилось с $32,8\%$ до $77,8\%$ случаев ($\Delta 45,0\%$, $p=0,010$), причем распределение CD163 от первичной меланомы к метастазу смещалось из перитуморальной зоны от $62,5\%$ до $0,0\%$ ($\Delta 62,5\%$, $p<0,001$) в интратуморальную зону с $3,1\%$ до $44,4\%$ ($\Delta 41,3\%$, $p<0,001$) и смешанную зону с $10,9\%$ до $55,6\%$ ($\Delta 44,7\%$, $p=0,001$). В образцах пациентов контрольной группы плотность макрофагов CD163 в динамике от первичной до метастатической опухоли также увеличилась в горячих очагах (количество случаев низкой плотности уменьшилось с $66,0\%$ до $21,4\%$ ($\Delta 44,6\%$, $p=0,003$) случаев, а высокой плотности увеличилось с $34,0\%$ до $78,6\%$ случаев ($\Delta 44,6\%$, $p=0,003$). Причем распределение CD163 из перитуморальной зоны с $63,8\%$ в первичных опухолях до $7,1\%$ в метастазе ($\Delta 56,7\%$, $p<0,001$) сместилось в интратуморальную зону с $3,0\%$ в первичной опухоли до $78,6\%$ в метастазе ($\Delta 75,6\%$, $p<0,001$), при стабильной картине в смешанной зоне с $14,9\%$ до $14,3\%$ ($\Delta 0,6\%$, $p=0,956$) в метастазе.

Отмечается достоверное различие в распределении макрофагов CD163 в метастазах основной и контрольной групп. В основной группе статистически доминирующим было смешанное распределение TAM- клеток на $41,3\%$ ($55,6\%$ и $14,3\%$, $p=0,040$), чем в контрольной группе. В контрольной группе

интратуморальное распределение CD163 было преобладающим - выше на 34,2%, чем в основной группе (78,6% и 44,4%, $p=0,100$), но статистически это не подтверждено.

Таким образом, уменьшение плотности CD68 в горячих очагах, меньшее интратуморальное распространение, а также менее частая миграция CD163 в интратуморальный компонент опухоли, более частое смешанное содержание, чем у пациентов из контрольной группы - является фактором наиболее благоприятного прогноза у пациентов основной группы пациентов, что улучшает 5-летнюю ВБП у пациентов с первичными МК 0-IIa st. на 22,6% ($p=0,003$) и 5-летнюю СОВ на 13,1% ($p=0,029$).

5.6. Степень агрессивности опухоли в прогнозировании скорректированной общей выживаемости пациентов с меланомой кожи

Расчет степени агрессивности меланомы кожи.

В исследование включено 337 пациентов с первичной меланомой кожи (МК) 0-IIIc st. Проведена категоризация пациентов, основанная на оценке степени влияния факторов с учетом данных по каждому пациенту и специальной меланомаспецифичной общей выживаемости. Для каждого фактора определена балльная оценка его значений. В результате были выделены три категории пациентов, различающиеся по степени агрессивности опухолевого процесса.

Распределение выживаемости в исследуемой совокупности не подчинялось нормальному закону, поэтому в качестве меры средней тенденции для сравнения выживаемости в группах с разной степенью агрессивности опухоли использовались медиана и межквартильный диапазон. Минимальное возможное число баллов для формулы – 20, максимально возможное число баллов – 48. Пациенты, набравшие $S < 1.5$ ед. были отнесены к категории I-ой степени агрессивности опухолевого процесса, $S = 1.5-2,0$ ед. – ко II-ой степени

агрессивности опухолевого процесса, $S > 2$ ед. – к III-ей степени агрессивности опухолевого процесса (Таблица 5.17).

Таблица 5.17 - Средняя выживаемость пациентов с первичной МК в зависимости степени агрессивности опухоли в баллах

Степень агрессивности опухоли (S)	Me (Q ₁ -Q ₃) мес.	p-level*
I <1.5 ед. (n=92)	65,5 (62,3-69)	<0.001
II 1.5-2 ед. (n=225)	62 (30,5-70)	
III >2 ед. (n=20)	18,5 (14-25)	
Примечание: * - использован Н-тест Краскала-Уоллиса (Kruskal — Wallis test) Распределение выживаемости в исследуемой выборочной совокупности не подчиняется нормальному закону (p<0.001, тест Колмогорова-Смирнова)		

Расчёт степени агрессивности опухоли производился по формуле 5.1:

$$S = \frac{(P_1 + P_2 + \dots + P_n)}{n}$$

где: S – степень агрессивности (в ед.)
P – фактор, влияющий на прогноз (в баллах)
n – число анализируемых факторов

Метод предполагает определение признаков неблагоприятного исхода и установление степени влияния каждого признака в баллах: минимальное влияние - 1 балл, двукратное – 2 балла, трёхкратное – 3 балла и т.д. Присвоение баллов производилось логически исходя из полученных ранее выводов о характере влияния различных состояний признака на выживаемость. Так, например, в работе было доказано, что использование пластики повышает выживаемость пациентов. Данный вывод позволяет соотнести отсутствие пластики с неблагоприятным исходом и присвоить данному признаку 2 балла, а факту наличия пластики логично присваивается 1 балл. Используемый метод и формула основаны на изобретении Лазарева А.Ф. [23] и адаптирован к случаям исследования агрессивности опухолевого процесса меланомы кожи. На способ был получен Патент № 2754100 [25].

Были взяты следующие признаки: пол (где мужской пол оценивался в 2 балла, женский - в 1 балл), возраст (40-59 лет – 1 балл, до 40 лет и после 60 лет – 2 балла), рост (160-169 см – 1 балл, до 160 и более 170 см -2 балла), вес (до 60 кг – 3 балла, 60-89 кг – 2 балла, 90 кг и выше – 1 балл), индекс массы тела (ИМТ): ИМТ<N – 3 балла, ИМТ=N (18.5-24.5) – 2 балла, ИМТ>N – 1 балл. Сопутствующие заболевания (наличие – 2 балла, отсутствие - 1 балл), характер труда (умственный или физический – 2 балла, смешанный – 1 балл), профессиональные вредности (наличие – 2 балла, отсутствие - 1 балл), продолжительность сна (7-8 часов - 1 балл, до 7 или более 8 часов – 2 балла), стадия заболевания (0-IIa – 1 балл, IIb-IIc - 2 балла, IIIa-IV – 3 балла), применение пластических методов закрытия дефекта (использование – 1 балл, отсутствие использования – 2 балла), форма разреза (эллипсовидный –1 балл, иной способ – 2 балла), наличие лимфоидной инфильтрации в опухоли (нет – 3 балла, слабовыраженная – 2 балла, выраженная – 1 балл), форма МК (поверхностно-распространенная – 1 балл, МК типа злокачественного лентиги - 2 балла, узловая – 3 балла), толщина опухоли по Бреслоу (до 2,0 мм – 1 балл, 2,0- 4,0 мм – 2 балла, более 4,0 мм – 3 балла), наличие изъятия первичной опухоли (наличие – 3 балла, отсутствие -1 балл), ki-67 – онкоген (уровень до 10%- 1 балл, 10-20% - 2 балла, более 20% - 3 балла), *BRAF* – мутация (отсутствие - 1 балл, наличие – 2 балла), прогрессирование заболевания (присутствует – 2 балла, отсутствует – 1 балл), уровень PD-L1 (<5 – 1 балл, >5 – 2 балла), место прогрессирования (нет – 1 балл, регионарные и транзиторные метастазы – 2 балла, отдаленные метастазы – 3 балла); Таблица 5.18.

Таблица 5.18 - Определение степени агрессивности опухолевого с балльной оценкой процесса у пациентов с первичной МК

N	Фактор	Значения	Баллы	N	Фактор	Значения	Баллы
1	Пол	Мужской	2	11	Применение РПК закрытия дефекта	Использовалась	1
		Женский	1			Не использовалась	2
2	Возраст	До 40 лет	2	12	Форма разреза	Эллипсовидная	1
		40-59 лет	1			Иная	2
		60 лет и старше	2	13	Наличие лимфоидной инфильтрации в опухоли	отсутствует	3
3	Рост	До 160 см	2			слабовыраженная	2
		160-169 см	1			выражена	1
		170 см и выше	2	14	Форма МК	поверхностно-распространенная	1
4	Вес	До 60 кг	3			МК типа злокачественного лентиго	2
		60-89 кг	2			узловая	3
		90 кг и выше	1	15	Толщина опухоли (по Бреслоу)	До 2 мм	1
5	ИМТ	ИМТ<N	3			2-4 мм	2
		ИМТ=N(18.5-24.5)	2			Более 4 мм	3
		ИМТ>N	1			нет	1
6	Сопутствующие заболевания	Да	2	16	Наличие изъязвления первичной опухоли	есть	3
		Нет	1				
7	Характер труда	Умственный	2	17	ki-67 – онкоген	До 10%	1
		Смешанный	1			10-20%	2
		Физический	2			Более 20%	3

Продолжение Таблицы 5.18

8	Профессиональные вредности	Не	1	18	<i>BRAF</i> – мутация	нет	1
						есть	2
		Д	2	19	Уровень PD-L1	<5	1
						>5	2
9	Продолжительность сна	До 7 часов	2	20	Наличие прогрессирования заболевания	да	2
						нет	1
		7-8 часов	1	21	Место прогрессирования	нет	1
		Более 8 часов	2			регионарные и транзиторные	2
10	Стадия	0-IIa	1			отдаленные	3
		IIb-IIc	2				
		IIIa-IV	3				

Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от степени агрессивности опухоли.

Все пациенты совокупности (n=337) были распределены с учетом факторов агрессивности с балльной оценкой на группы с I, II и III степенью агрессивности (Таблица 5.19).

Всего с I-ой степенью агрессивности выявлено 92 пациента (27,3%, n=337). Из них на долю пациентов с 0-IIa st приходилось 98,9% случаев, пациентов с IIb-IIc st. зарегистрировано не было, а на долю пациентов с IIIb-IIIc st. приходился всего 1,1% случаев (Таблица 5.19, Рисунок 5.61).

Со II-ой степенью агрессивности выявлено 225 пациентов (66,8%, n=337), из них на долю пациентов с 0-IIa st. приходилось 16,4% случаев, на долю пациентов с IIb-IIc st. - 73,4% случаев, на долю пациентов с IIIB-IIIC st. - 10,2% случаев (Таблица 5.19, Рисунок 5.62).

Таблица 5.19 - Степень агрессивности опухоли в зависимости от стадии у пациентов с первичной МК

Стадия МК	Степень агрессивности					
	I степень < 1.5 ед.		II степень 1.5-2 ед.		III степень > 2 ед.	
	абс. число	% от п	абс. число	% от п	абс. число	% от п
0-IIa (n=128)	91	98,9	37	16,4	0	0,0
IIb-IIc (n=176)	0	0,0	165	73,4	11	55,0
IIIb-IIIc (n=33)	1	1,1	23	10,2	9	45,0
всего (n=337)	92	100,0	225	100,0	20	100,0
Vs (p) степень агрессивности 0-IIa / IIb-IIc st.	Δ 98,9 (<0,001)		Δ 57,0 (<0,001)		Δ 55,0 (<0,001)	
Vs (p) степень агрессивности 0-IIa / IIIb-IIIc st.	Δ 97,8 (<0,001)		Δ 6,2 (0,376)		Δ 45,0 (<0,001)	
Vs (p) степень агрессивности IIb-IIc / IIIb-IIIc st.	-		Δ 63,2 (<0,001)		Δ 10,0 (0,291)	
Примечание: тест Хи-квадрат показывает наличие достоверных различий в частотных соотношениях таблицы (χ=224.8; p<0,001). Н-тест Краскала-Уоллиса также показывает достоверное влияние стадии заболевания на степень агрессивности опухоли (p<0<001)						

С III-ей степенью агрессивности выявлено 20 пациентов (5,9%, n=337), пациентов с 0-IIa st. зарегистрировано не было (0,0%), на долю пациентов с IIb-IIc st. приходилось 55,0% случаев, на долю пациентов с IIIb-IIIc st. - 45,0% случаев (Таблица 5.19, Рисунок 5.63).

Доля пациентов с **I-ой** степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 98,9% (98,9% и 0,0%, $p<0,001$) у пациентов с 0-IIa st. по сравнению с пациентами с IIb-IIc st. и на 97,1% (98,9% и 1,1%, $p<0,001$) выше, чем пациентов с IIIb-IIIc st. Разница между пациентами с 0-IIa/ IIb-IIc st. была не достоверна ($p>0,05$); Таблица 5.19, Рисунок 5.61.

І степень агрессивности

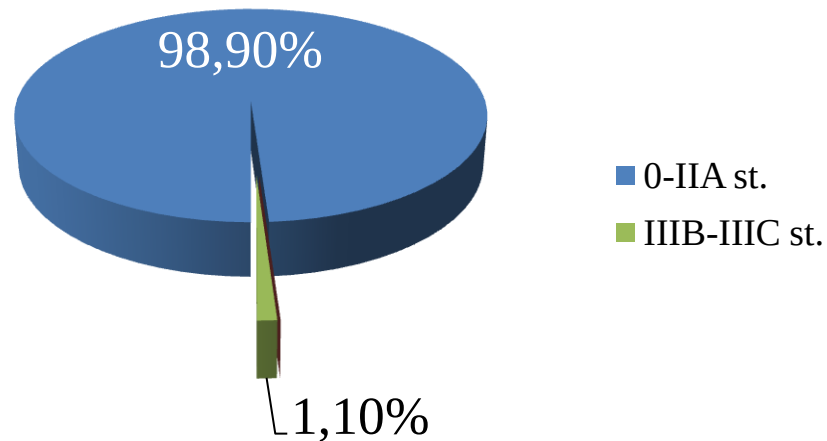


Рисунок 5.61 - Доля пациентов первичной МК и разными стадиями с I-ой степенью агрессивности опухоли

Доля пациентов со **II-ой** степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 57,0% (73,4% и 16,4%, $p < 0,001$) у пациентов с IIb-IIIc st. по сравнению с пациентами с 0-IIa st. и на 63,2% (73,4% и 10,2%, $p < 0,001$) выше, чем у пациентов с IIb-IIIc st. Разница между пациентами 0-IIa / IIb-IIIc st. была не достоверна ($p > 0,05$); Таблица 5.19, Рисунок 5.62.

II степень агрессивности

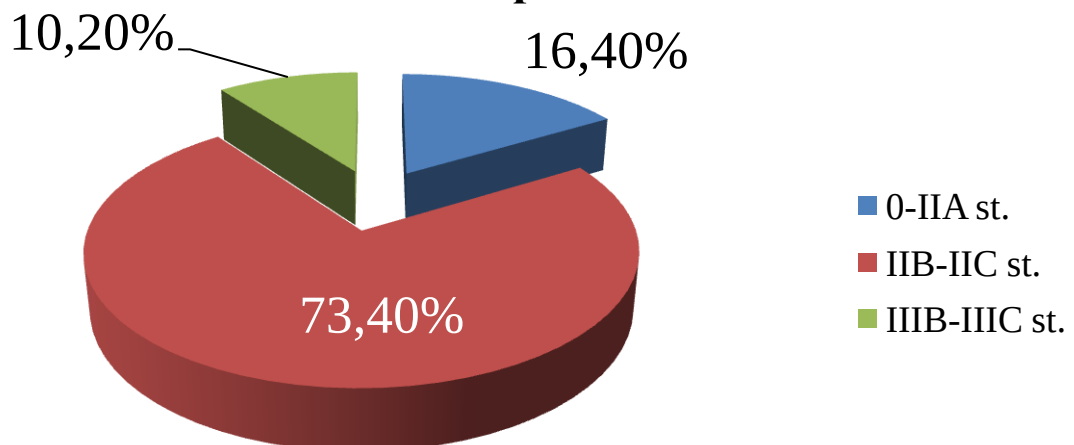


Рисунок 5.62 - Доля пациентов первичной МК и разными стадиями со II-ой степенью агрессивности опухоли

III степень агрессивности

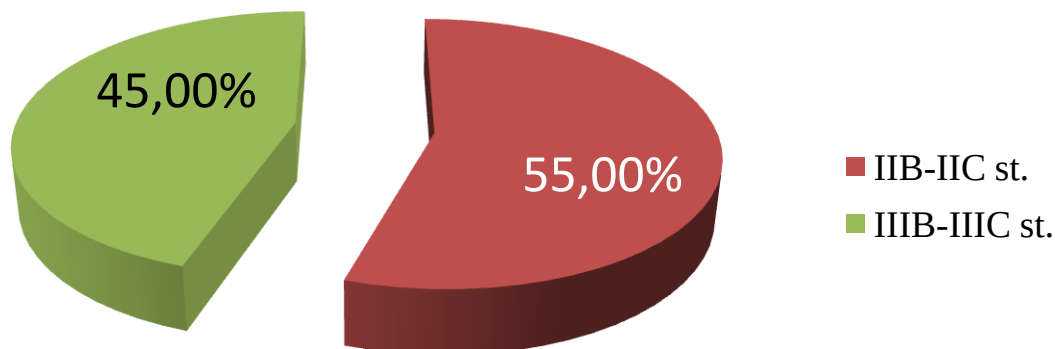


Рисунок 5.63 - Доля пациентов первичной МК и разными стадиями с III-ей степенью агрессивности опухоли

Доля пациентов с **III-ей** степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 55,0% (55,0% и 0,0%; $p < 0,001$) у пациентов с IIb-IIc st. по сравнению с пациентами с 0-IIa стадиями, а доля пациентов с IIb-IIIc st. на 45,0% (45,0% и 0,0%; $p < 0,001$) выше по сравнению с пациентами с 0-IIa st. Разница между пациентами с IIb-IIc/IIb-IIIc st. была не достоверна ($p > 0,05$); Таблица 5.19, Рисунок 5.63) [48].

Все пациенты с **I-ой** степенью агрессивности переживали порог в 12 месяцев, до конца 5-тилетнего периода доживало 98,9% пациентов.

Пациенты со **II-ой** степенью агрессивности процесса в 95,6% доживали до 12 месячного периода наблюдения, тогда как к концу 3-х летнего периода их количество снижалось до 75,6%, а к концу 5 – летнего периода в живых оставалось 63,6% пациентов.

