

*На правах рукописи*



**Яргунин Сергей Анатольевич**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.16. Пластическая хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства»

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
член корреспондент РАН  
доктор медицинских наук, профессор  
академик РАН

**Шойхет Яков Нахманович**

**Решетов Игорь Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Титов Константин Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник

**Гамаюнов Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, государственное автономное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт клинической онкологической диспансер», главный врач

**Сарибекян Эрик Карлович** - доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» апреля 2025 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.3/7) и на сайте организации <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук



**Ветшев Федор Петрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Хирургическое лечение меланомы кожи (МК) в настоящее время подразумевает иссечение опухоли с отступлением от края в зависимости от толщины (Строяковский Д.Л. и др., 2022).

Не изучена роль применения широкого иссечения первичной МК и пластических приемов для устранения послеоперационных дефектов (Прждецкий Ю.В., 2010). Остается дискуссионным вопрос, какие разрезы использовать для иссечения первичной опухоли и каким способом необходимо закрывать дефект тканей, образовавшийся после иссечения МК (Khandelwal S.M. et al., 2012; Harn H.I. et al., 2019 и др.).

При метастатическом поражении лимфоузлов (л/у) МК выполняется лимфаденэктомия [ЛАЭ] (Veronesi, U., 1988), после которой осложнения возникают у трети пациентов (Tanaka, K. et al., 2019). Одним из частых осложнений после ЛАЭ у пациентов с МК является длительная послеоперационная лимфорея (Korlin G. et al., 2017), которая может приводить к повышенному риску развития лимфэдемы (Jørgensen M.G. et al., 2018). В литературе описаны методы борьбы с послеоперационной лимфореей, инфекцией и образованием сером с применением современных электрохирургических приборов (Milietello G. et al., 2016), остановкой кровотечения (Ten Wolde V. et al., 2018 и др.). Ни один из методов не решает проблему длительной лимфореей (Jørgensen M.G. et al., 2018 и др.).

Актуальным является необходимость документировать ключевые диагностические критерии, по которым устанавливается окончательный диагноз, обеспечить гистологические и другие параметры, важные для прогноза лечения пациента (Thompson J.F. et al., 2009; Lankshear S. et al., 2013 и др.). В отечественных руководствах описаны критерии формирования диагноза первичной или метастатической МК, но отсутствуют алгоритмы их описания (Строяковский Д.Л. и др., 2022 и др.).

Для прогнозирования ответа на лечение в основном используются молекулярные биомаркеры (Зарецкий А.Р. и др., 2021). Спорным остается изучение уровня лимфоидной инфильтрации как независимого показателя выживаемости пациентов с МК (Straker, R.J. et al., 2022). Оценка экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, силы мутаций BRAF и др. исследовалась в основном как предиктор клинического ответа и лучшей выживаемости на лечение иммунно-онкологическими или таргетными препаратами (Зарецкий А.Р., и др. 2021; Kanemaru H, 2022).

Для мониторинга за пациентами с МК применяются многочисленные методы, влияющие на выживаемость, такие как оценка иссеченных опухолей, использование биомаркеров и

методов визуализации (Mohammadpour A. et al., 2019), определение толщины опухоли, ее изъязвления (Bonachela N.L. et al., 2021; Garbe C. et al., 2022 и др.), состояние лимфатических узлов (Garbe C. et al., 2022), стадия (Rockberg J. et al., 2016), различные отдаленные мишени метастазирования (Abdel-Rahman O., 2018), сила противоопухолевого иммунного ответа организма (Hu Z. et al., 2020 и др.), раса, пол и возраст (D'Ecclesiis O., et al., 2021; Ji Q. et al., 2022 и др.), семейное положение (Yang J. et al., 2019), способы лечения заболевания (Pasquali S. et al., 2018 и др.). Многие данные отражены в AJCC (Weiss S.A. et al., 2015). Актуальности добавляет тот факт, что многие маркеры не являются абсолютно прогностическими (Ascierto P.A. et al., 2018), а также остаются ограничения на использование только системы определения стадии AJCC, а результаты выживания могут широко варьировать у пациентов с одной и той же стадией (Weiss S.A. et al., 2015). Остро стоит необходимость в новых доступных прогностических моделях для улучшения диагностики и лечения инвазивной МК (Schadendorf D. et al., 2018).

### **Степень разработанности темы исследования**

Современные исследования по лечению первичной меланомы кожи (МК) доказывают эффективность хирургического лечения, заключающегося в иссечении опухоли согласно принятым отступлениям от края опухоли (Строяковский Д.Л. и др., 2022; NCCN Guidelines 2.2021), проведению регионарной ЛАЭ при локорегионарном прогрессировании (Veronesi, U., 1988). Оценка экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, мутации *BRAF* исследовались как предиктор клинического ответа на лечение и лучшей выживаемости (Зарецкий А.Р., и др. 2021; Kanamaru, H. et al., 2022). Выполнение патогистологического исследования с формированием окончательного диагноза способствует определению тактики дальнейшего лечения (Строяковский Д.Л. и др., 2022). На риски прогрессирования процесса указывают многие прогностические факторы (Yang J. et al., 2019; Зарецкий, А.Р. и др., 2021). На прогрессирование заболевания и выживаемость пациентов с МК влияет состав микроокружения опухоли (Simiczujew A. et al., 2020), аномальное образование рубцов в зоне после первичного иссечения опухоли (Tan S. et al., 2019) и др. Но один фактор прогноза не является абсолютно прогностическим, а многие либо малоэффективны для оптимизации решений в лечебном процессе либо имеют ограничения на использование [система стадирования AJCC] (Ascierto P.A. et al., 2018). Тем не менее, результаты прогнозирования периода выживания могут широко варьировать у больных с одной и той же стадией и сходным лечением (Weiss S.A. et al., 2015).

В то же время, роль и локализация иссечения первичной МК, метода закрытия послеоперационного дефекта, биологические свойства опухоли, ее микроокружения, взаимное влияние этих факторов на выживаемость больных - не изучались. Малоэффективными

являются попытки снизить лимфорею у пациентов после регионарных ЛАЭ. При наличии в отечественных руководствах критериев для формирования диагноза первичной или метастатической МК, количество которых постоянно увеличивается - отсутствуют алгоритмы их описания. С учетом несовершенства существующих прогностических моделей для повышения точности определения риска в выживаемости пациентов, своевременного назначения адекватного лечения, существующая ситуация диктует необходимость создания новых доступных прогностических инструментов.

### **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**

1. 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.

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

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

4. 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.

5. Усовершенствован способ эллипсоидного иссечения МК конечностей 0-III st.: патент на изобретение № 2828955 «Способ лечения меланомы кожи конечностей 0-III стадий».

6. 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».

7. 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».

8. 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».

9. 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 2009-2020 гг.».

## 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 меланомо-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**

Диссертация соответствует пунктам: 2, 4, 10 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Диссертация соответствует пунктам: 1, 4, 6 и 15 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, изучено 432 стационарные карты.

Длительность наблюдения за отдаленными результатами лечения составляла до 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); Российский экспертный совет по меланоме Международного комитета GMTF (Москва, 2014); на XIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015); на 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); на 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); 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 МК в зависимости от локализации и биологических свойств внедрены в 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 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России(Сеченовский Университет).

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

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», «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 ФГБУ ФНКЦ ФМБА 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 локализации, в частности, при операциях на конечностях, защищенного патентом Российской Федерации, биологических предикторов в хирургическом методе широкого иссечения и пластического замещения дефекта тканей, особенностей послеоперационного ведения больных после подмышечных, паховых/пахово-бедренных лимфодиссекций, защищенных патентами Российской Федерации, использовании в описании операционного материала меланома-ориентированных чек-листов, 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (г. Москва) 2013 по 2024 гг. Произведено исследование с включением больных с меланомой кожи, находившихся на лечении в хирургическом отделении Клинического онкологического диспансера №1 (г. Краснодар) в 2009-2020 гг. Исследование носило характер моноцентрового, ретроспективно-проспективного, рандомизированного в параллельных группах. Для исследования был разработан дизайн (Рисунок 1).