С **III-ей** степенью агрессивности процесса до конца 1-го года наблюдения 80,0% пациентов оставались живы, к концу 3-х летнего периода – 25,0%, а к концу 5-летнего рубежа – только 20,0%. В период наблюдения до 12 месяцев после операции у пациентов с I-ой степенью агрессивности СОВ была выше на 4,4% (100,0% и 95,6%; $p = 0,041$), чем у пациентов со II-ой степенью агрессивности опухолевого процесса и выше на 20,0% (100,0% и 80,0%; $p < 0,001$),

Таблица 5.20 - СОВ пациентов с первичной МК в зависимости от степени агрессивности опухоли

[illegible]

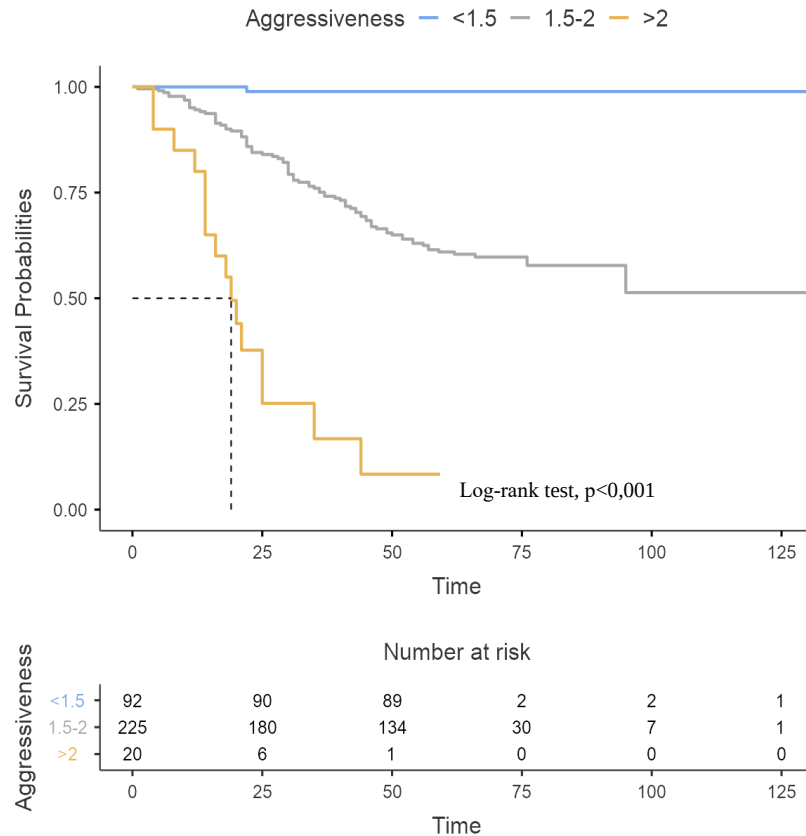


Рисунок 5.64 - Скорректированная общая выживаемость пациентов с первичной МК в основной группе и группе сравнения в зависимости от степени агрессивности опухолевого процесса

В период наблюдения до 60 месяцев после операции у пациентов с I-ой степенью агрессивности СОВ была выше на 35,3% (98,9% и 63,6%; $p < 0,001$), чем у пациентов со II-ой степенью агрессивности опухолевого процесса и на 78,9% выше, чем у пациентов с III-ей степенью агрессивности течения опухолевого процесса (98,9% и 20,0%; $p < 0,001$). У пациентов со II-ой степенью агрессивности опухолевого процесса СОВ была выше на 43,6% (63,6% и 20,0%; $p < 0,001$), чем у пациентов с III-ей степенью агрессивности опухолевого процесса (Таблица 5.20).

Для наглядности приводим клинические наблюдения № 5.2- 5.4.

Клиническое наблюдение № 5.2. Пациент К., 62 года, мужчина. Клинический диагноз: «Меланома кожи правой ушной раковины, pT4cN3M0, IIIc st., после оперативного лечения, II кл. гр.».

Таблица 5.21 - Определение степени агрессивности первичной МК у пациента У. с балльной оценкой

Фактор	Характеристики	Баллы
1. Пол	Мужской	2
2. Возраст	62	2
3. Рост	175	2
4. Вес	97	1
5. ИМТ	31,67	1
6. Стадия	IIIc	3
7. Сопутствующие заболевания	Да	2
8. Широкое иссечение с РПК	Нет	2
9. Форма разреза	иная	2
10. Наличие прогрессирования заболевания	да	2
11. Место прогрессирования	Отдаленные	3
12. Характер труда	Умственный	2
13. Профессиональные вредности	нет	1
14. Продолжительность сна	Более 8 часов	3
15. Уровень ЛИ опухоли	Выраженная	1
16. Наличие изъязвления первичной опухоли	Да	3
17. Форма опухолевого узла	Узловая	3
18. Толщина опухоли (Бреслоу)	6	3
19. <i>BRAF</i> – онкоген	Есть	2
20. <i>Ki-67</i> – онкоген	21	3
21. Уровень PD-L1	>5	2
Всего баллов		45

Расчет степени агрессивности течения опухолевого процесса представлен в таблице 5.21. Расчет степени агрессивности меланомы кожи по формуле 5.1:

$$S = \frac{45}{21} = 2,1 \text{ (III-я степень агрессивности).}$$

У пациента время от операции до момента смерти составило 4 месяца.

Клиническое наблюдение № 5.3. Пациентка Л., 67 лет, женщина. Диагноз: «Меланома кожи спины, pT3bN0M0, IIb st., после оперативного лечения, II кл.гр.».

Расчет степени агрессивности течения опухолевого процесса представлен в таблице 5.22. Расчет степени агрессивности меланомы кожи по формуле 5.1:

$$S = \frac{35}{20} = 1,8. \text{ (II-я степень агрессивности).}$$

Время от операции до момента смерти составило 18 месяцев.

Таблица 5.22 - Определение степени агрессивности первичной МК у пациентки Ф. с балльной оценкой

Фактор	Характеристики	Баллы
1. Пол	Женский	1
2. Возраст	67	2
3. Рост	164	1
4. Вес	100	1
5. ИМТ	37,18	1
6. Стадия	IIb	2
7. Сопутствующие заболевания	ГБ 3 стадии, 3 степени. Риск 4. ОНМК (1990). Пневмосклероз	2
8. Широкое иссечение с РПК	да	1
9. Форма разреза	эллипсоидная	1
10. Наличие прогрессирования заболевания	да	2
11. Место прогрессирования	отдаленные	3
12. Характер труда	смешанный	1
13. Профессиональные вредности	нет	1
14. Продолжительность сна	6-8 часов	1
15. Уровень ЛИ в опухоли	выраженная	3
16. Наличие изъязвления первичной опухоли	да	3
17. Форма опухолевого узла	узловая	3
18. Толщина опухоли (Бреслоу)	4 мм	2
19. <i>BRAF</i> – онкоген	положительный	2
20. Ki-67 – онкоген	Нет данных	-
21. Уровень PD-L1	>5	2
Всего баллов		35

Клиническое наблюдение № 5.4. Пациент М., 30 лет, мужчина. Диагноз: «Меланома кожи спины, pT2aN0M0, Ib st., после оперативного лечения, II кл. гр.».

Расчет степени агрессивности течения опухолевого процесса представлен в таблице 5.23. Расчет степени агрессивности меланомы кожи по формуле 5.1:

$$S = \frac{26}{20} = 1,3$$
 (I-я степень агрессивности).

Пациент обследован наблюдался в течение 63 месяцев наблюдения без признаков заболевания.

Таблица 5.23 - Определение степени агрессивности первичной МК у пациента Х. с балльной оценкой

Фактор	Характеристики	Баллы
1. Пол	Мужской	2
2. Возраст	30	2
3. Рост	194	2
4. Вес	108	1
5. ИМТ	28,7	1
6. Стадия	Ib	1
7. Сопутствующие заболевания	нет	1
8. Широкое иссечение с РПК	нет	2
9. Форма разреза	эллипсоидная	1
10. Наличие прогрессирования заболевания	нет	1
11. Место прогрессирования	нет	1
12. Характер труда	смешанный	1
13. Профессиональные вредности	нет	1
14. Продолжительность сна	6-8 часов	1
15. Уровень ЛИ в опухоли	слабовыраженная	2
16. Наличие изъязвления первичной опухоли	нет	1
17. Форма опухолевого узла	поверхностно-распространенная	1
18. Толщина опухоли (Бреслоу)	1,1 мм	2
19. <i>BRAF</i> – онкоген	отрицательный	1
20. Ki-67 – онкоген	Нет данных	-
21. Уровень PD-L1	<5	1
Всего баллов		26

Все клинические наблюдения демонстрируют точное определение степени агрессивности течения заболевания путём дополнительного учёта факторов, влияющих на прогноз течения заболевания МК, отражающих особенности социальных, физиологических параметров, защитно-приспособительных реакций организма, и молекулярно-генетические особенности опухоли, а также факт применения типа иссечения первичной опухоли и пластических приемов замещения дефекта.

Подавляющее количество пациентов, у которых установлена I-ая степень агрессивности были с 0-IIa st. МК - 98,9%, пациентов с IIb-IIIc st. не было зарегистрировано, а с IIb-IIIc st. было всего 1,1%, что достоверно на 97,8% ($p<0,001$) меньше, чем пациентов с 0-IIa st. Больше всего пациентов, у которых установлена II-ая степень агрессивности были с IIb-IIIc st., что достоверно на 57,0% ($p<0,001$) больше, чем пациентов с 0-IIa st. и на 63,2% ($p<0,001$) больше, чем пациентов с IIb-IIIc st.; разница между пациентами 0-IIa/ IIb-IIIc st., хотя и была в пользу 0-IIa st., но статистически была не достоверной ($p=0,376$). В группе с III-ей степенью агрессивности пациентов с IIb-IIIc st. было 55,0%, а с IIb-IIIc st. – 45,0%, что соответствовало статистическому преимуществу на то же количество % у пациентов со 0-IIa st. ($p<0,001$), которых зарегистрировано не было в группе с III-ей степенью агрессивности опухолевого процесса. Разница в количестве пациентов с IIb-IIIc/ IIb-IIIc st. была на 10,0% в пользу последней, но она была статистически неразличимой ($p=0,291$) [48].

Количество пациентов с I степенью агрессивности процесса достоверно больше переживало 12 месячный рубеж по сравнению с количеством пациентов со II-ой степенью агрессивности на 4,4% ($p=0,041$), с III-ей степенью – на 20,0% ($p<0,001$). Пациенты со II-ой степенью агрессивности имели преимущество в СОВ перед пациентами с III-ей степенью агрессивности на 15,8% ($p=0,004$). Количество пациентов с I-ой степенью агрессивности опухолевого процесса достоверно больше переживало 3-х летний рубеж, чем пациенты со II-ой степенью агрессивности – на 23,3% ($p<0,001$), а с III-ей степенью агрессивности – на 73,9% ($p<0,001$). Пациенты со II-ой степенью агрессивности опухолевого

процесса имели преимущество в СОВ перед пациентами с III-ей степенью агрессивности на 50,6% ($p<0,001$). Медиана выживаемости у пациентов с III-ей степенью агрессивности была достигнута на 19 (15-23) месяце, у пациентов с I-ой и II-ой степенью агрессивности медиана выживаемости не достигнута за период наблюдения. Количество пациентов с I-ой степенью агрессивности опухолевого процесса достоверно больше переживало 5-летний период по сравнению с пациентами со II-ой степенью агрессивности на 35,3% ($p<0,001$), а с III-ей степенью – на 78,9% ($p<0,001$). Пациенты со II-ой степенью агрессивности опухолевого процесса имели преимущество в СОВ перед пациентами с III-ей степенью на 43,6% ($p<0,001$) [48].

Несмотря на стадию благоприятного прогноза 37 (16,4%) пациентов с 0-IIa st. по совокупности факторов были отнесены во II-ю прогностическую группу (промежуточную), в которой доминировали пациенты со стадиями неблагоприятного прогноза (IIb-IIc st.), которые переживали 5-летний период только в 63,6% случаях, что может служить поводом к назначению адъювантного лечения.

Таким образом, исходя из анализа, пациенты с I-ой степенью агрессивности имеют 5-летнюю выживаемость 98,9%, и данный показатель достоверно выше по сравнению с другими степенями (со II-ой степенью на 35,3%, а с 3-й – на 78,9%, $p<0,001$).

У 16,4% пациентов с 0-IIa st. (благоприятного прогноза) была II-ая степень агрессивности опухолевого процесса (промежуточная), в которой доминировали пациенты со стадиями неблагоприятного прогноза (IIb-IIc st.). А у пациентов со II-ой степенью агрессивности опухолевого процесса 5-летняя СОВ была на 35,3% меньше, чем в группе пациентов с I-ой степенью агрессивности опухолевого процесса, что может служить поводом к назначению этой категории больных адъювантного лечения.

Резюме

Изучена выживаемость пациентов с первичной МК от типа опухоли и объема хирургического вмешательства. Выживаемость пациентов с МК в определенной степени зависела от типа опухоли. У пациентов с ПРФМК ВБП была выше, чем у пациентов с УЗФМК в период наблюдения с до 12, 36 и 60 месяцев как по всей когорте на 37,4% (97,4% и 60,0%, $p<0,001$), на 52,2% (93,4% и 41,2%, $p<0,001$) и на 54,9% (92,1% и 37,2%, $p<0,001$), так и по группам в отдельности. В основной группе на 32,6% (97,8 и 65,2% , $p<0,001$), на 50,1% (97,8% и 47,7%, $p<0,001$) и на 52,3% (97,8% и 45,5%, $p<0,001$). В контрольной группе – на 42,6 % (96,8% и 54,2%, $p<0,001$), на 53,2 (87,1% и 33,9%, $p<0,001$) и на 55,9 (83,9% и 28,0%, $p<0,001$).

У пациентов с ПРФМК СОВ была выше, чем у пациентов с УЗФМК в обеих группах. В основной группе в период наблюдения до 36 и 60 месяцев на 23,5% (100,0% и 76,5%, $p<0,001$) и на 35,6% (100,0% и 64,4%, $p<0,001$). В контрольной группе в период наблюдения до 36 и 60 месяцев на 22,3% (93,5% и 71,2%, $p=0,010$) и 33,3% (93,5% и 60,2%, $p<0,001$).

У пациентов из основной группы ВБП была выше, чем у пациентов из контрольной группы с ПРФМК в период до 60 месяцев на 13,9% (97,8% и 83,9%, $p=0,027$), а с УЗФМК в средне – и долгосрочной перспективе до 36 и 60 месяцев наблюдения на 13,8% (47,7% и 33,9%, $p=0,027$) и на 17,5% (45,5% и 28,0%, $p=0,004$).

Изучено взаимное влияние лимфоидной инфильтрации опухоли и объемов хирургического лечения первичной МК на выживаемость пациентов [41,56]. Выявлено, что у пациентов со *слабой ЛИ*, которым было выполнено широкое иссечение МК с пластикой также реже возникали локорегионарные метастазы в отдаленной перспективе до 60 месяцев на 7,2% (46,2% и 53,4%, $p=0,001$), чем у пациентов с аналогичными показателями ЛИ опухоли из контрольной группы. У пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли основной группы также реже возникали локорегионарные метастазы, чем у пациентов из контрольной группы до 36

месяцев наблюдения - на 20,6% (22,9% и 43,5%, $p=0,008$), а в период до 60 месяцев наблюдения - на 24,7% (25,3% и 50,0%, $p=0,002$) с тенденцией увеличения разрыва данных.

Пациенты из основной группы имели прямо-пропорциональную зависимость от уровня ЛИ опухоли в ВБП – чем больше была ЛИ опухоли, тем выше была ВБП. В основной группе у пациентов со *слабой ЛИ* ВБП была ниже, чем у пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли на 22,3% (50,0% и 72,3%, $p=0,004$) в период до 36 месяцев и на 21,2% (48,7% и 69,9%, $p=0,006$) в период наблюдения до 60 месяцев без влияния на СОВ. У пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли основной группы в период до 36 месяцев показатели ВБП были выше на 27,1% (72,3% и 45,2%, $p=0,001$), а в период наблюдения до 60 месяцев – на 31,2% (69,9% и 38,7%, $p<0,001$), чем у пациентов с *выраженной ЛИ* опухоли контрольной группы.

При распределении пациентов по стадиям, выявлено, что выживаемость зависела от стадии и уровня ЛИ: ВБП была выше у пациентов с 0-IIa st. и выраженной ЛИ в основной группе по сравнению с пациентами из контрольной группы на всем протяжении наблюдений: до 12 месяцев – на 15,7% ($p=0,037$), до 36 месяцев на 27,7% ($p=0,005$) и до 60 месяцев на 25,9% ($p=0,015$), а СОВ была выше до 36 месяцев на 15,7% ($p=0,037$), до 60 месяцев наблюдения на 24,0% ($p=0,011$).

У пациентов с IIb-IIc st. с выраженной ЛИ в основной группе также ВБП была выше по сравнению с пациентами из контрольной группы до 36 месяцев на 26,9% ($p=0,030$) и до 60 месяцев на 37,0% ($p=0,002$). В СОВ достоверной разницы между группами пациентов IIb-IIc st. не получено.

Исследовался уровень PD-L1 в опухоли на иммунных клетках и его влияние на выживаемость пациентов с первичной МК в зависимости от объема хирургического вмешательства [5]. При исследовании уровня PD-L1 в опухоли на иммунных клетках ВБП и СОВ за 5 лет у пациентов с первичной МК с 0-IIa st была статистически выше по сравнению с пациентами с IIb-IIc st независимо от уровня PD-L1 в опухоли: с PD-L1>5 на 21,0% ($p=0,034$) и 18,5% ($p=0,034$), а с PD-

L1<5 с PD-L1>5 на 54,6% ($p<0,001$) и 34,3% ($p=0,005$). На 5-летнюю ВБП у пациентов с первичной МК с 0-IIa st. в основной группе влиял уровень PD-L1: у пациентов с низким уровнем PD-L1 < 5 ВБП была выше на 26,3% ($p=0,013$), чем у пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 . У пациентов с первичной МК с 0-IIa st. и низким уровнем PD-L1<5, которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли из основной группы ВБП и ОВ были выше на 25,0% ($p=0,017$) и 16,7% ($p=0,045$), чем у пациентов с тем же уровнем PD-L1 из контрольной группы.

Таким образом, пациентам с локализованными формами МК и низким уровнем PD-L1 необходимо выполнять широкое иссечение опухоли, большее от стандартного с РПК.

Изучена 5-летняя выживаемость у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия мутации *BRAF* [4]. Пациенты с локализованными стадиями первичной МК имели большую 5-летнюю ВБП при выполнении им широкого иссечения первичной опухоли с РПК перед пациентами со стандартным иссечением первичной опухоли без РПК независимо от мутации в гене *BRAF* с 0-IIa st. на 20,9% ($p=0,005$) и в 5-летней СОВ на 13,0% ($p=0,031$); пациенты со стадиями IIb-IIc st. в 5-летней ВБП на 23,7% ($p=0,017$). У пациентов из основной группы с «*BRAF*» МК с 0-IIa st. ВБП была выше на 20,7% ($p=0,047$), чем у «*BRAF*» пациентов из контрольной группы. У пациентов основной группы с «*BRAF*» МК с 0-IIa st. СОВ была выше на 16,5% ($p=0,070$) на уровне тенденции к достоверности, чем у пациентов из контрольной группы, причем по временному подсчету Каплана-Майера достоверность была на уровне Log-rank test с $p=0,044$, что подтверждает наличие достоверных различий во времени. Таким образом, ВБП и СОВ пациентов первичной МК 0-IIa st. в группах сравнения с учетом влияния фактора наличия / отсутствия *BRAF*-мутации также значимо различались ($p<0,05$). Выполнение широкого иссечения с пластикой дефекта тканей увеличивало ВБП «*BRAF*»-пациентов (имеющих неблагоприятный прогноз выживаемости по сравнению с пациентами с диким типом), подтверждает необходимость выполнения широкого иссечения опухоли.