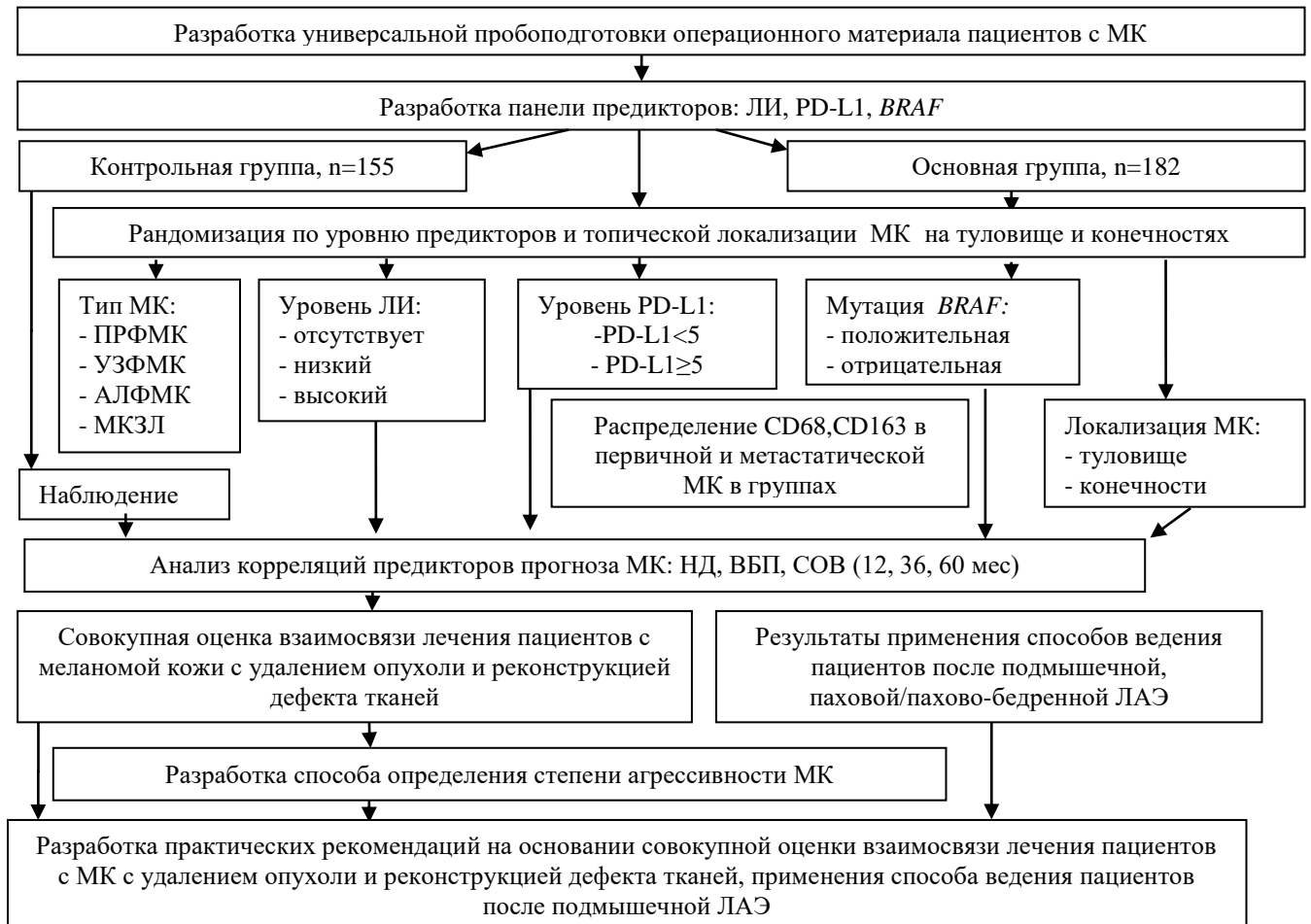


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Характеристика больных меланомой кожи.** 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 исследовании, морфологическая верификация МК (0-IIIc st. заболевания), возраст  $\geq 18$  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.

В основную исследуемую группу внесены 182 пациента, которым перед операцией в сроки от 5-7 дней производилась полнослойная трепан-биопсия опухоли. Для облегчения описания свойств опухоли был разработан чек-лист пробоподготовки, по которому и исследовался биоптат (Рисунок 2) 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, наличию сопутствующих заболеваний, локализации опухоли, типу выполненного оперативного вмешательства, стадии заболевания, гистологической форме, толщине по Бреслоу, изъязвлению, биологическим свойствам опухоли, виду адъювантного лечения ( $p > 0,050$ )).

Основными конечными точками изучения в данном исследовании были ВВП 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 (Рисунок 1).

**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. Из 337 пациентов чек-лист применялся у 209 пациентов (у 127 пациентов из основной группы и у 82 пациентов из контрольной группы). У 128 пациентов осуществлялось произвольное описание материала (у 55 пациентов из основной группы и у 73 пациента из контрольной группы).

Исследовались ВБП, СОВ у пациентов всей когорты в сравнении по группам в зависимости от стадии заболевания в периоды 12, 36 и 60 месяцев (Рисунок 2).

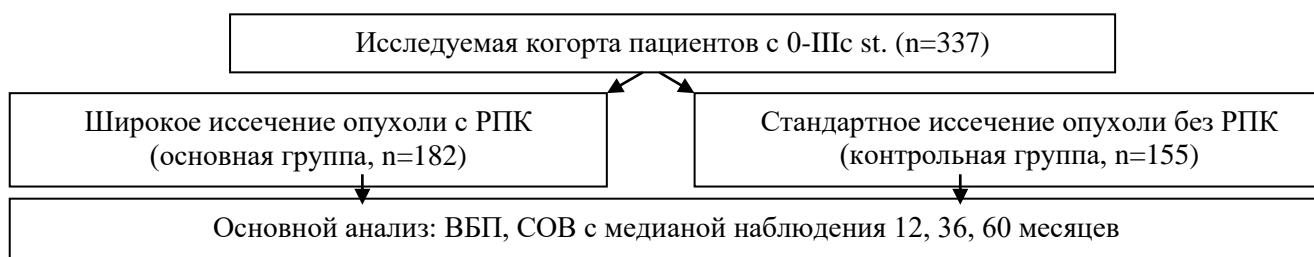


Рисунок 2 – Исследование выживаемости пациентов в основной и контрольной группах в зависимости от стадии опухолевого процесса

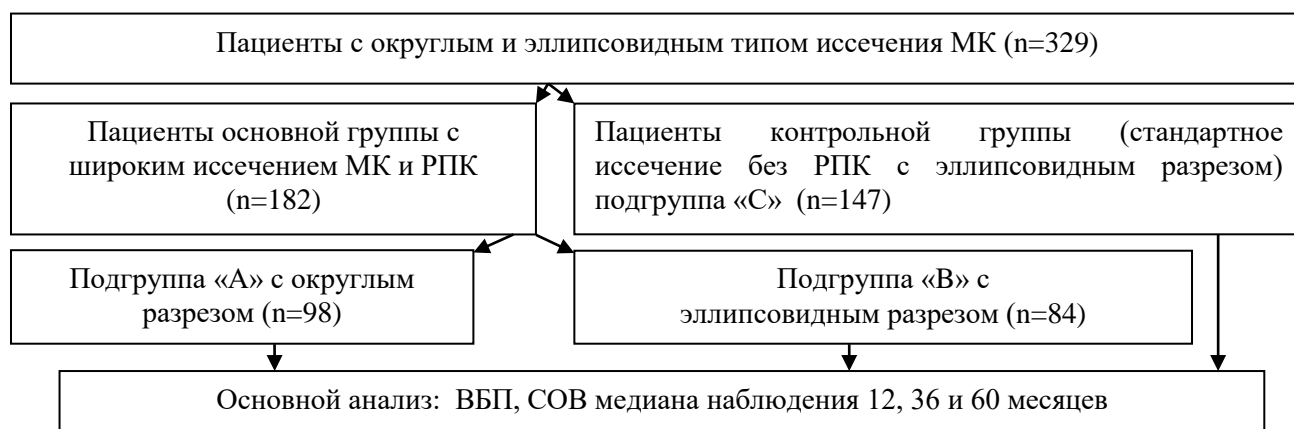


Рисунок 3 – Влияние типа разреза с РПК на ВБП и СОВ у пациентов с первичной МК

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 эллипсоидного (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 3).

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 (локорегинарное или отдаленное метастазирование) для выбора 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 из основной группы и 15 из контрольной группы) и 9 пациентов с акральными локализациями (4 из основной группы и 5 - из контрольной группы).

Таким образом, использовались данные 298 пациентов (168-ми на туловище и 130-ти на конечностях. При локализации МК на туловище (n=168) в основной группе было 86 пациентов. Из них 45 (52,3%) пациентов с округлым иссечением опухоли и 41 (47,7%) с эллипсоидным иссечением. В контрольной группе 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 эллипсоидным 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 эллипсоидное) и вариантов закрытия дефекта (с РПК или без него) (Рисунок 4).

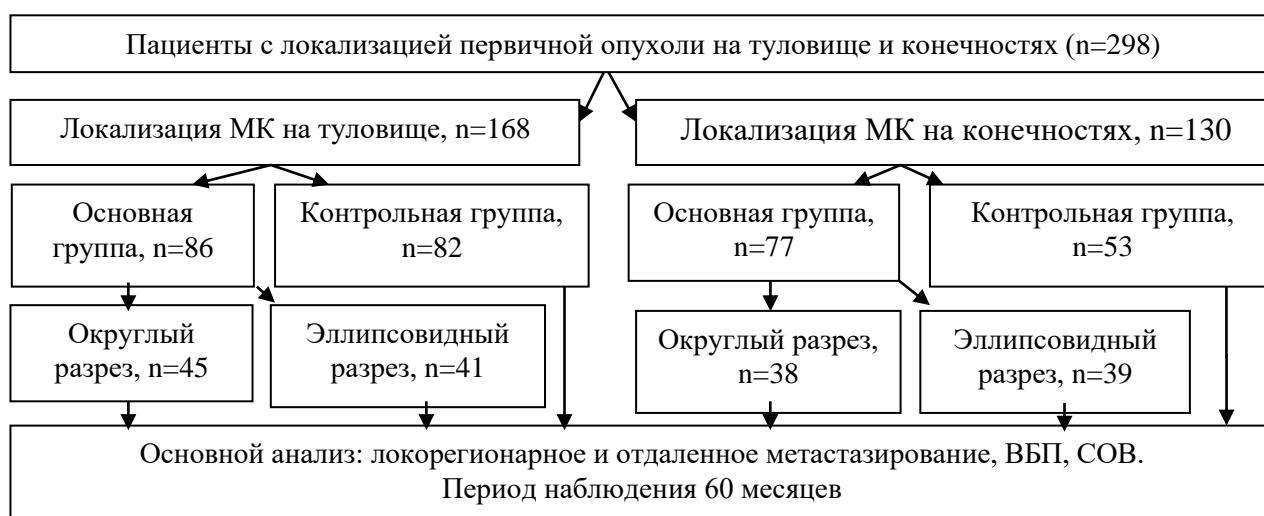


Рисунок 4 – Изучение мишеней прогрессирования у пациентов с первичной МК туловища в основной и контрольной группах с разным типом иссечения опухоли за 60 месяцев

Исследовалась эффективность способа послеоперационного ведения пациентов после подмышечной ЛАЭ при наличии метастатического поражения регионарных л/у. Анализ проведен у 74 больных. Все пациенты были разделены на 2 группы: основную (35 пациентов) и контрольную (39 пациентов). У пациентов основной группы после постановки дренирующей системы Редона и полного ушивания раны, наочно устанавливался эластичный гидрвалик. У пациентов в группе контроля валик не использовался. Основными конечными точками исследования были: количество дней значимой экссудации по дренажу и количество послеоперационных койко-дней. Группы были сравнимы по полу, возрасту, стадии заболевания, ИМТ ( $p>0,05$ ).

Проводилось исследование эффективности особенностей ушивания раны у пациентов после паховой/пахово-бедренной ЛАЭ при наличии метастатического поражения регионарных л/у. Анализ проведен у 40 больных. В обеих группах выполнялась стандартная паховая/пахово-бедренная ЛАЭ. В основной группе ( $n=20$ ) пациентов рана ушивалась с применением «точечных» швов и 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 ( $p>0,05$ ). Основным анализом было количество дней активной экссудации по дренажу и койко-дней нахождения пациента в стационаре. Также отслеживались ранние и поздние послеоперационные осложнения.

Исследовалась ВБП и СОВ пациентов в основной и контрольной группах в зависимости от формы опухоли (Рисунок 5).

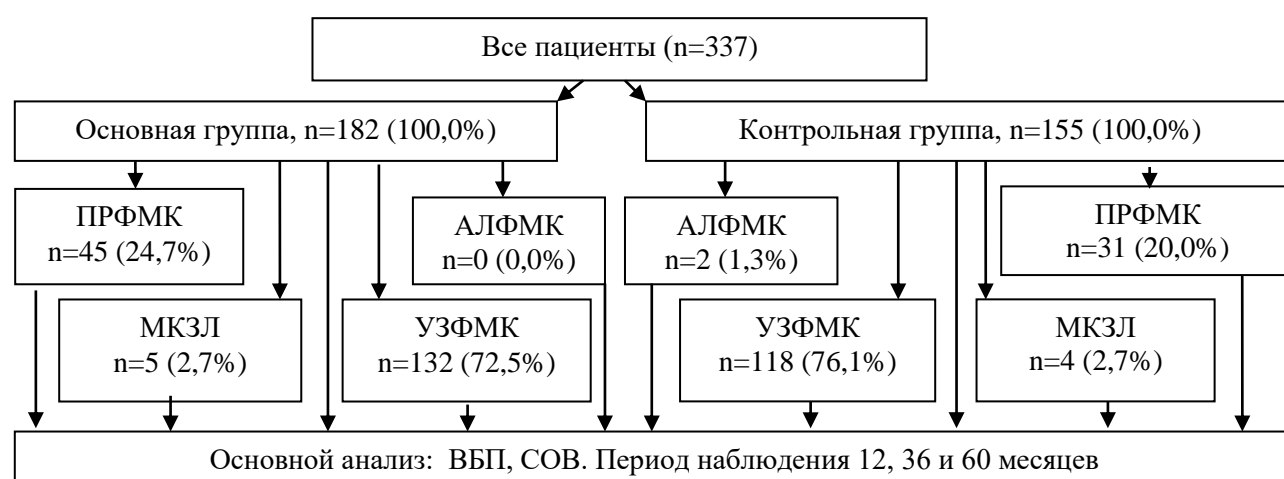


Рисунок 5 – Влияние типа опухоли на ВБП и СОВ у пациентов с первичной МК основной группы и группы сравнения

Выполнено исследование ВБП и СОВ между основной и контрольной группами в зависимости от уровня ЛИ опухоли. Производились исследования ВБП и СОВ за 12, 36 и 60 месяцев у пациентов основной и контрольной групп с 0-IIa st. и IIb-IIc st. в зависимости от

уровня PD-L1, наличия мутации *BRAF*. Исследовались изменения уровня и распределения TAM (CD68 и CD163) в первичных и метастатических опухолях пациентов в группах сравнения для изучения их возможной маркерной функции в прогнозе выживаемости больных.

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

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.

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.

#### **МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**

**Панель пробоподготовки.** Разработанная панель пробоподготовки включала: лимфоидную инфильтрацию, уровень PD-L1, *BRAF*-мутацию, форму МК. К неблагоприятным факторам прогноза были отнесены: высокая лимфоидная инфильтрация опухоли, высокий уровень PD-L1, положительная *BRAF*-мутация, а также узловая форма МК.

Для облегчения описания свойств опухоли был разработан чек-лист пробоподготовки (Рисунок 6) для установки окончательного клинического диагноза, на основании которого во многом формируется дальнейшее лечение пациентов. Кроме стандартных, рекомендованных в клинических рекомендациях признаков, необходимых для установления стадии процесса, 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. При описании операционного материала с помощью чек-листа информативность описания первичной опухоли была 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 перинеуральной, сосудистой инвазии, наличия транзитных/сателлитных метастазов – на 100,0%. 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%.