Проводились исследования микроокружения опухоли (ТАМ-клеток) в группах сравнения с разным объемом хирургического лечения первичной МК, а также эволюцию ТАМ-клеток в первичных и метастатических очагах [7]. При исследовании ТАМ – клеток в микроокружении первичных меланом и метастазов по всей когорте у пациентов с МК 0-IIa st., прослеживалась тенденция к увеличению плотности провоспалительных макрофагов CD68 от первичного очага МК к метастатическому от 0% до 8,7% ($\Delta 8,7\%$, $p=0,002$) и миграцией в опухоль от 0,9% до 30,4% ($\Delta 29,5\%$, $p<0,001$). Наблюдалось увеличение плотности макрофагов CD163 в горячих очагах от первичной опухоли к метастатической в 2,3 раза с 33,4% до 78,3% ($\Delta 44,9\%$, $p<0,001$), а также смещение миграции из перитуморальной зоны с 63,1% до 4,3% ($\Delta 58,8\%$, $p<0,001$) в интратуморальную с 2,7% до 65,2% ($\Delta 62,5\%$, $p<0,001$) и смешанную с 12,6% до 30,4% ($\Delta 17,8\%$, $p=0,031$) в метастатических очагах.

В образцах основной группы пациентов плотность провоспалительных макрофагов CD68 не менялась и находилась во всех образцах на низком уровне, тогда как распределение смещалось в перитуморальную зону с 60,9% до 100,0% ($\Delta 39,1\%$, $p=0,022$). В контрольной группе у пациентов CD68 высокой плотности возрос с 0% до 14,3% ($\Delta 14,3\%$, $p=0,009$), а распределение макрофагов сместилось из перитуморальной зоны с достоверным снижением с 66,0% в первичных меланомах до 35,7% в метастазах ($\Delta 30,3\%$ $p=0,045$) в интратуморальную зону достоверно от 0% в первичных меланомах до 50,0% в метастазах ($\Delta 50,0\%$, $p<0,001$) и смешанную зону от 2,1% в первичных меланомах до 7,1% в метастазах ($\Delta 5,0\%$, $p=0,359$), но разница статистически была не достоверна.

Плотность макрофагов (CD163), провоцирующих прогрессирование в образцах пациентов основной группы в сравнении первичных и метастатических опухолей, увеличивалась в горячих очагах (количество случаев низкой плотности уменьшилось с 67,2% до 22,2% случаев ($\Delta 45,0\%$, $p=0,010$), а высокой плотности увеличилось с 32,8% до 77,8% случаев ($\Delta 45,0\%$, $p=0,010$), причем распределение CD163 от первичной меланомы к метастазу смещалось из перитуморальной зоны от 62,5% до 0,0% ($\Delta 62,5\%$, $p<0,001$) в интратуморальную зону с 3,1% до 44,4%

($\Delta 41,3\%$, $p < 0,001$) и смешанную зону с $10,9\%$ до $55,6\%$ ($\Delta 44,7\%$, $p = 0,001$). В образцах пациентов контрольной группы плотность макрофагов CD163 в динамике от первичной до метастатической опухоли также увеличилась в горячих очагах (количество случаев низкой плотности уменьшилось с $66,0\%$ до $21,4\%$ ($\Delta 44,6\%$, $p = 0,003$) случаев, а высокой плотности увеличилось с $34,0\%$ до $78,6\%$ случаев ($\Delta 44,6\%$, $p = 0,003$). Причем распределение CD163 из перитуморальной зоны с $63,8\%$ в первичных опухолях до $7,1\%$ в метастазе ($\Delta 56,7\%$, $p < 0,001$) сместилось в интратуморальную зону с $3,0\%$ в первичной опухоли до $78,6\%$ в метастазе ($\Delta 75,6\%$, $p < 0,001$), при стабильной картине в смешанной зоне с $14,9\%$ до $14,3\%$ ($\Delta 0,6\%$, $p = 0,956$) в метастазе.

Отмечалось достоверное различие в распределении макрофагов CD163 в метастазах основной и контрольной групп. В основной группе статистически доминирующим было смешанное распределение TAM- клеток на $41,3\%$ ($55,6\%$ и $14,3\%$, $p = 0,040$) по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе интратуморальное распределение CD163 было превалирующим - выше на $34,2\%$, чем в основной группе ($78,6\%$ и $44,4\%$, $p = 0,100$), но статистически это не подтверждено.

Таким образом, снижение плотности CD68 в горячих очагах, меньшее интратуморальное распространение, а также менее частая миграция CD163 в интратуморальный компонент опухоли, более частое смешанное содержание, чем у пациентов из контрольной группы, являлось фактором более благоприятного прогноза.

Применение способа прогнозирования агрессивности опухоли позволяет предположить продолжительность жизни пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIIc st. и выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом (получен патент Российской Федерации на изобретение № 2754100) с целью индивидуализации дальнейшего лечения. Назначение адъювантного лечения может основываться не только на стадии заболевания, но и на учете неблагоприятных прогностических факторов, что предполагает персонализированный подход к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланома кожи (МК) является одной из самых агрессивных форм опухолей кожи, чья частота продолжает увеличиваться во всем мире [266]. Особенно это заметно за последние 50 лет [218]. В России МК занимает одно из ведущих мест в структуре общей онкологической заболеваемости и отмечается ее устойчивый рост [19]. Смертность пациентов от меланомы кожи остается критически высокой [237, 266], что наблюдается во многих странах [199, 291]. Если на ранней стадии 5-летняя выживаемость превышает 98,3%, а для метастатической меланомы не превышает 16% [185]. Такой высокий уровень смертности от меланомы кожи обусловлен высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии диссеминированных форм заболевания [168]. Несмотря на радикальность оперативного вмешательства у пациентов с похожими исходными параметрами с МК, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования остается непредсказуемой [153,222,287].

На основании вышеизложенного целью настоящего исследования был поиск биологических предикторов, описанных в листе пробоподготовки, определение которых позволяло бы повысить эффективность хирургического лечения пациентов с первичной МК с применением дифференцированного персонифицированного подхода к иссечению опухоли; особенностей послеоперационного ведения пациентов после подмышечной, паховой и пахово-бедренной лимфаденэктомии; выявления прогностических факторов течения опухолевого процесса.

Исследование носило характер моноцентрового, ретроспективно-проспективного, рандомизированного в параллельных группах.

Была разработана панель предикторов неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов. В панель, кроме стандартных, рекомендованных в клинических рекомендациях признаков, необходимых для установления стадии, в чек-лист были включены: лимфоидная инфильтрация опухоли (ЛИ), уровень PD-L1, наличие/отсутствие *BRAF*-мутации. Все данные операционного материала

были включены в чек-лист пробоподготовки для облегчения описания свойств опухоли. Таким образом, описание свойств удаленной первичной МК и ее метастазов было стандартизовано записано в виде чек-листа пробоподготовки как альтернатива свободному описанию врачом-патологоанатомом. Это позволило увеличить информативность описания первичной и метастатической МК. Отмечено увеличение частоты описания следующих признаков: в типе опухоли – на 2,4%, в уровне инвазии (по Кларку) – на 2,4%, толщине по Бреслоу – на 2,4%, наличия изъязвления – на 21,9%, описания линии резекции – на 18,8%, митозов в опухоли – на 28,9%, описания периневральной, сосудистой инвазии, наличия или отсутствия транзиторных/сателлитных метастазов – до максимальных цифр (100,0%).

Использование представленного описательного алгоритма позволило улучшить описание гистологического заключения первичной удаленной опухоли и ее метастазов. В среднем, у каждого второго пациента, у которого не использовался описательный алгоритм первичной опухоли потребовался пересмотр гистологического материала для формирования окончательного диагноза, тогда как после введения чек - листа пробоподготовки – в единичных случаях.

Теоретически, при более широком удалении окружающих опухоль тканей, большим от стандартного, ожидалось получить более высокий уровень выживаемости без прогрессирования (ВБП) и меланомоспецифической скорректированной общей выживаемости (СОВ) по сравнению с пациентами, у которых опухоль была удалена со стандартным отступом по клиническим рекомендациям. Необходимо было выявить пациентов с такими показателями прогностических маркеров, у которых увеличенный объем удаляемой ткани позволит улучшить их выживаемость.

Научно-исследовательская работа осуществлялась путем обследования и лечения 337 пациентов, подвергнутых анализу с разделением на группы: основную и контрольную. В основной группе было 182 пациента, в которой производились собственные исследования. В контрольной группе было 155

больных. Отбор в группы сравнения производился случайным способом. Группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний, стадиям процесса, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуре, толщине, изъязвлению, микроокружению, структуре оперативных вмешательств и адъювантному лечению.

Обследования пациентов осуществлялось современными методами, включающими КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, исследования лимфоидной инфильтрации, уровня PD-L1, опухолевых мутаций *BRAF* и Ki-67, исследования макрофагальных маркеров CD68 и CD163. Классификация по стадиям осуществлялась на основании действующей системы TNM на момент лечения пациентов.

Применены актуальные современные методы статистической обработки полученного материала: вычисление медианы (Me), квартильного диапазона ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$), минимального и максимального значений (Min – Max), теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера, z-теста, критерия Мак-Немара, непараметрического теста Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента, теста Колмогорова-Смирнова, метода Каплан-Мейера. Использованы пакеты MedCalc 12.5 и SPSS 24.0.

Выживаемость пациентов с МК напрямую зависела от сценария развития заболевания. При отсутствии НД у пациентов не регистрировались случаи смертельных исходов, а 5-летняя СОВ находилась на уровне 100,0%, тогда как при появлении случаев НД она достоверно ($p < 0,001$) резко снижалась до 41,0% (разница составила 59,0%). Поэтому логичным явился поиск биологических предикторов и способов, уменьшающих риск НД, а, соответственно, увеличивающих выживаемость пациентов.

В процессе исследований выявлено, что применение у больных первичной МК более широкого от стандартного иссечения с РПК по сравнению с пациентами, у которых опухоль удалялась со стандартным отступлением от края без РПК увеличивало выживаемость без прогрессирования (ВБП) в период наблюдения после операции в течение 12, 36 и 60 месяцев на 10,3% ($p = 0,041$), 15,7% ($p = 0,004$) и 19,9% ($p < 0,001$), соответственно.

У пациентов с 0-IIa st. ВБП в основной группе была выше, чем в контрольной группе в период наблюдения за 12, 36 и 60 месяцев на 11,1% ($p=0,045$), на 17,0% ($p=0,013$) и на 22,6% ($p=0,003$). Также были выше показатели СОВ у пациентов основной группы с 0-IIa st. по сравнению с пациентами из контрольной группы в период наблюдения после оперативного лечения до 36 и 60 месяцев на 14,0% ($p=0,007$) и 13,1% ($p=0,029$), соответственно.

У пациентов с IIb-IIc st. ВБП в основной группе была выше, чем в контрольной группе в период наблюдения за 12, 36 и 60 месяцев на 14,8% ($p=0,048$), на 17,0% ($p=0,020$) и на 22,0% ($p=0,002$), соответственно.

Проводился анализ влияния типа разреза с РПК на ВБП и СОВ пациентов с первичной МК. Выяснено, что у больных первичной МК при применении широкого округлого иссечения опухоли с РПК по сравнению с пациентами со стандартным иссечением МК без РПК ВБП была выше в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев на 17,0% ($p=0,009$) и 19,7% ($p=0,003$), соответственно.

У пациентов с 0-IIa st. из основной группы ВБП была выше, чем у пациентов из контрольной группы в течение 36 и 60 месяцев на 17,1% ($p=0,044$) и на 20,4% ($p=0,030$), соответственно. Также показатели СОВ у пациентов с 0-IIa st. были выше в период наблюдения после оперативного лечения до 36 месяцев на 14,6% ($p=0,028$), чем у пациентов без РПК.

У пациентов с IIb-IIc st. из основной группы ВБП была выше, чем у пациентов из контрольной группы в течение 12, 36 и 60 месяцев на 19,9% ($p=0,025$), на 21,8% ($p=0,010$) и на 24,4% ($p=0,003$), соответственно.

У пациентов с IIIb-IIIc st. из основной группы в период наблюдения после операции до 12 месяцев СОВ также была выше, чем у пациентов из контрольной группы на 37,5% ($p=0,027$).

Исследована ВБП и СОВ при применении округлого и эллипсовидного широких разрезов с РПК в основной группе без учета топического расположения на теле человека. При исследовании с учетом всех стадий, а также по стадиям 0-IIa, IIb-IIc и IIIb-IIIc в отдельности не выявлено достоверных различий на всем

протяжении исследований до 60 месяцев в ВБП при использовании широких эллипсовидного или округлого способов иссечения с РПК в их сравнении. Статистические различия были выявлены в СОВ и только в стадиях IIb-IIIc до 12, 36 и 60 месяцев: СОВ была выше у пациентов с широким эллипсовидным разрезом по сравнению с пациентами с широким округлым разрезом в период до 12, 36 и 60 месяцев на 37,5% ($p=0,040$), на 65,0% ($p=0,005$) и на 55,0% ($p=0,020$).

Исследовано у пациентов применение эллипсовидного способа иссечения опухоли с РПК без учета топического места его выполнения у больных первичной МК по сравнению с пациентами без РПК. Выявлено, что широкое эллипсовидное иссечение опухоли у пациентов основной группы (с учетом всех стадий) перед пациентами из группы сравнения также увеличивало ВБП в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 12, 36 и 60 месяцев на 12,4% ($p=0,050$), на 17,7% ($p=0,010$) и на 21,2% ($p=0,002$), соответственно. Также выше были показатели СОВ у пациентов основной группы перед пациентами из группы сравнения в период наблюдения после оперативного лечения до 36 и 60 месяцев на 13,3% ($p=0,016$) и 12,6% ($p=0,043$), соответственно.

У пациентов с 0-IIa st. из основной группы с эллипсовидным разрезом ВБП была выше, чем у пациентов контрольной группы после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев на 17,9% ($p=0,050$) и на 26,5% ($p=0,007$).

У пациентов с IIb-IIIc st. из основной группы с эллипсовидным разрезом ВБП была выше, чем у пациентов контрольной группы после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев на 17,5% ($p=0,046$) и на 20,1% ($p=0,020$), соответственно.

У пациентов с IIIb-IIIc st. достоверной разницы в ВБП между пациентами основной группы с эллипсовидным разрезом и пациентами контрольной группы не получено, а СОВ была выше у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы до 60 месяцев наблюдения на 34,5% ($p=0,015$).

Исследовано у пациентов применение округлого способа иссечения опухоли с РПК без учета топического его применения у больных первичной МК по сравнению с пациентами без РПК. Выявлено, что широкое округлое иссечение

опухоли у пациентов основной группы (с учетом всех стадий) перед пациентами из группы сравнения также увеличивало ВБП в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев на 17,0% ($p=0,009$) и на 19,7% ($p=0,003$), соответственно.

У пациентов с 0-IIa st. из основной группы с округлым разрезом ВБП была выше, чем у пациентов контрольной группы после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев на 17,1% ($p=0,044$) и на 20,4% ($p=0,003$).

У пациентов с IIb-IIIc st. из основной группы с округлым разрезом ВБП была выше, чем у пациентов контрольной группы после оперативного вмешательства в течение 12, 36 и 60 месяцев на 19,9% ($p=0,025$), на 21,8% ($p=0,010$) и на 24,4% ($p=0,003$), соответственно.

У пациентов с IIIb-IIIc st. достоверной разницы в ВБП между пациентами основной группы с округлым разрезом и пациентами контрольной группы не получено, а СОВ была выше у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы до 12 месяцев наблюдения на 37,5% ($p=0,027$).

Проведено исследование влияния формы широкого разреза с РПК у пациентов с разной локализацией опухоли на теле человека. Так, при исследовании ВБП не выявлено разницы между группами с широкими округлыми и эллипсовидными разрезами с РПК как в общем по группе, так и по исследуемым стадиям. Между тем, применение у больных с первичной МК туловища любого способа широкого иссечения опухоли с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы реже возникала любая НД в долгосрочном периоде наблюдения после оперативного вмешательства до 60 месяцев наблюдения на 21,4% ($p=0,006$), а локорегионарных метастазов – на 17,4% ($p=0,021$). А при применении именно широкого округлого иссечения с РПК развитие локорегионарных метастазов снижалось по сравнению с пациентами из контрольной группы на 20,9% ($p=0,022$). ВБП была выше в целом по группе у пациентов с МК на туловище и широким округлым иссечением с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы до 12, 36 и 60 месяцев наблюдения на 18,8% ($p=0,027$), на 23,8% ($p=0,010$), и на 26,5% ($p=0,004$).

У пациентов с 0-IIa st. ВБП была выше у пациентов с МК на туловище с широким округлым иссечением с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы до 12, 36 и 60 месяцев наблюдения на 22,0% ($p=0,020$), на 31,8% ($p=0,007$), и на 32,0% ($p=0,010$). СОВ была выше у пациентов с МК на туловище с широким округлым иссечением с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы до 36 и 60 месяцев наблюдения на 24,4% ($p=0,013$) и на 29,3% ($p=0,006$).

У пациентов с IIb-IIc st. ВБП была выше у пациентов с МК на туловище с широким округлым иссечением с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы до 12, 36 и 60 месяцев наблюдения на 35,6% ($p=0,012$), на 28,8% ($p=0,029$), и на 34,8% ($p=0,006$).

У пациентов с IIb-IIc st. с широким эллипсовидным иссечением с РПК на туловище по сравнению с пациентами из контрольной группы ВБП была выше у пациентов с МК до 60 месяцев наблюдения на 25,7% ($p=0,032$). Также СОВ у пациентов с IIb-IIc st. с широким эллипсовидным иссечением с РПК на туловище по сравнению с пациентами из контрольной группы была выше до 36 месяцев наблюдения на 24,4% ($p=0,049$).

Использование у больных первичной МК туловища широкого эллипсовидного способа иссечения опухоли с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы увеличивало ВБП в послеоперационный период у пациентов с IIb-IIc st. в течение 60 месяцев на 25,7% ($p=0,032$). Также показатели СОВ у пациентов с 0-IIa st. в период наблюдения после оперативного лечения до 36 месяцев на 24,4% ($p=0,049$) были выше у пациентов с широким эллипсовидным иссечением опухоли туловища с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы.

При локализации первичной опухоли на туловище лимфоотток может происходить в несколько регионарных зон. Поэтому логично предположить, что выявленные преимущества в НД, ВБП и СОВ были именно от округлого широкого иссечения с РПК.

Исследовались способы хирургического иссечения первичной МК конечностей. Широкий эллипсовидный разрез в основной группе пациентам выполнялся с увеличенным в 2-2,5 раза проксимальным «плечом» от дистального по пути лимфооттока таким образом, что опухоль находилась на дистальной трети удаляемого лоскута. На разработанный и внедренный способ иссечения МК конечностей 0-IIc st. получен Патент Российской Федерации № 2828955. При оценке типов иссечения первичной меланомы кожи и способов закрытия послеоперационных дефектов на конечностях, выявлено, что у пациентов с любым способом широкого иссечения опухоли с РПК по сравнению с пациентами, у которых опухоль удалялась стандартным иссечением и ушиванием дефекта тканей без РПК ВБП была выше у пациентов именно с широким эллипсовидным иссечением с РПК до 36 и 60 месяцев наблюдения на 26,4% ($p=0,012$) и на 29,4% ($p=0,005$).

СОВ была выше у пациентов с широким эллипсовидным иссечением с РПК по сравнению с пациентами с широким округлым иссечением с РПК в период наблюдения до 36 и 60 месяцев на 18,6% ($p=0,029$) и на 26,7% ($p=0,008$).