| ГБУЗ «КОД№1» МЗ КК<br>Направление на патогистологическое исследование пигментного образования кожи                |                               |  |                                   |
|---|-------------------------------|--|-----------------------------------|
| ФИО пациента  | Возраст                       | пол  |                                   |
| Их отделение  | Больным                       | и.б.№  |                                   |
| Материал взят   | 20 г                          | Доставлен в ПАО  |                                   |
| Лечащий врач  | Принял                        |  |                                   |
| Тип биопсии   | Эксцизионная                  | Широкое иссечение  | Неузловая                         |
| Регионарная клетчатка   | Есть                          | Нет  |                                   |
| Клинические данные  |                               |  |                                   |
| Локализация удаленного новообразования  |                               |  |                                   |
| Длительность существования новообразования  |                               |  |                                   |
| Возникновение изменений размеров, цвета, контуров, перифокальной гиперемии, появления шелушения, изъязвления, др. |                               |  |                                   |
| Давность возникновения изменений  |                               |  |                                   |
| Наличие факторов риска и провокационных причин (травма, инсоляция, солприж, др.)                                  |                               |  |                                   |
| Наличие субъективных ощущений (зуд, боль, др.)  |                               |  |                                   |
| Наличие семейного анамнеза  |                               |  |                                   |
| Результаты дерматоскопии  |                               | Асимметрия пигментации и строения<br>Атипичная пигментная сеть<br>Бело-голубые структуры |                                   |
| Клинический диагноз   |                               |  |                                   |
| Микроописание:  |                               |  |                                   |
| Локут кожи размерами:   | ширина мм                     | длина мм   | толщина ПБК мм                    |
| Границы резекции  | Периферическая в              | мм   | блоки №                           |
|   | Глубокая в                    | мм   |                                   |
| Образование   | Узловое                       | Пятно  | блоки №                           |
|   | Максимальный диаметр          | мм   |                                   |
|   | Высота                        | мм   |                                   |
|   | Границы четкие                | нечеткие   |                                   |
|   | Пигментация                   | есть   |                                   |
| Сателлиты   | Есть                          | Нет  | Количество                        |
| <b>Микроописание:</b>   |                               |  |                                   |
| Границы резекции  |                               |  |                                   |
| Периферическая  | опухолевого роста             | нет  | есть (in situ / инвазивный)       |
| Глубокая  | опухолевого роста             | нет  | есть (in situ / инвазивный)       |
| Тип роста   | Лентико меланома              | Поверхностно-распространяющийся  | Узловой                           |
|   | Акральное - лентигинозное     | Десмопластический  | Нейротрофический                  |
| Основной компонент  | in situ                       |  | инвазивный                        |
| Breslow mm  | Klark level                   | I  | II III IV V                       |
| Изъязвление   | есть (максимальный размер) мм |  | нет                               |
| Инвазия в лимфатические кровеносные капилляры   |                               |  | Есть нет                          |
| Перимеральная инвазия   |                               |  | Есть нет                          |
| Регрессия   |                               |  | Есть нет                          |
| Микросателлиты  |                               |  | Есть нет                          |
| Предсуществующий невус  | есть                          | нет  | сомнительно диспластический невус |
| Митотическая активность   | на мм <sup>2</sup>            |  |                                   |
| Лимфоидная инфильтрация   | отсутствует                   | слабо выраженная   | выраженная                        |
| Тип клеток  | эпителиальные                 | Веретенообразные   | неусовобразные                    |
|   |                               | Баллонообразные  | гигантские                        |
| Включатке обнаружено  | лимфоузлов, из них с мет      |  | блоки №                           |
| Генетическое исследование   | BRAF                          | NRAS   | C-KIT PD-L1                       |
| Патоморфологическое заключение:   |                               |  |                                   |
| Патоморфологическая стадия  |                               |  |                                   |
|   | pT                            | N  | M                                 |
| Врач  | Дата                          |  | 20 г                              |

Рисунок 6 – Чек-лист пробоподготовки операционного материала при меланоме кожи

### Применение разработанных способов хирургии 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 РПК.

Пример широкого округлого иссечения первичной МК с пластическим замещением дефекта тканей по Schrudde (Рисунок 7).

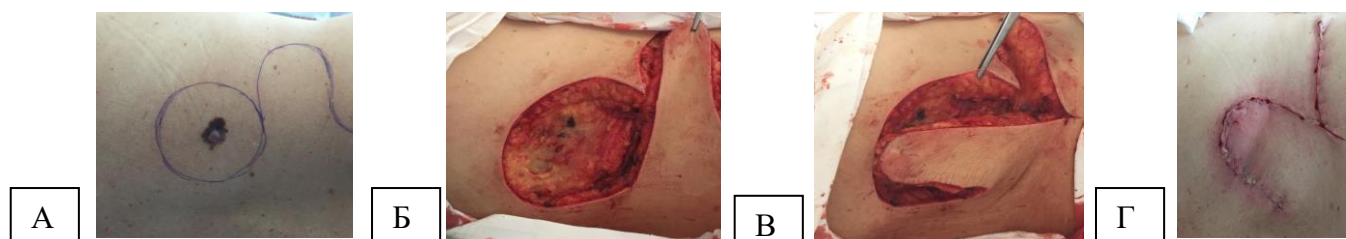


Рисунок 7 – Широкое округлое иссечение первичной МК с РПК по Schrudde у больного А., 45 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи спины, T4bN0M0, Пс st., II кл. гр.» (А - предоперационная разметка; Б - опухоль иссечена, лоскут подготовлен к перемещению; В - закрытие «донорского места»; Г - вид операционного поля после полного ушивания)

### ***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 (Рисунок 8). Зона минимального отступления в перпендикулярном направлении разрезу могла быть от 1 до 3 см от края опухоли (в зависимости от толщины опухоли), а по длиннику – до 6-10 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 снижать процент локорегионарного метастазирования, а РПК исключает натяжение и ишемию тканей. На способ описанного удаления опухоли получен патент № 2828955.

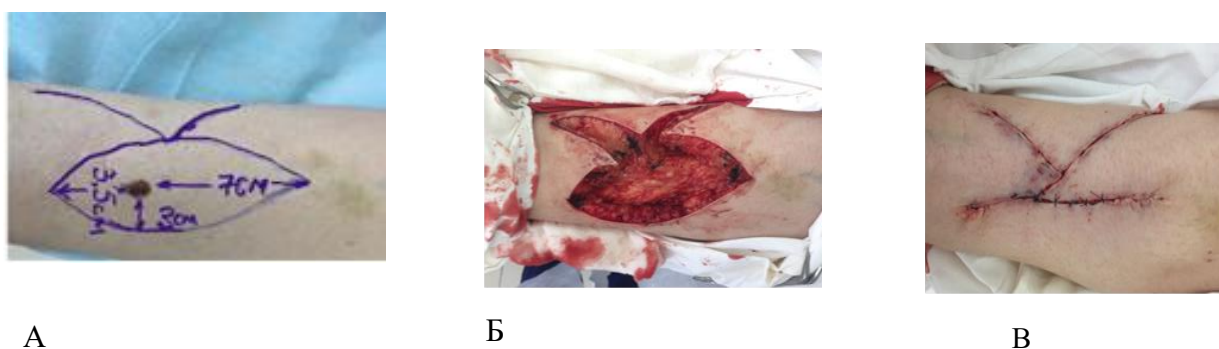


Рисунок 8 – Широкое эллипсоидное иссечение первичной МК с РПК по Шимановскому у больной Б., 36 лет. Клинический диагноз: «Меланома кожи левой голени T4bN0M0, Пс st., II кл. гр.» А – опухоль кожи нижней трети левой голени (предоперационная разметка); Б – опухоль иссечена, выкроены 2 треугольных лоскута; В – рана ушита без натяжения)

### **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

фиксирувался гидрвалик объемом 50-70 мл. При его давлении отсепарованные ткани конгруэнтно прилегли к рельефу дна раны, а через вакуумный дренаж удалялся избыток раневого экссудата. Это обеспечивало щадящее прижимное давление на послеоперационное ложе равномерно, ускоряя приживание лоскута, улучшая отток лимфы. Это позволяло в более ранние сроки купировать клинически значимую лимфорею, удалить дренаж и выписать пациента (Рисунок 9).

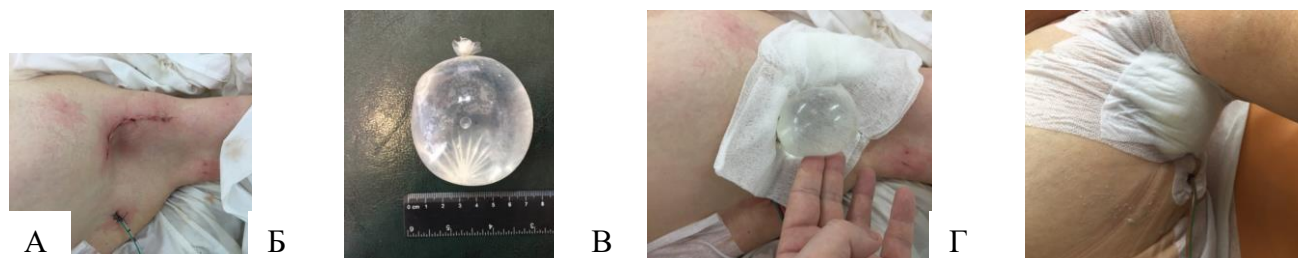


Рисунок 9 – Использование гидрвалика после подмышечной ЛАЭ у больной В., 60 лет. Диагноз: «Меланома кожи левого плеча, pT4bNoMo, Пс st., после оперативного лечения, прогрессирование заболевания (метастазы в левые подмышечные л/у), II кл. гр.» (А - вид подмышечной впадины после ушивания раны и дренирования; Б - гидрвалик; В - гидрвалик устанавливается в подмышечную впадину; Г - плечо в момент приведения на 45°)

В основной группе клинически значимая лимфорея и сроки пребывания пациентов в стационаре были меньше, чем в контрольной группе на 5 койко-дней (Таблица 1). Среднее время послеоперационной лимфореи в основной группе составило  $7,8 \pm 0,73$  дня (Таблица 1), 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. 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%) пациентов повторные эвакуации до 3-х раз с 3-го по 20-й день. На разработанный метод получен патент на изобретение № 2719915.

Таблица 1 – Средний срок обеспечения оттока лимфы у пациентов основной и контрольной групп

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

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

После паховых или пахово-бедренных ЛАЭ применялись точечные швы (в основной группе, n=20) при зарытии послеоперационной раны. После выполнения стандартной

паховой/пахово-бедренной ЛАЭ, на дно послеоперационной раны укладывался вакуумный дренаж, который выводился на коже дистальнее линии разреза (Рисунок 10).

Послеоперационные лоскуты фиксировались ко дну раны точечными рассасывающимися швами в шахматном порядке с шагом 2-3 см на атравматической игле рассасывающейся нитью диаметром 3/00 - 4/00. Количество швов должно было быть достаточным для конгруэнтного прилегания кожи к рельефу дна раны. Дренаж удалялся из раны при количестве раневого отделяемого 40,0 гр/сутки и меньше и пациент выписывался.

В контрольной группе пациентов (n=20) использовались классические методы дренирования раны по Редону. Все пациенты были с метастатическим поражением паховых и пахово-бедренных л/у с выполнены стандартными вмешательствами в виде односторонних пахово-бедренных ЛАЭ. Группы были сравнимы по полу, возрасту и ИМТ.

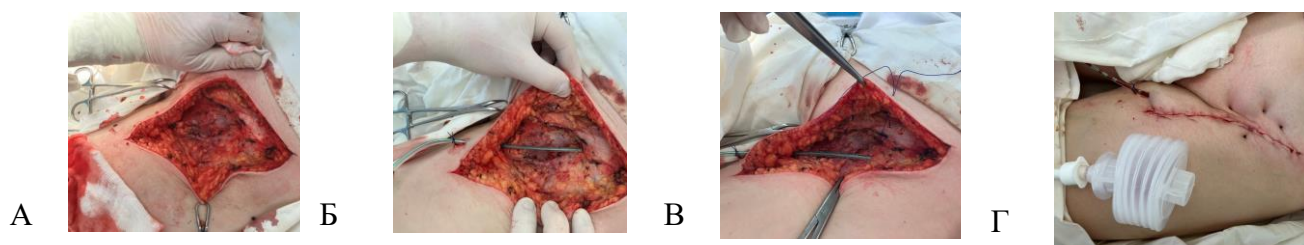


Рисунок 10 - Больная З., 47 лет. Диагноз: «Диагноз: МВЛ кожи левого бедра рТ4bN0M0, после хирургического лечения, mts в пахово-бедренные л/у слева, II кл.гр.». Этапы наложения точечных швов: А- Вид раны после пахово-бедренной ЛАЭ, Б- установка вакуумного дренажа, В- этап наложения точечного шва, Г- полностью ушитая рана, видны точки от швов

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 ( $p < 0,001$ ), Таблица 2. 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 ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2 – Средние сроки значимой лимфореи у пациентов основной и контрольной групп

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

В основной группе не было выявлено осложнений, а пациенты 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, у 7 (35,0%)

пациентов были выявлены лимфоциты, потребовавшие болюсного дренирования под УЗИ-наведением более 3 раз у каждого пациента.

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

Исследования выявили, что выживаемость пациентов с МК напрямую зависела от сценария развития заболевания. При отсутствии негативной динамики (НД) у пациентов не регистрировались случаи смертельных исходов, а 5-летняя СОВ находилась на уровне 100,0%, тогда как при появлении случаев НД, СОВ достоверно ( $p < 0,001$ ) снижалась до 41,0% ( $\Delta 59,0\%$ ). Поэтому логичным явился поиск способов, уменьшающих риск НД, а, соответственно, увеличивающих выживаемость пациентов.

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

Сравниваемые группы были разделены на подгруппы, соответствующие стадиям: 0-Па, Пб-Пс и Шб-Шс. Проанализировано влияние широкого иссечения первичной МК с РПК перед стандартным иссечением опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей у пациентов с первичной МК на ВБП и СОВ в группах.

Выявлено, что применение у больных первичной МК широкого иссечения первичной опухоли с РПК по сравнению с пациентами, у которых опухоль иссекалась стандартно с линейным ушиванием дефекта тканей (Рисунок 11), увеличивало 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% ( $p < 0,001$ ). У пациентов с 0-Па st. ВБП была выше в основной группе в течение 12, 36 и 60 месяцев на 11,1% ( $p=0,045$ ), 17,0% ( $p=0,013$ ) и 22,6% ( $p=0,003$ ), соответственно (Рисунок 12).

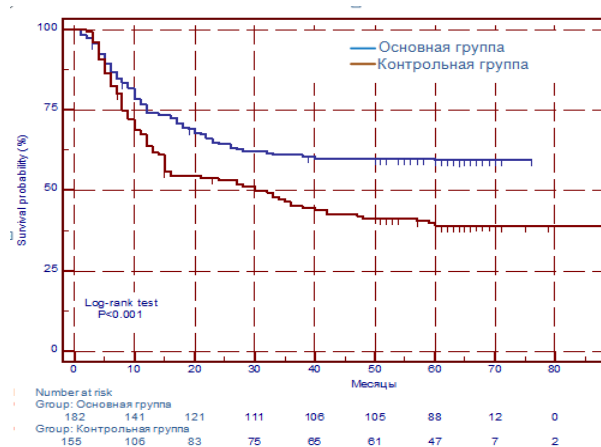


Рисунок 11 - ВБП с МК в основной и контрольной группах

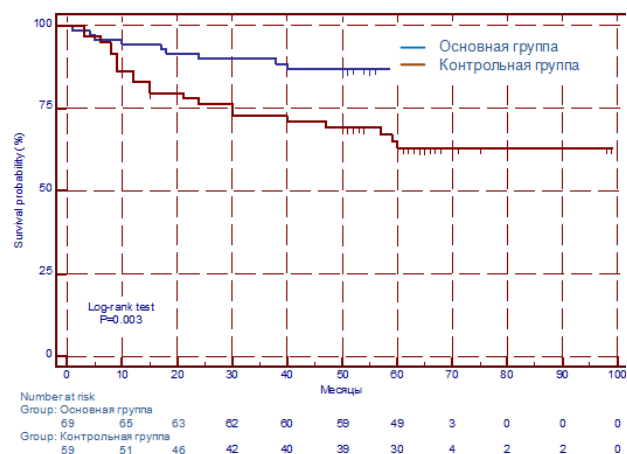


Рисунок 12 - ВБП у пациентов МК с 0-Па st. в группах сравнения

У пациентов с Пв-Пс st. (Рисунок 13) ВВП была выше в основной группе в течение 12, 36 и 60 месяцев на 14,8% ( $p=0,048$ ), 17,0% ( $p=0,020$ ) и 22,0% ( $p=0,002$ ), соответственно.

Также были выше показатели СОВ у пациентов с 0-Па st. основной группы чем у пациентов из группы сравнения в период наблюдения после оперативного лечения до 36 и 60 месяцев на 14,0% ( $p=0,007$ ) и 13,1% ( $p=0,029$ ), соответственно (Рисунок 14).

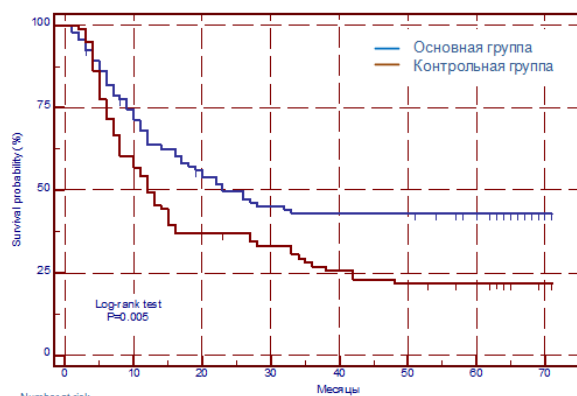


Рисунок 13 - ВВП у пациентов с МК в основной и контрольной группах с Пв-Пс st.

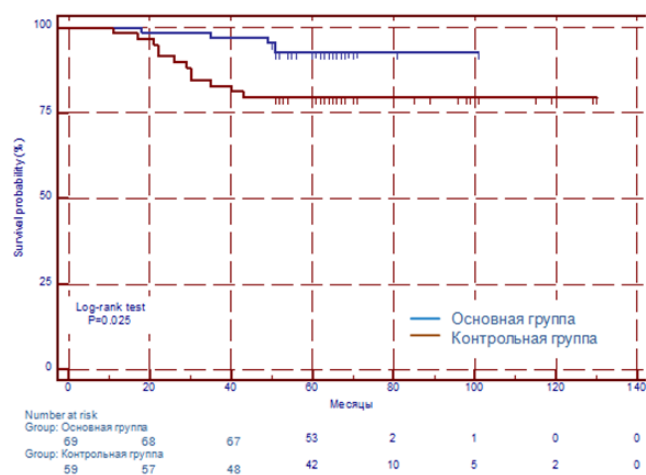


Рисунок 14 - СОВ пациентов с МК в основной и контрольной группах с 0-Па st.