Появление любой НД у пациентов с МК кожи конечностей при применении у них любого широкого иссечения с РПК снижалось на 22,4% ($p=0,012$) по сравнению с контрольной группой. Но только при применении широкого эллипсовидного иссечения с РПК снижало появление локорегионарных метастазов по сравнению с пациентами из контрольной группы на 27,1% ($p=0,010$).

Лимфоотток при МК конечностей проходит предсказуемо по оси конечности в регионарные лимфоузлы. Таким образом, логично предположить, и это видно из исследования, что наиболее оптимальным методом иссечения первичной МК на конечностях был широкий эллипсовидный способ с увеличенным в 2-2,5 раза проксимальным «плечом» удаляемого лоскута с РПК по сравнению с другими способами.

В процессе исследований выяснено, что применение дифференцированного подхода к типу иссечения в зависимости от расположения опухоли и РПК у

пациентов с локализованными формами меланомы кожи показывает лучшие результаты в ВБП, а в начальных стадиях благоприятного прогноза - еще и в СОВ. Выполнение РПК может являться независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость без прогрессирования и СОВ у пациентов с первичной меланомой кожи.

У пациентов с метастатическим поражением подмышечных л/у после выполнения им подмышечной ЛАЭ, дренирования раны вакуумным дренажем и ушивания, производилось дополнительное «мягкое давление» на подмышечную впадину «гидроваликом», который фиксировался в образовавшейся подмышечной ямке. В основной группе с «гидроваликом» не выявлено клинически значимого образования лимфокист, в то время как в контрольной группе болюсные пункции потребовались у 4 (10,3%) пациентов для опорожнения содержимого, а у 2 (5,1%) пациентов была выполнена повторная пункция (проколы требовались до 3-х раз с интервалом 3-7 дней).

Применение данного способа оказалось простым использованием и эффективным для раннего купирования лимфореи и выписке пациентов из стационара в среднем на 5 дней ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Разработанный и внедренный способ защищен патентом Российской Федерации № 2719915.

При метастазировании в паховые/пахово-бедренные л/у выполнялась паховая или пахово-бедренная ЛАЭ. После выполнения основного этапа отсепарованные послеоперационные лоскуты фиксировались ко дну послеоперационной раны точечными швами в шахматном порядке с шагом 2-3 см с использованием на атравматической игле шовной рассасывающейся нити (3/00-4/00). Обеспечивалось конгруэнтное соприкосновение отсепарованного послеоперационного лоскута ко всей площади послеоперационной раны без остаточных полостей. Длительность нахождения в стационаре пациентов, рана которых ушивалась с применением точечных швов, не превышала 7 койко-дней за счет более раннего прекращения лимфореи. При использовании данного способа сокращались сроки значимой лимфореи и пребывания пациента в стационаре в

среднем на 7 дней ($p < 0,001$). Разработанный и внедренный способ защищен патентом Российской Федерации № 2827292.

Учитывая, что одним из благоприятных прогностических факторов, коррелирующим с выживаемостью пациентов с МК является высокий уровень ЛИ опухоли, а наличие в лимфоидном инфильтрате большого количества воспалительных клеток - неблагоприятным фактором, были найдены условия для реализации благоприятных факторов в виде уровня ЛИ опухоли. Исследования показали, что пациенты со слабой и выраженной ЛИ опухоли, которым было выполнено широкое иссечение с РПК, имели более низкий процент локорегионарного метастазирования, чем в контрольной группе. У пациентов с выраженной ЛИ из основной группы был самый низкий уровень НД и самый высокий процент выживаемости. У пациентов без ЛИ опухоли основной группы не было статистической разницы в локорегионарном метастазировании перед пациентами из контрольной группы.

Потенциал степени ЛИ опухоли реализовывался только у пациентов с широким иссечением опухоли и РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы. При возникновении локорегионарных метастазов в 5-летнем отрезке времени у больных со слабой ЛИ опухоли основной группы было ниже на 7,2% ($p = 0,001$), а у больных с выраженной ЛИ опухоли в период наблюдения до 36 и 60 месяцев наблюдения на 20,6% ($p = 0,008$) и 24,7% ($p = 0,002$), соответственно, чем у пациентов из группы сравнения. Также ВБП у больных с выраженной ЛИ опухоли с РПК была выше по сравнению с пациентами из группы сравнения в период до 36 и 60 месяцев наблюдения на 27,1% ($p = 0,001$) и 31,2% ($p < 0,001$), соответственно.

При распределении пациентов по стадиям, выявлено, что выживаемость зависела от стадии и уровня лимфоидной инфильтрации: ВБП была выше у пациентов с 0-IIa st. и выраженной ЛИ в основной группе на всем протяжении наблюдений: до 12 месяцев – на 15,7% ($p = 0,037$), до 36 месяцев на 27,7% ($p = 0,005$) и до 60 месяцев на 25,9% ($p = 0,015$), а СОВ была выше до 36 месяцев на 15,7% ($p = 0,037$), до 60 месяцев наблюдения на 24,0% ($p = 0,011$) по сравнению с

пациентами из контрольной группы. У пациентов с IIb-IIc st. и выраженной ЛИ в основной группе также ВБП была выше до 36 месяцев на 26,9% ($p=0,030$) и до 60 месяцев на 37,0% ($p=0,002$) по сравнению с пациентами из контрольной группы. В СОВ достоверной разницы между группами пациентов IIb-IIc st. не получено.

Таким образом, при высокой ЛИ у пациентов основной группы с нераспространенными стадиями МК показатели выживаемости были выше, чем у пациентов из контрольной группы.

В литературе не найдено информации о роли уровня PD-L1 и мутации *BRAF* как возможных факторов прогноза планирования объема хирургического лечения у первичных больных МК. Впервые исследована роль уровня PD-L1 и наличия/отсутствия *BRAF* - мутации как факторов влияния на результаты выживаемости больных с разным объемом хирургического иссечения.

На 5-летнюю ВБП у пациентов с первичной МК с 0-IIa st. влиял уровень PD-L1: у пациентов с низким уровнем PD-L1<5 ВБП была выше на 23,7% ($p=0,015$) по сравнению с пациентами с уровнем PD-L1≥5.

У пациентов основной группы с первичной МК 0-IIa st. и низким уровнем PD-L1<5 ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами с высоким уровнем PD-L1≥5 на 26,3% ($p=0,013$). У пациентов с низким уровнем PD-L1<5 ВБП и СОВ были выше, чем у пациентов из контрольной группы с низким уровнем PD-L1<5 на 25,0% ($p=0,017$) и на 16,7% ($p=0,045$), соответственно.

У пациентов из основной группы с «*BRAF*» МК с 0-IIa st. ВБП была выше на 20,7% ($p=0,047$), чем у «*BRAF*» пациентов из группы сравнения. У пациентов из основной группы с «*BRAF*» МК с 0-IIa st. СОВ была выше на 16,5% ($p=0,070$) на уровне тенденции к достоверности, чем у пациентов из группы сравнения, причем по временному подсчету Каплана-Майера достоверность была на уровне Log-rank test с $p=0,044$, что подтверждало наличия достоверных различий во времени. Таким образом, ВБП и СОВ пациентов первичной МК 0-IIa st. в группах сравнения с учетом влияния фактора наличия/отсутствия *BRAF*-мутации также значительно различались ($p<0,05$).

Исследовано распределение и плотность в горячих очагах первичных и метастатических опухолях исследуемых групп ТАМ-клеток. В образцах тканей основной группы пациентов с 0-IIa st., от первичной к метастатической опухоли плотность провоспалительных макрофагов CD68 не менялась и находилась во всех образцах на низком уровне, тогда как распределение смещалось в перитуморальную зону с 60,9% до 100,0% на 39,1% ($p=0,022$). В контрольной группе, плотность CD68+ возросла с 0% до 14,3% ($p=0,009$) высокой плотности и распределение макрофагов смещалось из перитуморальной зоны (произошло снижение на 30,3% с 66,0% до 35,7%, $p=0,045$) в интратуморальную (произошло увеличение от 0% до 50,0%, $p<0,001$).

Отмечалось различие в распределении макрофагов CD163 в метастазах основной группы, в которой превалировало смешанное распределение ТАМ-клеток с $\Delta 41,3\%$ (55,6% в основной группе и 14,3% в группе сравнения, $p=0,040$), тогда как в группе сравнения – интратуморальное – было выше на 34,2% (78,6% и 44,4%, соответственно), но статистически это не подтверждено, ($p=0,106$).

Таким образом, снижение плотности CD68 в горячих очагах, меньшее интратуморальное распространение, а также менее частая миграция CD163 в интратуморальный компонент опухоли, более частое смешанное содержание, чем у пациентов из контрольной группы, являлось фактором более благоприятного прогноза у пациентов с МК 0-IIa st.: увеличение ВБП на 22,6% ($p=0,003$) и COB на 13,1% ($p=0,029$), соответственно, у данной категории пациентов.

Кроме хирургической техники, способной снизить риск негативной динамики и повысить выживаемость у пациентов с меланомой кожи, большое значение имело выявление групп пациентов с использованием доступных и не дорогостоящих факторов с заведомо неблагоприятным прогнозом течения болезни и возможностью влиять на дальнейшее лечение с целью персонализации терапии для улучшения выживаемости.

Был создан алгоритм определения степени агрессивности опухолевого процесса. Проведено ретроспективное исследование 337 пациентов. Проведена категоризация пациентов, основанная на оценке степени влияния факторов с

учетом данных по каждому пациенту и специальной меланомаспецифичной общей выживаемости. Дана балльная оценка каждому фактору в зависимости от его характеристики. Установлена статистически значимая степень влияния каждого фактора в баллах: минимальное влияние - 1 балл, двукратное – 2 балла, трёхкратное – 3 балла. Предложена формула для расчета степени агрессивности опухолевого процесса.

Выявлено, что всего с I-ой степенью агрессивности на долю пациентов с 0-IIa st. приходилось 98,9% случаев, пациентов с IIb-IIIc st. зарегистрировано не было, а на долю пациентов с IIIb-IIIc st. приходился всего 1,1% случаев. Со II-ой степенью агрессивности пациентов с 0-IIa st. приходилось 16,4% случаев, на долю пациентов с IIb-IIIc st. - 73,4% случаев, на долю пациентов с IIIb-IIIc st. - 10,2% случаев. С III-ей степенью агрессивности пациентов с 0-IIa st. зарегистрировано не было (0,0%), на долю пациентов с IIb-IIIc st. приходилось 55,0% случаев, на долю пациентов с IIIb-IIIc st. - 45,0% случаев.

Доля пациентов с I-ой степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 98,9% ($p < 0,001$) у пациентов с 0-IIa st. по сравнению с пациентами с IIb-IIIc st. и на 97,1% ($p < 0,001$) выше, чем пациентов с IIIb-IIIc st. Доля пациентов с II-ой степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 57,0% ($p < 0,001$) у пациентов с IIb-IIIc st. по сравнению с пациентами с 0-IIa st. и на 63,2% ($p < 0,001$) выше, чем пациентов с IIIb-IIIc st. Доля пациентов с III-ей степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 55,0% ($p < 0,001$) у пациентов с IIb-IIIc st. по сравнению с пациентами с 0-IIa стадиями, а доля пациентов IIIb-IIIc st. на 45,0% ($p < 0,001$) выше по сравнению с пациентами с 0-IIa st. Все пациенты с I степенью агрессивности переживали порог в 12 месяцев, до конца 5-тилетнего периода доживало 98,9% пациентов. Пациенты со II-ой степенью агрессивности процесса в 95,6% доживали до 12 месячного периода наблюдения, тогда как к концу 3-хлетнего периода их количество снижалось до 75,6%, а к концу 5 –летнего периода в живых оставалось 63,6% пациентов. С III-ей степенью агрессивности

процесса до конца 1-го года наблюдения живы оставались 80,0% пациентов, к концу 3-х летнего периода – 25,0%, а к концу 5-летнего рубежа – только 20,0%.

Исходя из анализа, у пациентов с I-ой степенью агрессивности 5-летняя выживаемость была 98,9%, что было достоверно выше по сравнению с пациентами со II-ой ($\Delta 35,3\%$) и с 3-й ($\Delta 78,9\%$, $p < 0,001$) степенью.

Несмотря на стадию благоприятного прогноза 37 (16,4%) пациентов с 0-IIa st. по совокупности факторов были отнесены во 2 прогностическую группу (промежуточную), что, возможно может служить поводом к назначению дальнейшего лечения. Разработанный и внедренный способ определения агрессивности меланомы кожи защищен патентом Российской Федерации № 2754100.

Таким образом, применение методики прогнозирования агрессивности опухоли позволило с высокой точностью определить степень агрессивности опухолевого процесса, продолжительность жизни пациента и выделить категорию больных неблагоприятного прогноза с целью индивидуализации дальнейшего лечения. Поэтому назначение дальнейшего лечения целесообразно основывать не только на стадии заболевания, но и на учете неблагоприятных прогностических факторов, что предполагает персонализированный подход к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный унифицированный способ пробоподготовки операционного материала первичной и метастатической меланомы кожи по сравнению с обычным улучшает информативность формулировки клинического диагноза для адекватного и своевременного принятия решения по дальнейшему лечению больных до 100,0% по сравнению с традиционным.

2. Выявленные предикторы прогноза меланомы кожи (высокая лимфоидная инфильтрация и уровень PD-L1, положительная мутация *BRAF*) требовали более широкого иссечения опухоли, что приводило к увеличению выживаемости без прогрессирования у пациентов с 0-IIa st. за 5 лет на 25,9% ($p=0,015$), а у пациентов с IIb-IIc st. на 37,0% ($p=0,002$), скорректированной общей выживаемости у пациентов с 0-IIa st. за 5 лет на 24,0% ($p=0,011$).

3. У пациентов с первичной меланомой кожи с 0-IIa st. и низким уровнем PD-L1 <5 , которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом имели преимущество в выживаемости без прогрессирования за 5 лет по сравнению с пациентами с высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 на 26,3% ($p=0,013$), а также в выживаемости без прогрессирования на 25,0% ($p=0,017$) и скорректированной общей выживаемости на 16,7% ($p=0,045$) за 5 лет по сравнению с пациентами контрольной группы.

4. Выраженная лимфоидная инфильтрация является неблагоприятным фактором прогноза и требует более широкого иссечения с реконструктивно-пластическим компонентом, что имеет преимущество в выживаемости без прогрессирования за 5 лет по сравнению с пациентами контрольной группы на 25,9% ($p=0,015$), а в скорректированной общей выживаемости на 24,0% ($p=0,011$).

5. Модифицированная методика хирургического лечения местнораспространенной меланомы кожи с учетом характеристик лимфооттока на разных участках тела способствовала повышению уровня локального контроля на 20,9% ($p=0,022$) при локализации на туловище и на 27,1% ($p=0,010$) при

локализации на конечностях, при этом большой дефект тканей приводил к необходимости реконструктивно-пластического его устранения.

6. Применение новых способов ведения пациентов после подмышечных лимфодиссекций ускоряло купирование послеоперационной лимфореи на 5 дней ($p < 0,001$), а применение точечных швов при ушивании раны после паховых и пахово-бедренных лимфодиссекций – на 7 дней ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При описании удаленного операционного материала меланомы кожи следует использовать усовершенствованную и стандартизированную методику пробоподготовки.

2. С учетом разработанной панели предикторов прогноза выживаемости пациентов с меланомой кожи на основе гистологических, иммуногистохимических и генетических исследований опухоли необходимо выделить тех пациентов, которым необходимо выполнять увеличенный на 1-2 см от стандартного отступ от края опухоли. При недостатке тканей необходимо использовать реконструктивно-пластические методики для закрытия дефекта тканей.

3. При выявлении на 1 этапе лечения у пациентов 0-IIIc st. высокого уровня лимфоидной инфильтрации или низкого уровня PD-L1, положительной мутации *BRAF* у пациентов 0-IIa st. необходимо выполнять увеличенный на 1-2 см от стандартного отступ от края опухоли с реконструктивно-пластическим устанением дефекта тканей.

4. При локализации первичной меланомы кожи на туловище следует выбирать широкое округлое иссечение опухоли с равным удалением края разреза от опухоли (при «тонких» меланомах кожи до 2,0 мм толщиной – более 1,0 - 2,0 см, при меланоме кожи толщиной более 2,0 мм – более 2,0 – 3,0 см от края опухоли) с последующим реконструктивно-пластическим замещением дефекта с применением пластических методов.

5. При локализации первичной меланомы кожи на конечностях, целесообразно использовать широкое эллипсовидное иссечение опухоли с бо'льшим захватом здоровых тканей на пути лимфооттока в 2-2,5 раза и последующим пластическим замещением. Зона минимального отступления в перпендикулярном направлении разрезу может быть при «тонких» меланомах кожи до 2,0 мм толщиной – более 1,0 - 2,0 см, при меланоме кожи толщиной более 2,0 мм – более 2,0 - 3,0 см от края опухоли, а по длиннику – до 7,0 - 10,0 см

(продольно линиям Лангера). Если опухоль расположена в «подвижных» местах расположения сухожилий (например, зона ахиллова сухожилия) – целесообразно использовать пропеллерные лоскуты на питающих перфорантных сосудах.

6. После регионарных лимфодиссекций необходимо применять тонкости хирургических приемов для более раннего купирования послеоперационной лимфореи и выписки пациентов из стационара.

7. Рекомендуется использовать базы данных пациентов с гистологическими и иммуно-гистохимическими показателями для выявления пациентов с агрессивными формами течения опухолевого процесса с целью персонализации их лечения и более пристальным диспансерным наблюдением.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Оперативное лечение меланомы кожи не должно быть однажды установленным постулатом и имеет дальнейшие перспективы. На примере проведенных исследований можно предположить, что у пациентов с первичной меланомой кожи объем и конфигурация иссечения с пластическим замещением дефекта тканей имеют значение в выживаемости. Интересно выяснить, какие еще биологические свойства опухоли и ее окружения могут влиять на объем вмешательства и выживаемость пациентов. Какие именно способы пластических замещений будут иметь преимущество при замещении дефектов тканей после удаления первичной опухоли на разных участках тела. Целесообразно на больших группах изучить наиболее эффективные в прогнозе выживаемости пациентов разрезы и способы ушивания при локализациях первичной меланомы кожи на стопах и ладонях, лице и волосистой части головы. Необходимо развивать направление пластического замещения ушных раковин после полной ампутации органа.

Не разработанными остаются возможности снижения лимфореи у пациентов после паховых и пахово-бедренных лимфодиссекций.

Быстрыми темпами в повседневную практику вводятся ранее не используемые маркеры и анализы, например, такие как уровень PD-L1, мутации *BRAF*, *NRAS*, *C-KIT*. Необходимо включать их в прогностические формулы, листы пробоподготовки и на достаточном объеме клинического материала выяснить их прогностическое значение для выживаемости и перспектив возможного лечения больных.

Меланома-ориентированный лист пробоподготовки также не является статичным алгоритмом описания операционного материала пациента. Его необходимо обновлять с появлением новых факторов, влияющих на дальнейшее лечение и выживаемость пациентов с целью формирования ясного представления о агрессивности процесса и методов терапии. С учетом всеобщей глобализации, развития телемедицины во всех регионах страны, необходимо ввести единую

форму чек-листа пробоподготовки и создать меланома - ориентированный регистр больных с использованием нейросетей для верификации рисков течения болезни с доступом к нему заинтересованных медицинских сообществ для облегчения принятия решений по каждому конкретному случаю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Анти-PD1 – моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой смерти 1

Анти-PD-L - моноклональное антитело, блокирующее лиганд(ы) рецептора программируемой смерти 1

Анти-CTLA-4 – моноклональное антитело, блокирующее антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 типа

БСЛУ - биопсия сторожевого лимфатического узла

в/в – внутривенный

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

л/у – лимфатически узел

ЛАЭ - лимфаденэктомия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛИ – лимфоидная инфильтрация

ЛТ – лучевая терапия

МНС – главный комплекс гистосовместимости

МК – меланома кожи

МКА – моноклональные антитела

МКБ-10 – международная классификация болезней, 10 пересмотр

ММК – метастатическая меланома кожи

МРТ - магниторезонансная томография

НД – негативная динамика

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ПГИ – патогистологическое исследование

ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

СОВ – скорректированная общая выживаемость

ТАМ – опухолеассоциированные макрофаги

УЗДГ - ультразвуковая доплерография

УЗИ - ультразвуковое исследование

УФ – ультрафиолетовое излучение

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ЦИ – цитологическое исследование

ЭКГ – электрокардиография

BRAF - человеческий ген (прото-онкоген), который кодирует белок серин-треониновую протеинкиназу *B-Raf*.

HDAC6 – фермент, кодируемый у человека геном (Histone deacetylase)

iMEK – ингибитор немутатного белка MEK (малая молекула, блокирующая тирозинкиназу MEK)

IRGs – белки, активируемые как часть раннего иммунного ответа

LncRNA – одна из некодирующих РНК, расположенная в ядре или цитоплазме клетки

MEK – внутриклеточная сигнальная молекула (протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK киназа)

НК- клетки – нормальные киллеры

UICC – Union International Contre Le Cancer (Union International for Cancer Control)

V600 – мутация в гене *BRAF* в позиции 600 в киназном домене

VEGFR - фактора роста эндотелия сосудов

AJCC – American Joint Committee on Cancer (Американский объединенный комитет по раку)

PD1 – рецептор программируемой смерти 1

PD-L1,2 – лиганд рецептора программируемой смерти 1 или 2

C-KIT - Рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR), или белковая тирозинкиназа Kit (CD117) — рецепторная тирозинкиназа, продукт гена *KIT*.

CTLA-4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 типа (также известен как CD152) (выполняет функции рецептора, лигандом служит молекула В7.1 или В7.2)

CAFs - опухоль-ассоциированные фибробласты

Больной (ая) А, Б... М – порядковая нумерация клинических наблюдений согласно русскому алфавиту

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: опыт одного центра / М.А. Эберт, Г.В. Зиновьев, Г.И. Гафтон [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 11. – С. 16-21.
2. Варианты хирургического лечения подногтевой формы меланомы кожи / С.А. Яргунин, Э.К. Дерий, Е.В. Зиновьев [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2022. – Т. 23. – № 2. – С. 624-632.
3. Влияние способа оперативного лечения различных форм меланомы кожи на выживаемость больных / С.А. Яргунин, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев, С.Н. Пятаков // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5. – № 2. – С. 19-23.
4. Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIA и IIb-IIC st., в зависимости от наличия в ткани опухоли мутации *BRAF* и способа хирургического лечения / С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков, В.С. Яргунин // Инновационная медицина Кубани. – 2024. Т 9, №1. С. 8-17.
5. Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня поверхностного белка PD-L1 в ткани опухоли и способа хирургического лечения / С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков // Инновационная медицина Кубани. – 2023. Т 8, №4. С 42-50.
6. Демидов, Л.В. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи / Л.В. Демидов, И.А. Утяшев, Г.Ю. Харкевич // Современная онкология. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 58-61.
7. Динамика изменений опухолеассоциированных макрофагов у пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от способа хирургического лечения пациентов / С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.Н. Пятаков // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т 13, №2. С 12-28.

8. Зарецкий, А.Р. Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения пациентов? / А.Р. Зарецкий, Л.В. Демидов, И.В. Самойленко // Медицинский совет. – 2021. – № 9. – С. 48-63. – DOI: 10.21518/2079-701X-2021-9-48-63.

9. Иволгин, Д.А. Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы) / Д.А. Иволгин, Д.А. Кудлай // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 64-84. – DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-64-84.

10. Использование лучевого лоскута для реконструкции послеоперационных дефектов верхней конечности при операциях по поводу сарком мягких тканей и опухолей кожи / И.Р. Аглуллин, И.Р. Сафин, Д.В. Рукавишников, А.Ю. Родионова // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2015. – № 4. – С. 48-51.

11. Казанцева, М.В. Улучшение морфо-статистической оценки пациентов с меланомой кожи путем создания единой учетной карты / М.В. Казанцева, С.А. Яргунин, О.Ю. Чухрай // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 26.

12. Кукушкина, М.Н. Меланома кожи: современный взгляд на скрининг, диагностику и лечение / М.Н. Кукушкина, С.И. Коровин, Ю.А. Паливец // Клиническая онкология. – 2012. – № 8. – С. 24-27.

13. Лютов, Д.А. Меланома кожи: Атлас практической хирургии/ Д.А. Лютов, С.А. Яргунин. – Краснодар : Экоинвест, 2017. – 206 с.

14. Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края / С.В. Шаров, М.Г. Леонов, Р.А. Мурашко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 24. – С. 6-11.

15. Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края / С.В. Шаров, М.Г. Леонов, Р.А. Мурашко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 14. – С. 6-11.

16. Меланома кожи и слизистых оболочек : Клинические рекомендации / М.Д. Алиев, А.А. Буланов, А.В. Бутенко [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА", 2020. – 144 с.
17. Меланома кожи. Атлас клинико-морфологической диагностики / В.В. Анисимов, А.С. Горделадзе, А.С. Барчук [и др.]. – Санкт-Петербург : Наука, 1999. – 107 с.
18. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, BRAF, NRAS мутации / Т.П. Казубская, Л.В. Мехеда, Е.И. Трофимов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 725-732.
19. Мурашко, Р.А. Динамика онкологической заболеваемости населения Краснодарского края / Р.А. Мурашко, А.М. Шматкова // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С 630-632.
20. Мяснянкин, М.Ю. Разработка персонифицированного лечения больных подногтевой меланомой / М.Ю. Мяснянкин, С.А. Яргунин // Эффективная фармакотерапия. - 2022. - Т. 18. - № 17. С. 77.
21. Оперативное лечение пациентки с метастатической меланомой кожи после таргетного лечения / С.А. Яргунин, Е.В. Семенихин // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 27-29.
22. Пак, Д.Д. Определение сторожевых лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи / Д.Д. Пак, Т.Н. Лазутина // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 23-28.
23. Патент № 2688008 Российская Федерация, СПК А61В 5/00(2006.01). Способ определения агрессивности течения рака яичников : № 2018115177 : заявлено 23.04.2018 : опубликовано 17.05.2019 / А.Ф. Лазарев; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

24. Патент № 2719915 Российская Федерация, СПК А61В 17/00(2019.08). Способ улучшения оттока лимфы в послеоперационном периоде после лимфаденэктомии : № 2019109858 : заявлено 03.04.2019 : опубликовано 23.04.2020 / С.А. Яргунин, С.В. Шаров, Е.Н. Тихонова; заявитель и патентообладатель С.А. Яргунин, С.В. Шаров, Е.Н. Тихонова.

25. Патент № 2754100 Российская Федерация, СПК А61В 5/00(2021.05). Способ определения степени агрессивности течения меланомы кожи : № 2021104031 : заявлено 16.02.2021 : опубликовано 26.08.2021 / А.Ф. Лазарев, С.А. Яргунин, С.А. Лазарев; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

26. Патент № 2827292 Российская Федерация, СПК А61В 17/00 (2024.08) ; А61В 17/04 (2024.08) ; А61F 13/05 (2024.08) ; А61М 27/00 (2024.08). Способ ушивания раны после паховой или пахово-бедренной лимфаденэктомии : № 2024109384 : заявлено 08.04.2024 : опубликовано 23.09.2024 / С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, В.С. Яргунин ; заявитель и патентообладатель С.А. Яргунин.

27. Патент № 2828955 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ лечения меланомы кожи конечностей 0-III стадий : № 2024108971 : заявлено 04.04.2024 : опубликовано 21.10.2024 / С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, В.С. Яргунин ; заявитель и патентообладатель С.А. Яргунин.

28. Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов / С.А. Яргунин, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев, С.Н. Пятаков // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, №22. С 120-128.

29. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Л.В. Демидов, И.С. Булавина, О.А. Гладков [и др.] // Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Информационное издание / под ред. В.М. Моисеенко; Общество онкологов-

химиотерапевтов. – Москва: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2014. – С.161-169.

30. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Л.В. Демидов, И.С. Булавина, О.А. Гладков [и др.] // Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Информационное издание / под ред. В.М. Моисеенко; Общество онкологов-химиотерапевтов. – Москва: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2015. – С.162-170.

31. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Л.В. Демидов, О.А. Гладков, М.В. Зинькевич [и др.] // Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Информационное издание / под ред. В.М. Моисеенко; Общество онкологов-химиотерапевтов. – Москва: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2016. – С. 176-185.

32. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Д.Л. Строяковский, Н.Х. Абдулоева, Л.В. Демидов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S2-1. – С. 287-306. – DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306.

33. Пржедецкий, Ю.В. Пластическое устранение дефектов кожи у онкологических больных / Ю.В. Пржедецкий // Онкохирургия. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 17-23.

34. Прогностическая значимость опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов / М.В. Киселевский, Р.Я. Власенко, Т.Н. Заботина, З.Г. Кадагидзе // Иммунология. – 2019. – № 1, Т. 40. – С. 73-82. – DOI: 10.24411/0206-4952-2019-11009.

35. Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа / М.В. Киселевский, И.В. Самойленко, О.В. Жаркова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 73-83.

36. Пятаков, С.Н. Тканевая дистракция в лечении обширных раневых дефектов кожи и мягких тканей различной этиологии: диссертация доктора

медицинских наук: 14.01.17 ,14.01.31 / Пятаков Станислав Николаевич; ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. — Краснодар, 2019. — 355 с.

37. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622349 Российская Федерация. Пациенты с хирургическим методом лечения верифицированной первичной меланомы кожи / Я.Н. Шойхет, С.А. Яргунин, С.Н. Пятаков // Заявка № 2021622286, дата поступления 25.10.2021, дата регистрации 29.10.2021 // Заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

38. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623243 Российская Федерация. Пациенты с первичной и метастатической меланомой кожи на территории Краснодарского края за период 2009-2020гг. / И.В. Решетов, С.А. Яргунин, С.И. Самойлова // Заявка № 2024622926, дата поступления 09.07.2024, дата регистрации 22.07.2024 // Заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) // Изобретения. Полезные модели. – 2024. – № 8.

39. Современные методы ранней диагностики и лечения больных меланомой кожи : учебно-методическое пособие / Р.А. Мурашко, С.В. Шаров, С.А. Яргунин [и др.]. – Краснодар : ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет»; МЗ Краснодарского края, 2017. – 29 с.

40. Современный взгляд на диагностику меланомы кожи / М.А. Эберт, Г.И. Гафтон, Г.В. Зиновьев, И.Г. Гафтон // Вопросы онкологии. – 2019. – Т 65, №5. – С. 638-644. – DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-638-644.

41. Хирургическая реализация лимфоидной инфильтрации как предиктора хорошего прогноза у пациентов с меланомой кожи / С.А. Яргунин,

Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев, С.Н. Пятаков // Госпитальная медицина, наука и практика. – 2021. - Т. 4, №4. С 42-45.

42. Шаров, С. В. Особенности диагностики и выживаемость пациентов с меланомой кожи в краснодарском крае / С. В. Шаров, С. А. Яргунин, Л. Г. Тесленко // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3S1. – С. 157.

43. Широкое иссечение первичной меланомы кожи как залог лучшей выживаемости пациентов / С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.Н. Пятаков // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, №48. – С. 12-19.

44. Яргунин, С.А. Диагностика и лечение меланомы кожи : учебное пособие / С.А. Яргунин, Д.А. Лютов, А.Ф. Лазарев. – Барнаул : ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 2019. – 270 с.

45. Яргунин, С.А. Лечение меланомы кожи в Краснодарском крае / С.А. Яргунин, Семенихин Е.В. // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4S2 (16). – С.107.

46. Яргунин, С.А. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор / С.А. Яргунин, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 3-6. – С. 113-120.

47. Яргунин, С.А. Определение показаний для региональной лимфаденэктомии у пациентов с первичной меланомой кожи / С.А. Яргунин // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4S1(21). – С. 222-223.

48. Яргунин, С.А. Определение степени агрессивности меланомы кожи после оперативного лечения для персонализации лечения / С.А. Яргунин, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 45-51.

49. Яргунин, С.А. Особенности эпидемиологии меланомы кожи в Краснодарском крае / С.А. Яргунин, М.В. Казанцева // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4S2 (16). – С. 107-108.

50. Яргунин, С.А. Региональные биологические особенности меланомы кожи / С.А. Яргунин, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 25 (6). – С. 9-13.

51. Яргунин, С.А. Случай лечения пациентки с агрессивной формой метастатической меланомы кожи / С.А. Яргунин, А.Ф. Лазарев, С.В. Шаров // Российский онкологический журнал. – 2018. – № 25 (3-6). – С. 171-175.
52. Яргунин, С.А. Случай полного ответа на лечение пациентки с агрессивной формой метастатической меланомы кожи / С.А. Яргунин, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 3-6. – С. 164-170.
53. Яргунин, С.А. Способ ведения пациентов после подмышечной лимфодиссекции у пациентов с меланомой кожи / С.А. Яргунин // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 2(22). – С. 89-94.
54. Яргунин, С.А. Чек-лист удаленной опухоли в хирургии меланомы кожи, как залог правильного диагноза / С.А. Яргунин, О.Ю. Чухрай // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 3(23). – С. 28-33.
55. Яргунин, С.А. Влияние пластических приёмов в хирургии первичной меланомы кожи на выживаемость пациентов / С.А. Яргунин, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2020. – № 25 (1). – С. 27-36.
56. Яргунин, С.А. Влияние пластических приёмов в хирургии первичной меланомы кожи на выживаемость без прогрессирования у пациентов с меланомой кожи в зависимости от лимфоидной инфильтрации опухоли / С.А. Яргунин, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2020. – № 25 (4). – С. 122-126.
57. Яргунин, С.А. Возможности снижения лимфореи после подмышечной лимфаденэктомии по поводу метастатического поражения у пациентов с меланомой кожи / С.А. Яргунин, Е.В. Семенихин, Р.А. Мурашко // Избранные вопросы онкологии. – Краснодар, 2021. – С. 180-182.
58. Яргунин, С.А. Критерии окончательного диагноза меланомы кожи путем создания единой учетной карты / С.А. Яргунин, И.С. Давиденко // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 25 (3). – С. 49-52.
59. Яргунин, С.А. Отдаленные результаты пластических замещений дефектов после иссечения первичной меланомы кожи / С.А. Яргунин, Я.Н.

Шойхет, А.Ф. Лазарев // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, №11. – С. 30-37.

60. Яргуниин, С.А. Результаты хирургического лечения первичной меланомы кожи в зависимости от способов иссечения опухоли и вариантов закрытия операционного дефекта / С.А. Яргуниин, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2020. – № 25 (4). – С. 136-145.

61. Яргуниин, С.А. Роль пластических операций в хирургии меланомы кожи / С.А. Яргуниин, Н.Х. Албакова // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 1 (21). – С. 64-73.

62. Яргуниин, С.А. Способ снижения лимфореи в послеоперационном периоде после подмышечной лимфодиссекции по поводу метастатического поражения у пациентов с меланомой кожи / С.А. Яргуниин, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2020. – № 25 (1). – С. 37-41.

63. A nomogram for predicting survival in patients with nodular melanoma: A population-based study / J. Yang, Z. Pan, F. Zhao [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98(24). – P. e16059. – DOI: 10.1097/MD.00000000000016059.

64. A novel predictive model incorporating immune-related gene signatures for overall survival in melanoma patients / M. Liao, F. Zeng, Y. Li [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10(1) – P. 12462. – DOI: 10.1038/s41598-020-69330-2.

65. A novel RNA sequencing-based prognostic nomogram to predict survival for patients with cutaneous melanoma: Clinical trial/experimental study / J. Tian, Y. Yang, M.Y. Li, Y. Zhang // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99(3). – P. e18868. – DOI: 10.1097/MD.00000000000018868.

66. Abdel-Rahman, O. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in patients with malignant melanoma of the skin: a SEER database analysis / O. Abdel-Rahman // Journal of Dermatological Treatment. – 2018. – Vol. 29(2). – P. 176-181.

67. Advances in Prevention and Surveillance of Cutaneous Malignancies / M.H. Trager, D. Queen, F.H. Samie [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 133(4). – P. 417-423. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.10.008.

68. Aggressive Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients / J. Lanz, J.N. Bouwes Bavinck, M. Westhuis [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2019. – Vol. 155(1). – P. 66-71. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4406.
69. Australian Institute of Health Welfare. Cancer data in Australia. Canberra: AIHW; 2021. – URL: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-data-in-australia/contents/summary>.
70. Bello, D.M. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes) / D.M. Bello, M.B. Faries // *Annals of Surgical Oncology.* – 2020. – Vol. 27(1). – P. 15-21. – DOI: 10.1245/s10434-019-07830-w.
71. Blakely, A.M. Surgical palliation for malignant disease requiring locoregional control / A.M. Blakely, J. McPhillips, T.J. Miner // *Annals of Palliative Medicine.* – 2015. – Vol. 4(2). – P.48-53. – DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.04.03.
72. Bobos, M. Histopathologic Classification and Prognostic Factors of Melanoma: A 2021 Update / M. Bobos // *Italian journal of dermatology and venereology.* – 2021. – Vol. 156(3). – P. 300-321. – DOI: 10.23736/S2784-8671.21.06958-3.
73. Böhme, I. Extracellular acidosis triggers a senescence-like phenotype in human melanoma cells / I. Böhme, A. Bosserhoff // *Pigment Cell & Melanoma Research.* – 2019. – Vol. 33(1). – P. 41-51. – DOI: 10.1111/pcmr.12811.
74. Bonachela, N.L. Risk factors for positive sentinel lymph nodes in head and neck melanoma – a survival analysis / N.L. Bonachela, L.P. Kowalski, A.B.O. Santos // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* – 2021. – Vol. 87(1). – P. 103-109. – DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.09.014.
75. BRAF mutational status as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis / L. Ny, M. Hernberg, M. Nyakas [et al.] // *Acta Oncologica.* – 2020. – Vol. 59(7). – P. 833-844. – DOI: 10.1080/0284186X.2020.1747636.