**Влияние типа разреза и пластического замещения дефекта на выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость первичных пациентов с меланомой кожи.**

Кроме сравнения групп пациентов по признаку широкого иссечения первичной МК и РПК, произведен анализ выживаемости в зависимости от типа широкого разреза при иссечении опухоли. В исследовании использовались данные 329 больных. Основная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от типа широкого иссечения опухоли.

Подгруппа «А», включала 98 больных с широким округлым иссечением (равноудаленным от края опухоли) с последующим РПК с помощью перемещения окружающих тканей. Подгруппа «В» включала 84 больных с эллипсоидным широким разрезом и РПК). В контрольной подгруппе «С» было 147 больных со стандартным отступом (были исключены пациенты с иным типом разреза, кроме эллипсоидного и линейным ушиванием раны без РПК: экзартикуляции пальцев, резекции ушных раковин – всего 8 пациентов). Производился межгрупповой анализ пациентов из основной группы с разным видом разреза и РПК «А» и «В», и в отдельности каждой из них - с подгруппой «С» без РПК. Основными анализируемыми факторами были ВВП и СОВ в периоды 12, 36 и 60 месяцев.

Выяснено, что применение у больных первичной МК округлого способа иссечения опухоли с последующим РПК по сравнению с пациентами без РПК - увеличивало ВВП

(Рисунок 15) в течение 36 и 60 месяцев на 17,0% ( $p=0,009$ ) и 19,7% ( $p=0,003$ ); у пациентов с 0-Па стадиями разница между группами составила 17,1% ( $p=0,044$ ) и 20,4% ( $p=0,030$ ), а у пациентов с Пв-Пс st. разница между группами составила в период наблюдения 12, 36 и 60 месяцев - 19,9% ( $p=0,025$ ), 21,8% ( $p=0,010$ ) и 24,4% ( $p=0,003$ ), соответственно.

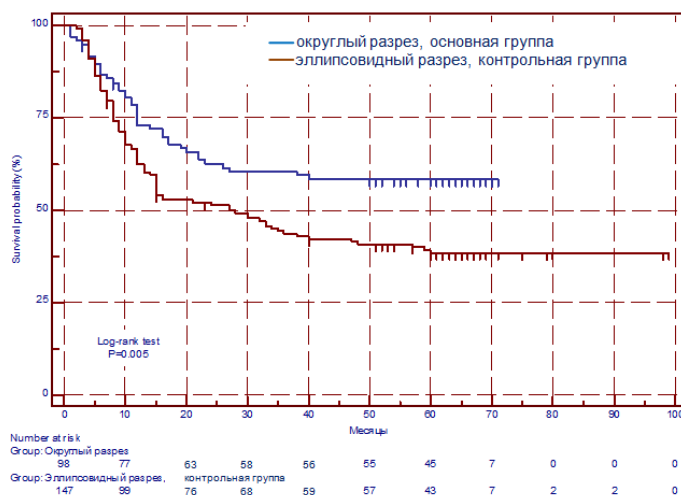


Рисунок 15 – ВВП пациентов МК между подгруппами «А» с округлым разрезом из основной группы и подгруппой «С» с эллипсовидным разрезом из контрольной группы

Также показатели СОВ у пациентов с 0-Па 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 III st. в период наблюдения после операции до 12 месяцев СОВ также была выше, чем у пациентов, которым не производилось пластическое замещение дефекта тканей на 37,5% ( $p=0,027$ ). Исследовано применение эллипсовидного способа иссечения опухоли с РПК у больных первичной МК по сравнению с пациентами без РПК, что также увеличивало ВВП в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 36 и 60 месяцев на 17,7% ( $p=0,010$ ), и 21,2% ( $p=0,002$ ), соответственно, у пациентов с 0-Па st. разница между группами составила в период наблюдения после оперативного вмешательства в течение 60 месяцев - 26,5% ( $p=0,007$ ), а у пациентов с Пв-Пс st. разница между группами составила в период наблюдения после вмешательства в течение 36 и 60 месяцев 17,5% ( $p=0,046$ ), и 20,1% ( $p=0,020$ ).

Также выше были показатели СОВ после оперативного лечения в период наблюдения в течение 36 и 60 месяцев на 13,3% ( $p=0,016$ ) и 12,6% ( $p=0,043$ ); у пациентов с РПК по сравнению с пациентами без РПК. У пациентов с III st. СОВ в основной группе в течение 60 месяцев была выше на 34,5% ( $p=0,015$ ) по сравнению с пациентами без РПК.

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

#### **Локализация первичной меланомы кожи на туловище.**

Проведен анализ влияния типа широкого иссечения с РПК у больных первичной МК туловища согласно дизайну (Рисунок 4).

Использование у больных первичной МК туловища эллипсоидного способа иссечения опухоли и пластического метода замещения дефекта по сравнению с пациентами, у которых не использовались пластические приемы увеличивало ВБП в послеоперационный период у пациентов с Ib-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 основной группы с эллипсоидным иссечением опухоли туловища по сравнению с пациентами из группы сравнения.

Наиболее оптимальным способом иссечения первичной МК на туловище было широкое округлое, равноудаленное отступление от опухоли и последующим пластическим замещением дефекта тканей. Применение у больных первичной МК основной группы округлого широкого разреза с РПК, по сравнению с контрольной группой снижало риск локорегионарного метастазирования в период наблюдения после оперативного вмешательства до 5 лет на 20,9% ( $p=0,022$ ), а также снижало риск любой НД до 60 месяцев наблюдения на 21,4% ( $p=0,006$ ), а риска локорегионарного метастазирования – на 17,4% ( $p=0,021$ ) (Таблица 3).

Таблица 3 – 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 (эллипсоидный разрез), n= 41                  | 14                        | 34,1   | 4                    | 9,8    | 18                      | 43,9   |
| Vs (p) основная: округлый разрез / эллипсоидный 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 / контрольная                          | $\Delta 17,4 (0,021)$     |        | $\Delta 4,1 (0,378)$ |        | $\Delta 21,4 (0,006)$   |        |
| Vs (p) основная с округлым разрезом / контрольная      | $\Delta 20,9 (0,022)$     |        | $\Delta 5,5 (0,328)$ |        | -                       |        |
| Vs (p) основная с эллипсоидным разрезом / контрольная  | $\Delta 13,5 (0,154)$     |        | $\Delta 2,4 (0,693)$ |        | -                       |        |

Применение у больных первичной МК основной группы такого типа широкого разреза с РПК, по сравнению с контрольной группой увеличивало ВБП в течение 12, 36 и 60 месяцев на 18,8% ( $p=0,027$ ), 23,8% ( $p=0,010$ ) и 26,5% ( $p=0,004$ ), соответственно. У пациентов с 0-IIa st. разница между группами составила 22,0% ( $p=0,020$ ), 31,8% ( $p=0,007$ ) и 32,0% ( $p=0,010$ ),

соответственно, а у пациентов с Пв-Пс st. разница между группами составила 35,6% ( $p=0,012$ ), 28,8% ( $p=0,029$ ) и 34,8% ( $p=0,006$ ), соответственно (Рисунок 16).

Также показатели СОВ в период наблюдения у пациентов с 0-Па st. с округлым разрезом основной группы после оперативного лечения в период наблюдения в течение 36 и 60 месяцев были выше на 24,4% ( $p=0,013$ ) и на 29,3% ( $p=0,006$ ), чем у пациентов из группы сравнения (Рисунок 17).

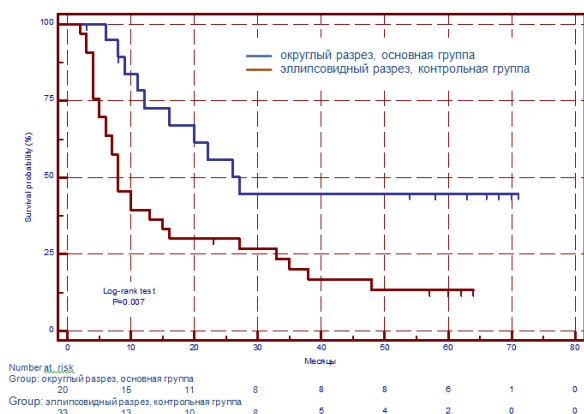


Рисунок 16 - ВБП с МК с Пв-Пс st. туловища в подгруппах с округлым разрезом «А» основной группы и эллипсовидным разрезом «С» контрольной группы

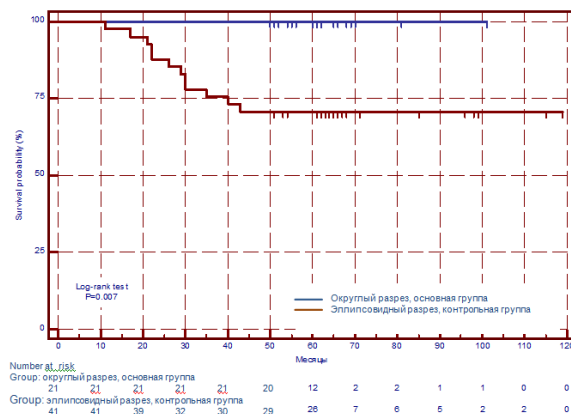


Рисунок 17 - СОВ пациентов с МК туловища 0-Па st. в подгруппах «А» из основной группы с округлым разрезом и «С» из контрольной группы с эллипсовидным разрезом

### Локализация первичной меланомы кожи на конечностях.

Проведен анализ влияния типа широкого иссечения с РПК у больных первичной МК конечностей согласно дизайну (Рисунок 4).

При использовании у больных первичной МК конечностей широкого эллипсовидного способа иссечения опухоли с последующим пластическим замещением дефекта тканей по сравнению с пациентами, у которых не использовались пластические приемы, ВБП была выше в течение 36 и 60 месяцев на 26,4% ( $p=0,012$ ) и 29,4% ( $p=0,005$ ), чем в группе сравнения (Рисунок 18). Показатели СОВ в целом по группам в 5-летнем периоде наблюдения были выше у пациентов с широким эллипсовидным иссечением опухоли конечностей и пластическим замещением дефекта тканей, чем у пациентов из группы сравнения на 19,3% ( $p=0,032$ ).

Также при использовании эллипсовидного способа иссечения первичной опухоли с последующим пластическим замещением дефекта тканей по сравнению с пациентами, у которых выполнялось широкое округлое иссечение опухоли с пластическим замещением дефекта тканей, показатели СОВ были выше в период наблюдения в течение 36 и 60 месяцев на 18,6% ( $p=0,029$ ) и на 26,7% ( $p=0,008$ ), соответственно (Рисунок 19).

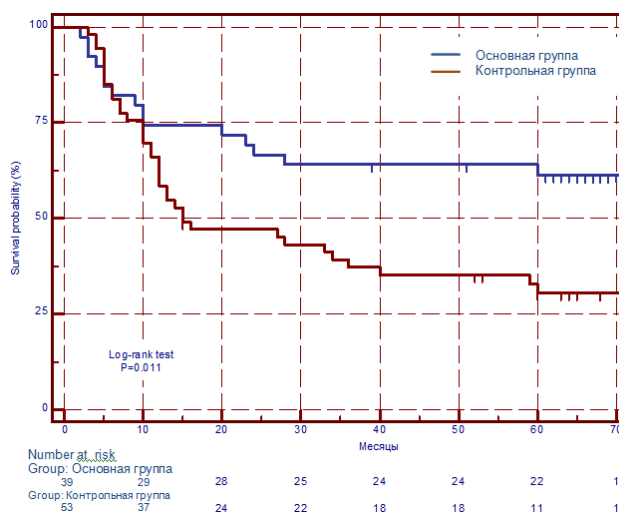


Рисунок 18 - ВБП у пациентов с МК конечностей в подгруппах «В» с эллипсоидным разрезом основной группы и «С» контрольной группы

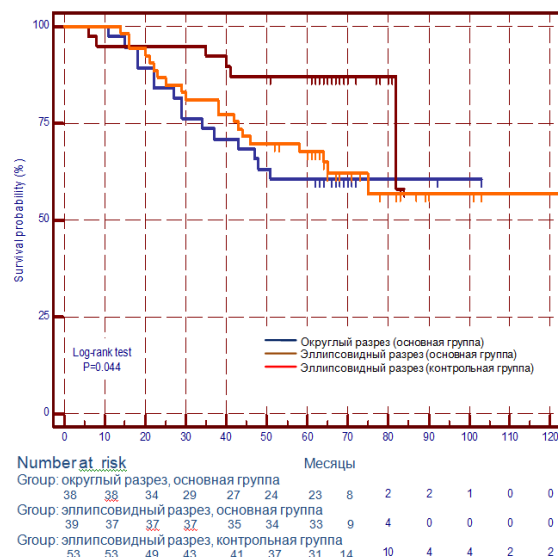


Рисунок 19 - СОВ пациентов с МК конечностей в основной группе в подгруппах «А» и «В» и контрольной группой подгруппы «С»

При использовании у больных первичной меланомой кожи конечностей с любым способом иссечения опухоли и РПК по сравнению с пациентами без РПК, снижало риск любой НД в 5-летнем периоде наблюдения после оперативного вмешательства на 22,4% ( $p=0,012$ ); снижался риск локорегионарного метастазирования в 5-летнем периоде наблюдения после оперативного вмешательства на 27,1% ( $p=0,010$ ); Таблица 4.

Таблица 4 – 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 эллипсоидный разрез), n= 39         | 13                        | 33,3   | 2                    | 5,1    | 15                      | 38,5   |
| Vs (p) основная: с округлым/ эллипсоидным разрезами   | Δ 19,3 (0,087)            |        | Δ 5,1 (0,158)        |        | Δ 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/контрольная                           | Δ 17,6 (0,095)            |        | Δ 4,9 (0,190)        |        | Δ 22,4 (0,012)          |        |
| Vs (p) основная с округлым разрезом / контрольная     | Δ 7,8 (0,458)             |        | Δ 7,5 (0,084)        |        | -                       |        |
| Vs (p) основная с эллипсоидным разрезом / контрольная | Δ 27,1 (0,010)            |        | Δ 2,4 (0,644)        |        | -                       |        |

## АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

Выполнено исследование взаимного влияния типа опухоли, уровня лимфоидной инфильтрации (ЛИ), поляризация макрофагов CD68 и CD163, уровень PD-L1 на иммунных клетках и наличие мутации *BRAF* на способ хирургического лечения первичной МК.

***Влияние типа опухоли на выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость пациентов с меланомой кожи.***

Пациенты с поверхностно-распространенной формой МК (ПРФМК) имели преимущество в ВБП по всей когорте перед пациентами с узловыми формами МК (УЗФМК) в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 37,4 ( $p<0,001$ ), на 52,2% ( $p<0,001$ ) и на 54,9% ( $p<0,001$ ). Разница в группе пациентов с пластикой дефекта ткани была 32,6% ( $p<0,001$ ), 50,1% ( $p<0,001$ ) и 52,3% ( $p<0,001$ ), соответственно, а у пациентов в группе без пластики дефектов ткани – 42,6% ( $p<0,001$ ), 53,2% ( $p<0,001$ ) и 55,9% ( $p<0,001$ ), соответственно. В скорректированной общей выживаемости в период наблюдения с до 36 и 60 месяцев по всей когорте преимущество в ВБП было на стороне пациентов с ПРФМК на 23,4% ( $p<0,001$ ) и на 35,0% ( $p<0,001$ ), соответственно, у пациентов в основной группе с пластикой разница была 23,5% ( $p<0,001$ ) и 35,6% ( $p<0,001$ ), соответственно, а у пациентов в группе без пластики - 22,3% ( $p=0,010$ ) и 33,3% ( $p<0,001$ ), соответственно.

Пациенты с ПРФМК, которым была выполнена пластика дефекта после иссечения первичного очага, имели преимущество в ВБП по сравнению с пациентами без пластического замещения дефекта тканей в период наблюдения после оперативного вмешательства до 60 месяцев на 13,9% ( $p=0,027$ ), а с УЗФМК до 36 и 60 месяцев наблюдения на 13,8% ( $p=0,027$ ) и 17,5% ( $p=0,004$ ), соответственно.

***Результаты хирургического лечения с РПК пациентов с первичной МК в зависимости от уровня лимфоидной инфильтрация опухоли***

У пациентов с выраженной ЛИ опухоли из основной группы локорегионарное метастазирование статистически было ниже, чем у пациентов из контрольной группы в период наблюдения после операции в течение 36 и 60 месяцев на 20,6% ( $p=0,008$ ) и 24,7% ( $p=0,002$ ), соответственно. Без учета ЛИ ВБП была выше в основной группе пациентов, чем у пациентов из контрольной группы до 36 и 60 месяцев наблюдения на 15,7% ( $p=0,017$ ) и на 19,9% ( $p=0,004$ ), соответственно. Статистически достоверная более высокая ВБП была только у пациентов основной группы с выраженной ЛИ, чем у пациентов из контрольной группы до 36 и 60 месяцев наблюдения на 27,1% ( $p=0,001$ ) и 31,2% ( $p<0,001$ ), соответственно.

ВБП в основной группе была выше у пациентов с выраженной ЛИ по сравнению с пациентами со слабой ЛИ до 36 и 60 месяцев наблюдения на 22,3% ( $p=0,004$ ) и 21,2% ( $p=0,006$ ), соответственно. В контрольной группе не было статистических различий в ВБП у пациентов.