76. Das, S. Lymphatic vessel activation in cancer / S. Das, M. Skobe // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1131. – P. 235-241. – DOI: 10.1196/annals.1413.021.
77. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) / R.A. Scolyer, M.J. Judge, A. Evans [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2013. – Vol. 37(12). – P. 1797–1814. – DOI: 10.1097/PAS.0b013e31829d7f35.
78. Data Set for the Reporting of Mucosal Melanomas of the Head and Neck: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting / M.D. Williams, A. Franchi, T. Helliwell [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2019. – Vol. 143(5). – P. 603-609. – DOI: 10.5858/arpa.2018-0412-SA.
79. Davey, M.G. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma / M.G. Davey, N. Miller, N.M. McInerney // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13(5). – P. e15087. – DOI: 10.7759/cureus.15087.
80. De Heer E.C. Hifs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer / E.C. de Heer, M. Jalving, A.L. Harris // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130(10). – P. 5074-5087. – DOI: 10.1172/JCI137552.
81. Density of immunogenic antigens does not explain the presence or absence of the T-cell–inflamed tumor microenvironment in melanoma / S. Spranger, J.J. Luke, R. Bao [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2016. – Vol. 113(48). – P. E7759-E7768. – DOI: 10.1073/pnas.1609376113.
82. Desmoplastic melanoma: The role of pure and mixed subtype in sentinel lymph node biopsy and survival / A.E. Laeijendecker, M.A. El Sharouni, V. Sigurdsson, P.J. van Diest // *Cancer Medicine*. – 2020. – Vol. 9(2). – P. 671-677. – DOI: 10.1002/cam4.2736.
83. Differential association of CD68⁺ and CD163⁺ macrophages with macrophage enzymes, whole tumour gene expression and overall survival in advanced

melanoma / L.F. Tremble, M. McCabe, S.P. Walker [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 123(10). – P. 1553-1561. – DOI: 10.1038/s41416-020-01037-7.

84. Dongre, A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer / A. Dongre, R.A. Weinberg // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2019. – Vol. 20(2). – P. 69-84. – DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4.

85. Dorrell, D.N. Skin Cancer Detection Technology / D.N. Dorrell, L.C. Strowd // *Dermatologic Clinics*. – 2019. – Vol. 37(4). – P. 527-536. – DOI: 10.1016/j.det.2019.05.010.

86. Dupont, S. Mechanical regulation of chromatin and transcription / S. Dupont, S.A. Wickstrom // *Nature Reviews Genetics*. – 2022. – Vol. 23(10). – P. 624-643. – DOI: 10.1038/s41576-022-00493-6.

87. Dzwierzynski, W.W. Melanoma Risk Factors and Prevention / W.W. Dzwierzynski // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2021. – Vol. 48(4). – P. 543-550. – DOI: 10.1016/j.cps.2021.05.001.

88. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial / C.M. Balch, M.M. Urist, C.P. Karakousis [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1993. – Vol. 218(3). – P. 262-267.

89. Eggermont, A.M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic / A.M. Eggermont, M. Gore // *Seminars in Oncology*. – 2007. – Vol. 34(6). – P. 509-515. – DOI: 10.1053/j.seminoncol.2007.09.003.

90. Electrosurgical bipolar vessel sealing during axillary lymphadenectomy: a systematic review and meta-analysis / V. Pergialiotis, K. Kontzoglou, D. Dimitroulis [et al.] // *Breast Disease*. – 2015. – Vol. 35(1). – P. 5-11. – DOI: 10.3233/BD-140383.

91. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence / J. Rockberg, J.M. Amelio, A. Taylor [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 139(12). – P. 2722-2779. – DOI: 10.1002/ijc.30407.

92. Epidemiology, Prevention and Clinical Diagnosis of Melanoma / P. Quaglino, P. Fava, P. Broganelli [et al.] // In: Cafiero F., De Cian F., editors. *Current Management of Melanoma*. – Springer; Cham, Switzerland, 2021. – pp. 7-16.

93. Epigenetic basis and targeting of cancer metastasis / R. Banerjee, J. Smith, Eccles M.R. [et al.] // Trends Cancer. – 2022. – Vol. 8(3). – P. 226-241.
94. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics: update 2022 / C. Garbe, T. Amaral, K. Peris [et al.] // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 170. – P. 236-255. – DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.008.
95. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022 / C. Garbe, T. Amaral, K. Peris [et al.] // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 170. – P. 256-284. – DOI: 10.1016/j.ejca.2022.04.018.
96. Extensive surgery and lymphadenectomy do not improve survival in primary melanoma of the anorectum: results from analysis of a large database (SEER) / A. Ciarrocchi, R. Pietroletti, F. Carlei, G. Amicucci // Colorectal Disease. – 2017. – Vol. 19(2). – P. 158-164. – DOI: 10.1111/codi.13412.
97. External Ear Melanoma Treated with Auricular Reconstruction Using Four Different Tissues in a 16-Year-Old Patient / H. Takasu, S. Yagi, S. Taguchi [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery Global Open. – 2023. – Vol. 11(6). – P. e5065. – DOI: 10.1097/GOX.0000000000005065.
98. Excision margins in high-risk malignant melanoma / J.M. Thomas, J. Newton-Bishop, R. A'Hern [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350(8). – P. 757-766. – DOI: 10.1056/NEJMoa030681.
99. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision / M.B. Lens, M. Dawes, T. Goodacre, J.A. Bishop // Arch Surg. – 2002. – Vol. 137(10). – P. 1101-1105. – DOI: 10.1001/archsurg.137.10.1101.
100. Familial Melanoma and Susceptibility Genes: A Review of the Most Common Clinical and Dermoscopic Phenotypic Aspect, Associated Malignancies and Practical Tips for Management / L. Zocchi, A. Lontano, M. Merli [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10(16). – P. 3760. – DOI: 10.3390/jcm10163760.
101. Factors predicting survival in thick melanoma: Do all thick melanomas have the same prognosis? / D. Han, G. Han, S. Morrison [et al.] // Surgery. – 2020. – Vol. 168(3). – P. 518-526. – DOI: 10.1016/j.surg.2020.04.048.

102. First line immunotherapy extends brain metastasis free survival, improves overall survival, and reduces the incidence of brain metastasis in patients with advanced melanoma / X. Wang, B. Haaland, S. Hu-Lieskovan [et al.] // *Cancer Rep (Hoboken)*. – 2021. – Vol. 4(6). – P. e1419. – DOI: 10.1002/cnr2.1419.

103. Five-year survival in patients with nodular and superficial spreading melanomas in the US population / B.S. Allais, M. Beatson, H. Wang [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Vol. 84. – P. 1015-1022.

104. Fluids and their mechanics in tumour transit: shaping metastasis / G. Follain, D. Herrmann, S. Harlepp [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. – 2020. – Vol. 20(2). – P. 107-124. – DOI: 10.1038/s41568-019-0221-x.

105. Gender-dependent specificities in skin melanoma predisposition, risk factors, somatic mutations, prognostic and predictive factors: a systematic review / O. D'Ecclesiis, S. Caini, C. Martinoli [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18(15). – P. 7945. – DOI: 10.3390/ijerph18157945.

106. Glabman, R.A. Cancer-Associated Fibroblasts: Tumorigenicity and Targeting for Cancer Therapy / R.A. Glabman, P.L. Choyke, N. Sato // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14(16). – P. 3906. – DOI: 10.3390/cancers14163906.

107. Golda, N. Mohs micrographic surgery / N. Golda, G. Hruza // *Dermatologic Clinics*. – 2023. – Vol. 41(1). – P. 39-47. – DOI: 10.1016/j.det.2022.07.006.

108. Gualco, M. Histopathological Examination: The Keystone of Treatment of Melanoma / M. Gualco // In: Cafiero F., De Cian F., editors. *Current Management of Melanoma*. – Springer; Cham, Switzerland, 2021. – pp. 27–37.

109. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma / S.M. Swetter, H. Tsao, C.K. Bichakjian [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – Vol. 80(1). – P. 208-250. – DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.

110. Gullestad, H.P. Survival after lymphadenectomy of nodal metastases from melanoma of unknown primary site / H.P. Gullestad, T. Ryder, M. Goscinski // *Journal*

of Plastic Surgery and Hand Surgery. – 2023. – Vol. 57(1-6). – 109-114. – DOI: 10.1080/2000656X.2021.2010739.

111. Haigh, P.I. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis / P.I. Haigh, L.A. DiFronzo, D.R. McCready // Canadian Journal of Surgery. – 2003. – Vol. 46(6). – P. 419-426.

112. Hartman, R.I. Cutaneous Melanoma – A Review in Detection, Staging, and Management / R.I. Hartman, J.Y. Lin // Hematology/Oncology Clinics of North America. – 2019. – Vol. 33(1). – P. 25-38. – DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.005.

113. High numbers of macrophages, especially M2-like (CD163-positive), correlate with hyaluronan accumulation and poor outcome in breast cancer / S. Tiainen, R. Tumelius, K. Rilla, et al. // Histopathology. – 2015. – Vol. 66 (6). – P. 873–883. <https://doi.org/10.1111/his.12607>.

114. Histidine-Rich Glycoprotein Suppresses the S100A8/A9-Mediated Organotropic Metastasis of Melanoma Cells / N. Tomonobu, R. Kinoshita, H. Wake, Y. Inoue // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23(18). – P. 10300. – DOI: 10.3390/ijms231810300.

115. Histological regression in melanoma: Impact on sentinel lymph node status and survival / K. Aivazian, T. Ahmed, El. Sharouni [et al.] // Modern Pathology. – 2021. – Vol. 34(11). – P. 1999-2008.

116. Hu, Y. MiR-135b is a novel oncogenic factor in cutaneous melanoma by targeting LATS2 / Y. Hu, Q. Wang, X.H. Zhu // Melanoma Research. – 2019. – Vol. 29(2). – P. 119-125. – DOI: 10.1097/CMR.0000000000000524.

117. Huang, K. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival in the United States, 2006-2015, an Analysis of the SEER Registry / K. Huang, J. Fan, S. Misra // Journal of Surgical Research. – 2020. – Vol. 251. – P. 329-339. – DOI: 10.1016/j.jss.2020.02.010.

118. Hypoxia and HIF-1 α regulate collagen production in keloids / Y. Kang, M.R. Roh, S. Rajadurai [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2020. – Vol. 140(11). – P. 2157-2165. – DOI: 10.1016/j.jid.2020.01.036.

119. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme / N. Cascinelli, A. Morabito, M. Santinami [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351(9105). – P. 793-796. – DOI: 10.1016/s0140-6736(97)08260-3.
120. Immunosuppression is an independent prognostic factor associated with aggressive tumor behavior in cutaneous melanoma / T. Donahue, C.Y. Lee, A. Sanghvi [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2015. – Vol. 73(3). – P. 461-466. – DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.052.
121. Immunotherapy for Melanoma / A.A. Albittar, O. Alhalabi, I.C. Glitza Oliva // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 1244. – P. 51-68.
122. Immunotherapy plus surgery/radiosurgery is associated with favorable survival in patients with melanoma brain metastasis / T. Amaral, I. Tampouri, T. Eigentler [et al.] // *Immunotherapy*. – 2019. – Vol. 11(4). – P. 297-309.
123. Immunotherapy Potentiates the Effect of Chemotherapy in Metastatic Melanoma-A Retrospective Study / R. Hadash-Bengad, E. Hajaj, S. Klein [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 70. – DOI: 10.3389/fonc.2020.00070.
124. Impact of the Ultrasonic scalpel on the amount of drained lymph after axillary or inguinal lymphadenectomy / O. Gié, M.L. Matthey-Gié, P.M. Marques-Vidal [et al.] // *BMC Surg*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 27. – DOI: 10.1186/s12893-017-0222-1.
125. Improving the anti-keloid outcomes through liposomes loading paclitaxel-cholesterol complexes / M. Wang, L. Chen, W. Huang [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14. – P. 1385-1400. – DOI: 10.2147/IJN.S195375.
126. International Agency for Research on Cancer Cancer Today Estimated Number of New Cases Worldwide in 2020, Melanoma of Skin, Both Sexes, Per Countries (Global Cancer Observatory) (accessed on 2 September 2022).
127. International Agency for Research on Cancer Cancer Tomorrow Estimated Number of New Cases from 2020 to 2040 of Melanoma of Skin and Non-Melanoma Skin Cancer. – URL: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?> (accessed on 9 August 2022).

128. Invasive Cutaneous Melanoma: Evaluating the Prognostic Significance of Some Parameters Associated with Lymph Node Metastases / O. Vița, A. Jurescu, A. Văduva [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59(7). – P. 1241. – DOI: 10.3390/medicina59071241.
129. Is it really useful the Harmonic scalpel in axillary dissection for locally advanced breast cancer? A case series / G. Militello, P. De Marco, N. Falco [et al.] // *G. Chir.* – 2016. – Vol. 37 (6). – P. 262-265. – DOI: 10.11138/gchir/2016.37.6.262.
130. Kang, S. Advances in diagnostic methods for keloids and biomarker-targeted fluorescent probes / S. Kang, J.K. Hur, D. Kim // *Analyst*. – 2019. – Vol. 144(6). – P. 1866-1875. – DOI: 10.1039/c8an02421a.
131. Keung, E.Z. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: Implications for melanoma treatment and care / E.Z. Keung, J.E. Gershenwald // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2018. – Vol. 18(8). – P. 775-784. – DOI: 10.1080/14737140.2018.1489246.
132. Keystone island flap reconstruction of parotid defects / F.C. Behan, C.H. Lo, A. Sizeland [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2012. – Vol. 130 (1). – P. 36e-41e.
133. Ladányi, A. Immunologic and immunogenomic aspects of tumor progression / A. Ladányi, J. Tímár // *Seminars in Cancer Biology*. – 2020. – Vol. 60. – P. 249-261. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.011.
134. Ladányi, A. Prognostic and predictive significance of immune cell infiltrating cutaneous melanoma / A. Ladányi // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2015. – Vol. 28(5). – P. 490-500. – DOI: 10.1111/pcmr.12371.
135. Lee, A.Y. Neoadjuvant immunotherapy for melanoma / A.Y. Lee, M.S. Brady // *Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 123(3). – P. 782-788. – DOI: 10.1002/jso.26229.
136. Lee, S.S. The interplay between micrnas and cellular components of tumour microenvironment (Tme) on non-small-cell lung cancer (Nsccl) progression / S.S. Lee, Y.K.Cheah // *Journal of immunology research*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 3046379. – DOI: 10.1155/2019/3046379.

137. Lentigo maligna: diagnosis and treatment / E.V. De Luca, F. Perino, A. Di Stefani [et al.] // *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*. – 2020. – Vol. 155(2). – P. 179-189. – DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06003-0.
138. Li, Y. The extracellular vesicles targeting tumor microenvironment: a promising therapeutic strategy for melanoma / Y. Li, F. Liu // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1200249. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1200249.
139. Lin, Y. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: Biological roles and clinical therapeutic applications / Y. Lin, J. Xu, H. Lan // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2019. – Vol. 12(1). – P. 76. – DOI: 10.1186/s13045-019-0760-3.
140. Long noncoding RNA HOTTIP is associated with male infertility and promotes testicular embryonal carcinoma cell proliferation / Y. Su, L.L. Zhou, Y.Q. Zhang, L.Y. Ni // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2019. – Vol. 7(9). – P. e870. – DOI: 10.1002/mgg3.870.
141. Long non-coding RNA LINC00520 promotes the proliferation and metastasis of malignant melanoma by inducing the miR-125b-5p/EIF5A2 axis / W. Luan, Y. Ding, H. Yuan [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2020. – Vol. 39(1). – P. 96. – DOI: 10.1186/s13046-020-01599-7.
142. Long non-coding RNA TUG1 recruits miR29c3p from its target gene RGS1 to promote proliferation and metastasis of melanoma cells / Y. Wang, G. Liu, L. Ren [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2019. – Vol. 54(4). – P. 1317-1326. – DOI: 10.3892/ijo.2019.4699.
143. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm / G. Cohn-Cedermark, L.E. Rutqvist, R. Andersson [et al.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89(7). – P. 1495-1501.
144. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial / C.M. Balch, S.J. Soong, T. Smith [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2001. – Vol. 8 (2). – P. 101-108.

145. Lopez-Yrigoyen, M. Macrophage targeting in cancer / M. Lopez-Yrigoyen, L. Cassetta, J.W. Pollard // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2021. – Vol. 1499(1). – P. 18-41. – DOI: 10.1111/nyas.14377.
146. Lund, A.W. Lymph: (Fe)rrying Melanoma to Safety / A.W. Lund, M.S. Soengas // *Cancer Cell*. – 2020. – Vol. 38(4). – P. 446-448. – DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.011.
147. Lymph node colonization induces tumor-immune tolerance to promote distant metastasis / N.E. Reticker-Flynn, W. Zhang, J.A. Belk [et al.] // *Cell*. – 2022. – Vol. 185(11). – P. 1924-1942.e23. – DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.019.
148. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis / J.M. Ubellacker, A. Tasdogan, V. Ramesh [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 585(7823). – P. 113-118. – DOI: 10.1038/s41586-020-2623-z.
149. Lymphatic biomarkers in primary melanomas as predictors of regional lymph node metastasis and patient outcomes / S. Pasquali, A.P. van der Ploeg, S. Mocellin [et al.] // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2013. – Vol. 26(3). – P. 326-337. – DOI: 10.1111/pcmr.12064.
150. M1 and M2 macrophages' clinicopathological significance in cutaneous melanoma / M. Falleni, F. Savi, D. Tosi [et al.] // *Melanoma Research*. – 2017. – Vol. 27(3). – P. 200-210. – DOI: 10.1097/CMR.0000000000000352.
151. Majidpoor, J. Angiogenesis as a hallmark of solid tumors – clinical perspectives / J. Majidpoor, K. Mortezaee // *Cell Oncol (Dordr)*. – 2021. – Vol. 44(4). – P. 715-737. – DOI: 10.1007/s13402-021-00602-3.
152. Malignant Melanoma: Beyond the Basics / S.N. Pavri, J. Clune, S. Ariyan, D. Narayan // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2016. – Vol. 138(2). – P. 330e-340e. – DOI: 10.1097/PRS.0000000000002367.
153. Management of Advanced Invasive Melanoma: New Strategies / A. Villani, M. Scalvenzi, G. Micali [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2023. – Vol. 40(8). – P. 3381-3394. – DOI: 10.1007/s12325-023-02555-5.

154. Management of the positive sentinel lymph node in the post-MSLT-II era. / B.C. Bredbeck, E. Mubarak, D.G. Zubieta [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 122(8). – P. 1778-1784. – DOI: 10.1002/jso.26200.
155. Managing keloid scars: From radiation therapy to actual and potential drug deliveries / C. Huang, L. Liu, Z. You [et al.] // *International Wound Journal*. – 2019. – Vol. 16(3). – P. 852-859. – DOI: 10.1111/iwj.13104.
156. Marar, C. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression / C. Marar, B. Starich, D. Wirtz // *Nature Immunology*. – 2021. – Vol. 22(5). – P. 560-570. – DOI: 10.1038/s41590-021-00899-0.
157. Marzagalli, M. Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment / M. Marzagalli, N.D. Ebel, E.R. Manuel // *Seminars in Cancer Biology*. – 2019. – Vol. 59. – P. 236-250. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.002.
158. Macrophage markers in serum and tumor have prognostic impact in American Joint Committee on Cancer stage I/II melanoma / T.O. Jensen, H. Schmidt, H.J. Moller [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27(20). – P. 3330-3337. – DOI 10.1200/JCO.2008.19.9919.
159. Macrophage, the potential key mediator in CAR-T related CRS / Z. Hao, R. Li, L. Meng [et al.] // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2020. – Vol. 9. – P. 15. – DOI: 10.1186/s40164-020-00171-5.
160. Melanoma / D. Schadendorf, A.C.J. van Akkooi, C. Berking [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392(10151). – P. 971-984. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
161. Melanoma and naevi with globular pattern: Confocal microscopy as an aid for diagnostic differentiation / E. Benati, G. Argenziano, A. Kyrgidis [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173(5). – P. 1232-1238. – DOI: 10.1111/bjd.14049.
162. Melanoma long non-coding RNA signature predicts prognostic survival and directs clinical risk-specific treatments / X. Chen, W. Guo, X.J. Xu [et al.] // *Journal*

of Dermatological Science. – 2017. – Vol. 85(3). – P. 226-234. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.12.006.

163. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances / J. Lopes, C.M.P. Rodrigues, M.M. Gaspar [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14(19). – P. 4652. – DOI: 10.3390/cancers14194652.

164. Melanoma Skin Cancer Detection Method Based on Adaptive Principal Curvature, Colour Normalisation and Feature Extraction with the ABCD Rule / D.N.H. Thanh, V.B.S. Prasath, L.M. Hieu, N.N. Hien // *Journal of Digital Imaging*. – 2020. – Vol. 33(3). – P. 574-585. – DOI: 10.1007/s10278-019-00316-x.

165. Melanoma subtypes: Genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities / R. Rabbie, P. Ferguson, C. Molina-Aguilar [et al.] // *The Journal of Pathology*. – 2019. – Vol. 247(5). – P. 539-551. – DOI: 10.1002/path.5213.

166. Melanoma: An update on systemic therapies / L. Skudalski, R. Waldman, P.E. Kerr, J.M. Grant-Kels // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2022. – Vol. 86(3). – P. 515-524. – DOI: 10.1016/j.jaad.2021.09.075.

167. Melanoma: Molecular genetics, metastasis, targeted therapies, immunotherapies, and therapeutic resistance / W. Wagstaff, R.N. Mwamba, K. Grullon [et al.] // *Genes Dis.* – 2022. – Vol. 9(6). – P. 1608-1623. – DOI: 10.1016/j.gendis.2022.04.004.

168. Melanoma: where we are and where we go / A. Mohammadpour, M. Derakhshan, H. Darabi [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 234(4). – P. 3307-3320. – DOI: 10.1002/jcp.27286.

169. Melanoma-associated fibroblasts impair CD8⁺ T cell function and modify expression of immune checkpoint regulators via increased arginase activity / B. Érsek, P. Silló, U. Cakir [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2021. – Vol. 78(2). – P. 661-673. – DOI: 10.1007/s00018-020-03517-8.

170. Melanoma-derived extracellular vesicles mediate lymphatic remodelling and impair tumour immunity in draining lymph nodes / N. Leary, S. Walser, Y. He [et al.] // *Journal of Extracellular Vesicles*. – 2022. – Vol. 11(2). – P. e12197. – DOI: 10.1002/jev2.12197.

171. Melanomas of the head and neck have high-local recurrence risk features and require tissue-rearranging reconstruction more commonly than basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: A comparison of indications for microscopic margin control prior to reconstruction in 13,664 tumors / W. Fix, J.R. Etzkorn, T.M. Shin [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Vol. 85(2). – P. 409-418. – DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.020.

172. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials / E.L. Korn, P.Y. Liu, S.J. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26(4). – P. 527-534. – DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7837.

173. Mechanical strain promotes skin fibrosis through LRG-1 induction mediated by ELK1 and ERK signalling / Y. Gao, J. Zhou, Z. Xie [et al.] // *Communications Biology*. – 2019. – Vol. 2. – P. 359. – DOI: 10.1038/s42003-019-0600-6.

174. Mechanotransduction in skin wound healing and scar formation: Potential therapeutic targets for controlling hypertrophic scarring / J. Yin, S. Zhang, C. Yang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1028410. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1028410.

175. Mir-214-enriched extracellular vesicles released by acid-adapted melanoma cells promote inflammatory macrophage-dependent tumor trans-endothelial migration / E. Andreucci, J. Ruzzolini, F. Bianchini [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14(20). – P. 5090.

176. Miscoding of melanoma thickness in SEER: research and clinical implications / P.A. Gimotty, R. Shore, N.L. Lozon [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2016. – Vol. 136(11). – P. 2168-2172. – DOI: 10.1016/j.jid.2016.05.121.

177. Mitogen-activated protein kinase dependency in *BRAF/RAS* wild-type melanoma: A rationale for combination inhibitors / Z. Ming, S.Y. Lim, R.F. Kefford, H. Rizos // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2020. – Vol. 33(2). – P. 345-357. – DOI: 10.1111/pcmr.12824.

178. Microenvironment and tumor progression of melanoma: New therapeutic perspectives / G. Botti, M. Cerrone, G. Scognamiglio [et al.] // Journal of Immunotoxicology. – 2013. – Vol. 10(3). – P. 235-252. – DOI: 10.3109/1547691X.2012.723767.
179. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression / W.H. Jr.Clark, D.E. Elder, D.4th Guerry [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 1989. – Vol. 81(24). – P. 1893-1904. – DOI: 10.1093/jnci/81.24.1893.
180. Molecular Assessment in Patients with Melanoma: When and Why? / B. Dalmaso, I. Vanni, W. Bruno [et al.] // In: Cafiero F., De Cian F., editors. Current Management of Melanoma. Springer; Cham, Switzerland, 2021. – pp. 39-45. – DOI: 10.1007/978-3-030-45347-3_5.
181. Multicenter clinical trial of DNA markers for non-invasive differential diagnosis of benign and malignant melanocytic lesions / I. Samoylenko, A.R. Zaretsky, L.V. Chudakova [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42 (16).
182. Nanomechanical Phenotype of Melanoma Cells Depends Solely on the Amount of Endogenous Pigment in the Cells / M. Sarna, A. Zadlo, B. Czuba-Pelech, K. Urbanska // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19(2). – P. 607. – DOI: 10.3390/ijms19020607.
183. New Melanoma Staging: Prognostic Factors / F. Spagnolo, A. Boutros, E. Croce [et al.] // In: Cafiero F., De Cian F., editors. Current Management of Melanoma. – Springer; Cham, Switzerland, 2021.
184. New systematic therapies and trends in cutaneous melanoma deaths among US whites, 1986-2016 / J. Berk-Krauss, J.A. Stein, J. Weber [et al.] // American Journal of Public Health. – 2020. – Vol. 110(5). – P. 731-733. – DOI: 10.2105/AJPH.2020.305567.
185. Nguyen, K. Current and emerging treatment options for metastatic melanoma: a focused review / K. Nguyen, E. Hignett, A. Khachemoune // Dermatology Online Journal. – 2020. – Vol. 26(7). – P. 13030/qt24g3k7z5.

186. Non-invasive optical methods for melanoma diagnosis / X. Meng, J. Chen, Z. Zhang [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2021. – Vol. 34. – P. 102266. – DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102266.
187. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma // National Comprehensive Cancer Network, 07/12/2018 (v3.2018. 3.2018 Version 3.2018, Edition, 30 January 2019, date last accessed).
188. O'Neill, C.H. Melanoma / C.H. O'Neill, C.R. Scoggins // Journal of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 120(5). – P. 873-881. – DOI: 10.1002/jso.25604.
189. OK-432 (Sapylin) Reduces Seroma Formation After Axillary Lymphadenectomy in Breast Cancer / D. Kong, Y. Liu, Z. Li [et al.] // Journal of Investigative Surgery. – 2017. – Vol. 30(1). – P. 1-5. – DOI: 10.1080/08941939.2016.1204386.
190. Oligometastatic disease and visceral resections in advanced malignant melanoma: a propensity-matched analysis / A. Urbanski, J. Minnemann, C. Mauch [et al.] // Archives of Surgery. – 2023. – Vol. 408(1). – P. 53. – DOI: 10.1007/s00423-023-02804-9.
191. On Naevi and Melanomas: Two Sides of the Same Coin? / K.J. Lee, M. Janda, M.S. Stark [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 635316. – DOI: 10.3389/fmed.2021.635316.
192. Organ specific copy number variations in visceral metastases of human melanoma / O. Papp, V. Doma, J. Gil [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13(23). – P. 5984. – DOI: 10.3390/cancers13235984.
193. Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the Tumor Inflammation Signature (TIS): results from The Cancer Genome Atlas (TCGA) / P. Danaher, S. Warren, R. Lu [et al.] // The Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2018. – Vol. 6(1). P. 63. – DOI: 10.1186/s40425-018-0367-1.
194. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – NSCLC For in vitro diagnostic use // Agilent Technologies, Inc. – 2021. – URL: https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf.

195. Perspective of Targeting Cancer-Associated Fibroblasts in Melanoma / L. Zhou, K. Yang, T. Andl [et al.] // Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 6(8). – P. 717-26. – DOI: 10.7150/jca.10865.
196. Perspectives in melanoma: Meeting report from the Melanoma Bridge / P.A. Ascierto, I. Puzanov, S.S. Agarwala [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2018. – Vol. 16(1). – P. 207.
197. Perspectives in melanoma: meeting report from the Melanoma Bridge / P.A. Ascierto, S.S. Agarwala, G. Botti [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2019. – Vol. 17(1). – P. 234.
198. Petrova, T.V. Biological functions of lymphatic vessels / T.V. Petrova, G.Y. Koh // Science. – 2020. – Vol. 369(6500). – P. eaax4063. – DOI: 10.1126/science.aax4063.
199. Pham, D.D.M. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications / D.D.M. Pham, S. Guhan, H. Tsao // Yonsei Medical Journal. – 2020. – Vol. 61(7). – P. 562-571. – DOI: 10.3349/ymj.2020.61.7.562.
200. Pieniazek, M. Macrophages in skin melanoma-the key element in melanomagenesis / M. Pieniazek, R. Matkowski, P. Donizy // Oncology Letters. – 2018. – Vol. 15(4). – P. 5399-5404. – DOI: 10.3892/ol.2018.8021.
201. Podlipnik, S. Genetic markers for characterization and prediction of prognosis of melanoma subtypes: A 2021 update / S. Podlipnik, M. Potrony, S. Puig // Italian journal of dermatology and venereology. – 2021. – Vol. 156(3). – P. 322-330. – DOI: 10.23736/S2784-8671.21.06957-1.
202. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study / A. Maurichi, R. Miceli, T. Camerini [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32 (23). – P. 2479-2485. – DOI: 10.1200/JCO.2013.54.2340.
203. Prevention of Secondary Lymphedema after Complete Lymph Node Dissection in Melanoma Patients: The Role of Preventive Multiple Lymphatic-Venous Anastomosis in Observational Era / E. Nacchiero, M. Maruccia, F. Robusto [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58(1). – P. 117. – DOI: 10.3390/medicina58010117.

204. Precision medicine and melanoma: Multi-omics approaches to monitoring the immunotherapy response / F. Valenti, I. Falcone, S. Ungania [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22(8). – P. 3837. – DOI: 10.3390/ijms22083837.
205. 'Primum non nocere': how harmless is routine wide local excision for AJCC stage IA melanoma? / K.L. Lau, T. Bradish, S. Rannan-Eliya // *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2020. – Vol. 102(7). – P. 483-487. – DOI: 10.1308/rcsann.2020.0050.
206. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma / A.C.F.P. Cherobin, A.J.A. Wainstein, E.A. Colosimo [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2018. – Vol. 93(1). – P. 19-26. – DOI: 10.1590/abd1806-4841.20184779.
207. Prognostic model for predicting overall and cancer-specific survival among patients with superficial spreading melanoma: A SEER based study / Q. Ji, J. Tang, S. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101(52). – e32521. – DOI: 10.1097/MD.00000000000032521.
208. Prognostic significance of primary tumor-infiltrating lymphocytes in a contemporary melanoma cohort / R.J. Straker III, K. Krupp, C.E. Sharon [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2022. – Vol. 29. – P. 5207-5216.
209. Prognostic significance of CD163 expression and its correlation with cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in cutaneous melanoma / W.J. Lee, M.H. Lee, H.T. Kim [et al.] // *Melanoma Research*. – 2019. – Vol. 29(5). – P. 501-509. – DOI: 10.1097/CMR.0000000000000549.
210. Prognostic value of macrophage polarization markers in epithelial neoplasms and melanoma. A systematic review and meta-analysis / Á. López-Janeiro, C. Padilla-Ansala, C.E. de Andrea [et al.] // *Modern Pathology*. – 2020. – Vol. 33(8). – P. 1458-1465. – DOI: 10.1038/s41379-020-0534-z.
211. Progression of cutaneous melanoma: implications for treatment / S.P.L. Leong, M.C. Mihm Jr, G.F. Murphy [et al.] // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 2012. – Vol. 29(7). – P. 775-796. – DOI: 10.1007/s10585-012-9521-1.

212. Promising blood-based biomarkers for melanoma: Recent progress of liquid biopsy and its future perspectives / H. Kanemaru, Y. Mizukami, A. Kaneko [et al.] // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2022. – Vol. 23(4). – P. 562-577. – DOI: 10.1007/s11864-022-00948-2.

213. Prune-1 drives polarization of tumor-associated macrophages (TAMs) within the lung metastatic niche in triple-negative breast cancer / V. Ferrucci, F. Asadzadeh, F. Collina [et al.] // *iScience*. – 2021. – Vol. 24(1). – P. 101938. – DOI: 10.1016/j.isci.2020.101938.

214. Pulmonary metastatic melanoma: current state of diagnostic imaging and treatments / K.S. Zhang, T. Pelleg, S. Campbell [et al.] // *Melanoma Management*. – 2021. – Vol. 8(3). – P. MMT58. – DOI: 10.2217/mmt-2021-0001.

215. Quantity-guided drain management reduces seroma formation and wound infections after radical lymph node dissection: results of a comparative observational study of 374 melanoma patients / G. Koplin, J.W. Mall, W. Raue [et al.] // *Acta chirurgica Belgica*. – 2017. – Vol. 117(4). – P. 238-244. – DOI: 10.1080/00015458.2017.1296703.

216. Quintanilla-Dieck, M.J. Management of Early-Stage Melanoma / M.J. Quintanilla-Dieck, C.K. Bichakjian // *Facial plastic surgery clinics of North America*. – 2019. – Vol. 27(1). – P. 35-42. – DOI: 10.1016/j.fsc.2018.08.003.

217. Real-World Experience with Targeted Therapy in BRAF Mutant Advanced Melanoma Patients: Results from a Multicenter Retrospective Observational Study Advanced Melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE) / K.V. Orlova, E.V. Ledin, N.V. Zhukova [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13(11). – P. 2529. – DOI: 10.3390/cancers13112529.

218. Real-World Recurrence Rates and Economic Burden in Patients with Resected Early-Stage Melanoma / S. Jang, T. Poretta, T. Bhagnani [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2020. – Vol. 10(5). – P. 985-999. – DOI: 10.1007/s13555-020-00404-9.

219. Relative value unit impact of complex skin closures to academic surgical melanoma practices / C.M. Khandelwal, M.O. Meyers, J.J. Yeh [et

al.] // The American Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 204(3). – P. 327-331. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.014.

220. Ren, W. FOXD2-AS1 correlates with the malignant status and regulates cell proliferation, migration, and invasion in cutaneous melanoma / W. Ren, Z. Zhu, L. Wu // Journal of Cellular Biochemistry. – 2019. – Vol. 120(4). – P. 5417-5423. – DOI: 10.1002/jcb.27820.

221. Resection of Skin Cancer Resulting in Free Vascularized Tissue Reconstruction: Always a Therapeutic Failure? / T. Rauchenwald, A. Augustin, T.B. Steinbichler [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15(9). – P. 2464. – DOI: 10.3390/cancers15092464.

222. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma / S.A. Weiss, D. Hanniford, E. Hernando, O. Iman // Cancer. – 2015. – Vol. 121(23). – P. 4108-4123. – DOI: 10.1002/cncr.29634.

223. Reconstruction of anterior scalp defect with V-Y advancement flap pedicled on the temporal fascia superficialis / F. Bekara, J. Yachouh, M. Ziade [et al.] // Journal of Craniofacial Surgery. – 2012. – Vol. 23 (5). – P. 1434-5. – DOI: 10.1097/SCS.0b013e318260ebc3.

224. Rhodin, K.E. Melanoma lymph node metastases – moving beyond quantity in clinical trial design and contemporary practice / K.E. Rhodin, D.P. Fimbres, D.N. Burner // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1021057. – DOI: 10.3389/fonc.2022.1021057.

225. Ringborg, U. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm / U. Ringborg, E.M. Brahme, K. Drewiecki // Proceedings of 6th World Congress on Melanoma September 6–10, 2005. – Vancouver, Canada, 2005.

226. Role of Surgery for Metastatic Melanoma / L.M. Enomoto, E.A. Levine, P. Shen, K.I. Votanopoulos // Surgical Clinics of North America. – 2020. – Vol. 100(1). – P. 127-139. – DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.011.

227. Royal College of Pathologists of Australasia, 2010. Primary cutaneous melanoma structured reporting protocol (1st edition 2010). – URL:

<http://www.rcpa.edu.au//static/File/Asset20library/public%20documents/Publications/StructuredReporting/PRIMARY%20CUTANEOUS%20MELANOMA%20STRUCTURED%20REPORTING%20PROTOCOL.pdf> (accessed: December 1, 2011).

228. Royal College of Pathologists, 2002. Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers. – URL: <http://www.rcpath.org/index.asp> (accessed: December 1, 2011).

229. Sadurní, M.B. Breslow thickness 2.0: Why gene expression profiling is a step toward better patient selection for sentinel lymph node biopsies / M.B. Sadurní, A. Meves // *Modern Pathology*. – 2022. – Vol. 35(11). – P. 1509-1514. – DOI: 10.1038/s41379-022-01101-y.

230. Safai, B. Prognostic biomarkers in melanoma: Tailoring treatments to patient / B. Safai, A.G. Wu, C.Y. Hamby // *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. – 2021. – Vol. 14(12). – P. 44-48.

231. Sex and Gender Disparities in Melanoma / M. Bellenghi, R. Puglisi, G. Pontecorvi [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12(7). – P. 1819. – DOI: 10.3390/cancers12071819.

232. Single cell sequencing reveals endothelial plasticity with transient mesenchymal activation after myocardial infarction / L.S. Tombor, D. John, S.F. Glaser [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12(1). – P. 681. – DOI: 10.1038/s41467-021-20905-1.

233. Sobin, L.H. The TNM classification of malignant tumours / edited by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, and Ch. Wittekind. – 7th edn. 2009. – Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2010. – 310 p. – ISBN: 9781444332414.

234. Spectrum of morphologic alterations of regression in cutaneous melanoma--potential for improving disease prognosis / S. Zurac, G. Negroiu, S. Petrescu [et al.] // *Romanian journal of internal medicine*. – 2012. – Vol. 50(2). – P. 145-53.

235. Standardized synoptic cancer pathology reports: so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists / S. Lankshear, J. Srigley, T. McGowan [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory*

Medicine. – 2013. – Vol. 137(11). – P. 1599-1602. – DOI: 10.5858/arpa.2012-0656-OA.