У пациентов с *выраженной ЛИ* с 0-Па st.: ВБП у пациентов основной группы в период наблюдения до 12 месяцев была 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%,  $p=0,015$ ).

У пациентов с *выраженной ЛИ* с Пб-Пс st.: ВБП у пациентов основной группы была выше, чем у пациентов из контрольной группы в период наблюдения до 36 месяцев наблюдения была выше на 26,9% (50,0% и 23,1%,  $p=0,03$ ), до 60 месяцев на 37,0% (50,0% и 13,0%,  $p=0,002$ ).

СОВ у пациентов основной группы с *выраженной ЛИ* 0-Па st. в период наблюдения до 36 месяцев наблюдения была выше, чем в контрольной группе 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.

**Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от уровня поверхностного белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток в ткани опухоли и способа хирургического лечения.**

На 5-летнюю ВБП у пациентов с первичной МК с 0-Па 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 $\geq 5$ .

У пациентов с первичной МК с 0-Па st. основной группы и низким уровнем PD-L1 $<5$  ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами с высоким уровнем PD-L1 $\geq 5$  на 26,3% ( $p=0,013$ ), а также перед пациентами из группы сравнения на 25,0% ( $p=0,017$ ) и 5-летней СОВ на 16,7% ( $p=0,045$ ). У пациентов с первичной МК с 0-Пс st. основной группы и низким уровнем PD-L1 $\geq 5$  ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами из группы сравнения на 21,2% ( $p=0,033$ ).

СОВ за 5 лет у пациентов 0-Па st. с уровнем PD-L1 $<5$  с широким иссечением первичной МК с последующим пловнастическим замещением дефекта тканей была выше, чем у пациентов 0-Па 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.

### **Результаты хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от наличия мутации *BRAF*.**

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.

У пациентов из основной группы с «*BRAF+*» МК с 0-IIa st. СОВ 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 значимо различались ( $p<0,05$ ).

### **Различия в распределении тумор-ассоциированных макрофагов у пациентов с первичной и метастатической меланомой кожи 0-IIa st. в группах сравнения.**

#### **Содержание макрофагов CD68 в первичных опухолях и метастатических очагах.**

Исследованы CD68 в первичных образцах МК и метастазах. В образцах тканей пациентов основной группы с 0-IIa st. от первичной к метастатической опухоли плотность 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 плотность CD68 возрастала с 0% до 14,3% ( $\Delta 14,3\%$ ,  $p=0,009$ ) высокой плотности и распределение макрофагов смещалось из перитуморальной зоны - снижение в 2 раза - с 66,0% до 35,7% ( $\Delta 30,3\%$ ,  $p=0,045$ ) в интратуморальную от 0% до 50,0% ( $\Delta 50,0\%$ ,  $p<0,001$ ).

При сравнении расположения CD68 относительно первичных и метастатических опухолей всех исследованных образцов выявлено статистически достоверное увеличение интратуморального расположения 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 ( $\Delta 30,8\%$ ,  $p=0,003$ ).

#### **Содержание макрофагов CD163 в первичных опухолях и метастатических очагах.**

Исследована динамика изменений CD163 в первичных образцах МК и метастазах. Плотность макрофагов CD163 в образцах пациентов основной группы увеличивалась в горячих очагах от первичных к метастатическим образцам. 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 из перитуморальной зоны первичной опухоли к метастатической от 62,5% до 0,0% ( $\Delta 62,5\%$ ,  $p<0,001$ ) смещалось в

интратуморальную зону с увеличением от 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 метастазе, что указывает на меньшее интратуморальное распределение макрофагов CD163 с преобладанием в смешанной части горячего очага в группе пациентов с РПК.

В образцах пациентов контрольной группы плотность макрофагов CD163 в динамике от первичной к метастатической опухоли также увеличивалась 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 уменьшилось до 7,1% в метастазе ( $\Delta 56,7\%$ ,  $p < 0,001$ ) и сместилось в интратуморальную зону с увеличением на от 3,0% в первичной опухоли до 78,6% в метастазе ( $\Delta 75,8\%$ ,  $p < 0,001$ ) при стабильной картине в смешанной зоне с 14,9% в первичной МК до 14,3% ( $\Delta 0,6\%$ ,  $p = 0,956$ ) в метастазе.

Отмечалось различие в распределении макрофагов CD163 в метастазах основной группы, в которой преобладало смешанное распределение TAM: (55,6% в основной группе и 14,3% в группе сравнения ( $\Delta 41,3\%$ ,  $p = 0,040$ ), тогда как в группе сравнения преобладало интратуморальное распределение: 44,4% в основной группе и 78,6% в группе сравнения ( $\Delta 34,2\%$ ,  $p = 0,106$ ).

#### **Степень агрессивности опухоли в прогнозировании выживаемости пациентов с меланомой кожи.**

Кроме хирургической техники, способной снизить риск НД и повысить выживаемость у пациентов с МК, большое значение имело выявление групп пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом течения болезни. Использовались доступные прогностические факторы для оценки возможности персонализированного лечения для улучшения выживаемости больных. Ретроспективно был создан алгоритм определения степени агрессивности опухолевого процесса опытным путем на общей совокупности пациентов ( $n = 337$ ).

Проведена категоризация пациентов, основанная на оценке степени влияния факторов с учетом данных по каждому пациенту и специальной меланомаспецифичной ОВ. 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. Минимальное возможное число баллов для формулы – 20, максимально возможное число баллов – 48.

Расчёт степени агрессивности опухоли производился по формуле 1:

$$S = \frac{(P1 + P2 + \dots + Pn)}{n}$$

где:  $S$  – степень агрессивности (в ед.)

$P$  – фактор, влияющий на прогноз (в баллах)

$n$  – число анализируемых факторов

За факторы прогноза были взяты: антропометрические данные, сопутствующие заболевания, стадия заболевания, форма разреза, применение РПК, биологические свойства опухоли и т.д. При исследовании выявлено, что всего с I степенью агрессивности с 0-IIa st. приходилось 98,9% случаев, пациентов с Ib-Ic st. зарегистрировано не было, а с IIb-IIIc st. приходилось всего 1,1% случаев. Со II степенью агрессивности пациентов с 0-IIa st. приходилось 16,4% случаев, с Ib-Ic st. - 73,4% случаев, с IIb-IIIc st. – 10,2% случаев. С III степенью агрессивности пациентов с 0-IIa st. зарегистрировано не было (0,0%), с Ib-Ic st. приходилось 55,0% случаев, с IIb-IIIc st. – 45,0% случаев.

С I степенью агрессивности 5-тилетняя выживаемость была 98,9%, со II степенью агрессивности - 63,6%, с III степенью агрессивности процесса – только 20,0%.

Несмотря на стадию благоприятного прогноза 37 (16,4%) пациентов с 0-IIa st. по совокупности факторов были отнесены во 2 прогностическую группу, промежуточного неблагоприятного прогноза с худшей 5-летней выживаемостью, что может служить поводом к дальнейшему изучению этой категории пациентов с целью индивидуализации их лечения. На способ получен патент № 2754100.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлены возможности для улучшения непосредственных и отдаленных результатов выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи на основе изученных биологических свойств опухоли и применения дифференцированного персонализированного подхода к иссечению опухоли и пластического замещения операционного дефекта тканей, а также особенностей послеоперационного ведения после подмышечной, паховой/пахово-бедренной лимфодиссекции; унификации описания операционного материала и прогнозирования течения опухолевого процесса.

Была разработана панель предикторов неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов, в которую, кроме стандартных, рекомендованных в клинических рекомендациях признаков, необходимых для установления стадии, 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. Использование представленного описательного алгоритма позволило улучшить описание гистологического заключения первичной удаленной опухоли и ее метастазов.

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

перинеуральной, сосудистой инвазии, наличия или отсутствия транзиторных/сателлитных метастазов – до максимальных цифр (100,0%).

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 отступом от края увеличивало 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 ШЬ-Шс 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-Па, ПЬ-Пс и ШЬ-Шс 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 ШЬ-Шс 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-Па 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 ПЬ-Пс 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 ШЬ-Шс 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. 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% ( $p=0,021$ ). При применении 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-IIIc 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-IIIc 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-IIIc 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 эллипсоидного 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 эллипсоидным иссечением опухоли туловища с РПК по сравнению с пациентами из контрольной группы.

Исследовались способы хирургического иссечения первичной МК конечностей. Широкий эллипсоидный 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 № 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 эллипсоидным 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 эллипсоидным 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 эллипсоидного иссечения с РПК снижало появление локорегионарных метастазов по сравнению с пациентами из контрольной группы на 27,1% ( $p=0,010$ ).