236. Sting agonist-based treatment promotes vascular normalization and tertiary lymphoid structure formation in the therapeutic melanoma microenvironment / M. Chelvanambi, R.J. Fecek, J.L. Taylor [et al.] // The Journal for Immunotherapy of Cancer. – 2021. – Vol. 9(2). – e001906. – DOI: 10.1136/jitc-2020-001906.

237. Strickley, J.D. Cutaneous metastasis / J.D. Strickley, A.B. Jenson, J.Y. Jung // Hematology/Oncology Clinics of North America. – 2019. – Vol. 33(1). – P. 173-197. – DOI: 10.1016/j.hoc.2018.08.008.

238. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma / A. Testori, P. Rutkowski, J. Marsden [et al.] // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20(Suppl 6). – P. vi22–vi29. – DOI: 10.1093/annonc/mdp257.

239. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma / K.M. Heaton, J.J. Sussman, J.E. Gershenwald [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 1998. – Vol. 5(4). – P. 322-328. – DOI: 10.1007/bf02303495.

240. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) / D. Khayat, O. Rixe, G. Martin [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97(8). – P. 1941-1946. – DOI: 10.1002/cncr.11272.

241. Surgical Resection of Pulmonary Metastases from Melanoma in Oligometastatic Patients: Results from a Multicentric Study in the Era of Immunoncology and Targeted Therapy / E. Meacci, D. Nachira, M.T. Congedo [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15(9). – P. 2462. – DOI: 10.3390/cancers15092462

242. Surgical-site infection following lymph node excision indicates susceptibility for lymphedema: A retrospective cohort study of malignant melanoma patients / M.G. Jørgensen, N.M. Toyserkani, J.B. Thomsen, J.A. Sørensen // Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2018. – Vol. 71(4). – P. 590-596. – DOI: 10.1016/j.bjps.2017.11.026.

243. Systemic therapy of melanoma: ASCO guideline / R. Seth, H. Messerschmith, V. Kaur [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38(33). – P. 3947-3970. – DOI: 10.1200/JCO.20.00198.
244. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma / S. Pasquali, A.V. Hadjinicolaou, V. Chiarion Sileni [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2018. – Vol. 2(2). – P. CD011123. – DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2.
245. Scala, J. New Trends in Cutaneous Melanoma Surgery / J. Scala, A. Vojvodic, P. Vojvodic // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 7(18). – P. 3090-3092. – DOI: 10.3889/oamjms.2019.828.
246. Scolyer, R.A. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients / R.A. Scolyer, V.G. Prieto // *Surgical Oncology Clinics of North America*. – 2011. – Vol. 20(1). – P. 19-37. – DOI: 10.1016/j.soc.2010.09.006.
247. Tan, S. Understanding Keloid Pathobiology From a Quasi-Neoplastic Perspective: Less of a Scar and More of a Chronic Inflammatory Disease With Cancer-Like Tendencies / S. Tan, N. Khumalo, A. Bayat // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1810. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.01810.
248. Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy / X. Xiang, J. Wang, D. Lu, X. Xu Targeting // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2021. – Vol. 6(1). – P. 75. – DOI: 10.1038/s41392-021-00484-9.
249. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy in melanoma / R. Cabrita, M. Lauss, A. Sanna [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 577(7791). – P. 561-565. – DOI: 10.1038/s41586-019-1914-8.
250. The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma / R.Z. Karim, K.S. van den Berg, M.H. Colman [et al.] // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 52(2). – P. 130-138. – DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02921.x.
251. The Effect of Age on the Acquisition and Selection of Cancer Driver Mutations in Sun-Exposed Normal Skin / B. Hernando, M. Dietzen, G. Parra [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32(3). – P. 412-421. – DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.023.

252. The gene expression profiles of primary and metastatic melanoma yields a transition point of tumor progression and metastasis / A.I. Riker, S.A. Enkemann, O. Fodstad [et al.] // *BMC Medical Genomics*. – 2008. – Vol. 1. – P. 13. – DOI: 10.1186/1755-8794-1-13.

253. The immune microenvironment confers resistance to MAPK pathway inhibitors through macrophage-derived TNF α / M.P. Smith, B. Sanchez-laorden, K.O. Brien [et al.] // *Cancer Discov.* – 2014. – Vol. 4(10). – P. 1214-1229. – DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1007.

254. The Influence of Tumor Microenvironment on Immune Escape of Melanoma / A. Simiczyjew, E. Dratkiewicz, J. Mazurkiewicz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(21). – P. 8359. – DOI: 10.3322/caac.21654.

255. The local immune landscape determines tumor PD-L1 heterogeneity and sensitivity to therapy / Y. Wei, Q. Zhao, Z. Gao [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129(8). – P. 3347-3360. – DOI: 10.1172/JCI127726.

256. The number and localization of CD68+ and CD163+ macrophages in different stages of cutaneous melanoma / S. Salmi, H. Siiskonen, R. Sironen [et al.] // *Melanoma Research*. – 2019. – Vol. 29. – Issue 3. – P. 237-247. – DOI: 10.1097/CMR.0000000000000522.

257. The role of tumor-associated macrophages and soluble mediators in pulmonary metastatic melanoma / K. Xiong, M. Qi, T. Stoeger [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1000927. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1000927.

258. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis / L.-Q. Fu, W.-L. Du, M.-H. Cai [et al.] // *Cellular Immunology*. – 2020. – Vol. 353. – P. 104119. – DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104119.

259. The spectrum of scarring in craniofacial wound repair / H.E. DesJardins-Park, S. Mascharak, M.S. Chinta [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 322. – DOI: 10.3389/fphys.2019.00322.

260. The tension biology of wound healing / H.I. Harn, R. Ogawa, C.K. Hsu [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2019. – Vol. 28(4). – P. 464-471. – DOI: 10.1111/exd.13460.
261. The clinical significance of indeterminate pulmonary nodules in melanoma patients at baseline and during follow-up chest CT / M. Soliman, T. Petrella, P. Tyrrell [et al.] // *European Journal of Radiology Open*. – 2019. – Vol. 6. – P. 85-90. – DOI: 10.1016/j.ejro.2019.02.003.
262. The complex role of tumor-infiltrating macrophages / A. Christofides, L. Strauss, A. Yeo [et al.] // *Nature Immunology*. – 2022. – Vol. 23(8). – P. 1148-1156. – DOI: 10.1038/s41590-022-01267-2.
263. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm / U. Veronesi, N. Cascinelli, J. Adamus [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1988. – Vol. 318(18). – P. 1159-1162. – DOI: 10.1056/NEJM198805053181804.
264. Thompson, J.F. Melanoma – a management guide for GPs / J.F. Thompson, R.A. Scolyer, R.F. Kefford // *Australian Family Physician*. – 2012. – Vol. 41 (7). – P. 470-473.
265. Thompson, J.F. Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling / J.F. Thompson, R.A. Scolyer, R.F. Kefford // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374(9687). – P. 362-365. – DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61397-0.
266. Tímár, J. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and Therapy Prediction / J. Tímár, A. Ladányi // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23(10). – P. 5384. – DOI: 10.3390/ijms23105384.
267. Transforming growth factor-beta signaling in fibrotic diseases and cancer-associated fibroblasts / X. Shi, C.D. Young, H. Zhou, X. Wang // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10(12). – P. 1666. – DOI: 10.3390/biom10121666.
268. Trends in Skin Melanoma Burden: Findings From the Global Burden of Disease Study / C. Siotos, M.W. Grunvald, G. Damoulakis [et al.] // *Eplasty*. – 2022. – Vol. 22. – P. e9.

269. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up / S.T. Paijens, A. Vledder, M. de Bruyn [et al.] // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. – 2020. – Vol. 8(2). – P. e000848. – DOI: 10.1136/jitc-2020-000848.
270. Tumor microenvironment and immunotherapy of oral cancer / C. Liu, M. Wang, H. Zhang [et al.] // *European Journal of Medical Research*. – 2022. – Vol. 27(1). – P. 198. – DOI: 10.1186/s40001-022-00835-4.
271. Tumor Microenvironments in Skin Carcinogenesis / S.R. Georgescu, M. Tampa, C.I. Mitran [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 1226. – P. 123-142. – DOI: 10.1007/978-3-030-36214-0_10.
272. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity / Y. Pan, Y. Yu, X. Wang, T. Zhang // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 583084. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084.
273. Tumor-derived extracellular vesicles: molecular parcels that enable regulation of the immune response in cancer / C. Sheehan, C. D'Souza-Schorey // *Journal of Cell Science*. – 2019. – Vol. 132(20). – P. jcs235085. – DOI: 10.1242/jcs.235085.
274. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era / S.T. Paijens, A. Vledder, M. de Bruyn, H.W. Nijman // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2021. – Vol. 18(4). – P. 842-859. – DOI: 10.1038/s41423-020-00565-9.
275. Ultradeep Sequencing Differentiates Patterns of Skin Clonal Mutations Associated with Sun-Exposure Status and Skin Cancer Burden / L. Wei, S.R. Christensen, M.E. Fitzgerald [et al.] // *Science Advances*. – 2021. – Vol. 7(1). – P. eabd7703. – DOI: 10.1126/sciadv.abd7703.
276. Ultrasound morphology of inguinal lymph nodes may not herald an associated pathology / F.M. Solivetti, F. Elia, D. Graceffa, A. Di Carlo // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2012. – Vol. 31(1). – P. 88. – DOI: 10.1186/1756-9966-31-88.

277. Update on the Diagnosis and Management of Desmoplastic Melanoma / A. Boada Garcia, A. Quer Pi-Sunyer, N. Richarz, A. Jaka-Moreno // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2022. – Vol. 113(1). – P. 47-57. – DOI: 10.1016/j.ad.2021.06.004.
278. Upregulated Histone Deacetylase 6 Associates with Malignant Progression of Melanoma and Predicts the Prognosis of Patients / Z. Hu, Y. Rong, S. Li [et al.] // *Cancer Management and Research*. – 2020. – Vol. 12. – P. 12993-13001. – DOI: 10.2147/CMAR.S284199.
279. Use of Low-Thrombin Fibrin Sealant Glue After Axillary Lymphadenectomy for Breast Cancer to Reduce Hospital Length and Seroma / A. Conversano, C. Mazouni, A. Thomin [et al.] // *Clinical Breast Cancer*. – 2017. – Vol. 17 (4). – P. 293-297. – DOI: 10.1016/j.clbc.2016.12.013.
280. UV-Induced Somatic Mutations Driving Clonal Evolution in Healthy Skin, Nevus, and Cutaneous Melanoma / A. Loras, M. Gil-Barrachina, M-Á. Marqués-Torrejón [et al.] // *Life (Basel)*. – 2022. – Vol. 12(9). – P. 1339. – DOI: 10.3390/life12091339.
281. Vaupel, P. Fatal Alliance of Hypoxia-/HIF-1 α -Driven Microenvironmental Traits Promoting Cancer Progression / P. Vaupel, G. Multhoff // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 1232. – P. 169-176. – DOI: 10.1007/978-3-030-34461-0_21.
282. Vaupel, P. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression / P. Vaupel, H. Schmidberger, A. Mayer // *International Journal of Radiation Biology*. – 2019. – Vol. 95(7). – P. 912-919. – DOI: 10.1080/09553002.2019.1589653.
283. Wada-Ohno, M. Adjuvant therapy for melanoma / M. Wada-Ohno, T. Ito, M. Furue // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2019. – Vol. 20(8). – P. 63. – DOI: 10.1007/s11864-019-0666-x.
284. Winkler, J.K. Melanoma recognition by a deep learning convolutional neural network-Performance in different melanoma subtypes and localisations / J.K. Winkler, K. Sies, C. Fink // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 127. – P 21-29. – DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.020.

285. Wicks, E.E. Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical translation / E.E. Wicks, G.L. Semenza // *Journal of Clinical Investigation*. – 2022. – Vol. 132(11). – P. e159839. – DOI: 10.1172/JCI159839.
286. Wound healing: A cellular perspective / M. Rodrigues, N. Kosaric, C.A. Bonham, G.C. Gurtner // *Physiological Reviews*. – 2019. – Vol. 99(1). – P. 665-706. – DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
287. Wysocki, W.M. Fallen dogmas: recent advances in locoregionally advanced melanoma / W.M. Wysocki, A. Grela-Wojewoda, M. Jankowski // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 131(5). – P. 464-468. – DOI: 10.20452/pamw.15936.
288. Zhang, Y. Advanced Acral Melanoma Therapies: Current Status and Future Directions / Y. Zhang, S. Lan, D. Wu // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2022. – Vol. 23(10). – P. 1405-1427. – DOI: 10.1007/s11864-022-01007-6.
289. Zitelli, J.A. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma./ J.A. Zitelli, C.D. Brown, B.H. Hanusa // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1997. – Vol. 37(3 Pt 1). – P. 422-429. – DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70144-0.
290. Can Gentamicin-collagen Sponges Prevent Seroma Formation Following Mastectomy? / B. Ten Wolde, F.J.H. van den Wildenberg, F. Polat [et al.] // *Clinical Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 18(5). – P. e1023-e1026. – DOI: 10.1016/j.clbc.2018.02.011.
291. Cancer statistics, 2021 / R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal // *CA A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71(1). – P. 7-33. – DOI: 10.3322/caac.21654.
292. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 / K.D. Miller, L. Nogueira, A.B. Mariotto [et al.] // *CA A Cancer Journal for Clinicians*. – 2019. – Vol. 69(5). – P. 363-385. – DOI: 10.3322/caac.21565.
293. Cancer-associated fibroblasts impair the cytotoxic function of NK cells in gastric cancer by inducing ferroptosis via iron regulation / L. Yao, J. Hou, X. Wu [et al.] // *Redox Biology*. – 2023. – Vol. 67. – P. 102923. – DOI: 10.1016/j.redox.2023.102923.

294. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through paracrine IL-6 signalling / C.R. Goulet, A. Champagne, G. Bernard [et al.] // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 137. – DOI: 10.1186/s12885-019-5353-6.
295. Carr, S. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma / S. Carr, C. Smith, J. Wernberg // *Surgical Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 100(1). – P. 1-12. – DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.005.
296. CD4 (+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis / J.C. Zampell, A. Yan, S. Elhadad [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(11). – P. e49940. – DOI: 10.1371/journal.pone.0049940.
297. Cherepakhin, O.S. Genomic and Transcriptomic Underpinnings of Melanoma Genesis, Progression, and Metastasis / O.S. Cherepakhin, Z.B. Argenyi, A.S. Moshiri // *Cancers*. – 2021. – Vol. 14(1). – P. 123. – DOI: 10.3390/cancers14010123.
298. College of American Pathologists, 2011. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. – URL: http://www.cap.org/apps/doc/committees/cancer/cancer_protocols/2011/SkinMelanoma11protocol.pdf (accessed: December 1, 2011).
299. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma / M.B. Faries, J.F. Thompson, A.J. Cochran [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376(23). – P. 2211-2222. – DOI: 10.1056/NEJMoa1613210.
300. Confirmatory trial of non-amputative digit preservation surgery for subungual melanoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1602, J-NAIL study protocol) / K. Tanaka, Y. Nakamura, T. Mizutani [et al.] // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 1002. – DOI: 10.1186/s12885-019-6248-2.
301. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma / R. Essner, J.H. Lee, L.A. Wanek [et al.] // *Arch Surg*. – 2004. – Vol. 139(9). – P. 961-966. – DOI: 10.1001/archsurg.139.9.961.
302. Corneal keloid presenting forty years after penetrating injury: Case report and literature review / J.R. Palko, S. Arfeen, A.V. Farooq [et al.] // *Survey of*

Ophthalmology. – 2019. – Vol. 64(5). – P. 700-706. – DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.02.010.

303. Correction to: New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment / P.A. Ascierto, L. Borgognoni, G. Botti [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2019. – Vol. 17(1). – P. 315.

304. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system / A.C. Buzaid, M.I. Ross, C.M. Balch [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1997. – Vol. 15(3). – P. 1039-1051. – DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1039.

305. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC) / Y.K. Chae, A. Arya, W. Iams [et al.] // The Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2018. – Vol. 6(1). – P. 39. – DOI: 10.1186/s40425-018-0349-3.

306. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / O. Michielin, A.C.J. van Akkooi, P.A. Ascierto [et al.] // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30(12). – P. 1884-1901. – DOI: 10.1093/annonc/mdz411.

307. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature / P. Medhi, M. Biswas, D. Das, S. Amed // Journal of Cytology. – 2012. – Vol. 29 (3). – P. 208-210. – DOI: 10.4103/0970-9371.101181.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патенты

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2719915

Способ улучшения оттока лимфы в послеоперационный период после лимфаденэктомии

Патентообладатели: *Яргунин Сергей Анатольевич (RU), Шаров Сергей Викторович (RU), Тихонова Екатерина Николаевна (RU)*

Авторы: *Яргунин Сергей Анатольевич (RU), Шаров Сергей Викторович (RU), Тихонова Екатерина Николаевна (RU)*

Заявка № 2019109858
Приоритет изобретения 03 апреля 2019 г.
Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 23 апреля 2020 г.
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 03 апреля 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2754100**Способ определения степени агрессивности течения
меланомы кожи**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Алтайский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Лазарев Александр Федорович (RU), Яргуни Сергей
Анатольевич (RU), Лазарев Сергей Александрович (RU)*

Заявка № 2021104031

Приоритет изобретения 16 февраля 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 26 августа 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 16 февраля 2041 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



PATENT

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

No 2827292

Способ ушивания раны после паховой или пахово-бедренной лимфаденэктомии

Патентообладатель: **Яргунин Сергей Анатольевич (RU)**

Авторы: *Яргунин Сергей Анатольевич (RU), Решетов Игорь Владимирович (RU), Шойхет Яков Нахманович (RU), Яргунин Владимир Сергеевич (RU)*

Заявка № 2024109384

Приоритет изобретения 08 апреля 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **23 сентября 2024 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **08 апреля 2044 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 00922700630065424567000002026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с: 01.07.2012 по: 03.10.2025

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2828955

Способ лечения меланомы кожи конечностей 0-III стадий

Патентообладатель: **Яргунин Сергей Анатольевич (RU)**

Авторы: **Яргунин Сергей Анатольевич (RU), Решетов Игорь Владимирович (RU), Шойхет Яков Нахманович (RU), Яргунин Владимир Сергеевич (RU)**

Заявка № **2024108971**Приоритет изобретения **04 апреля 2024 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **21 октября 2024 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **04 апреля 2044 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 0692e761a6300b54f2401670b0cc2026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2021622349

**«Пациенты с хирургическим методом лечения
верифицированной первичной меланомы кожи»**

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Шойхет Яков Нахманович (RU), Яргунин Сергей
Анатольевич (RU), Пятаков Станислав Николаевич (RU)**

Заявка № 2021622286

Дата поступления 25 октября 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 29 октября 2021 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2024623243

**Пациенты с первичной и метастатической меланомой
кожи на территории Краснодарского края за период
2009-2020гг**

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования Первый
Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет) (RU)*

Авторы: *Решетов Игорь Владимирович (RU), Яргунин Сергей
Анатольевич (RU), Самойлова Светлана Ивановна (RU)*

Заявка № 2024622926

Дата поступления 09 июля 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных 22 июля 2024 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 42966a0b1c15a13568a9f6a85a173b4a47
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 19.07.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов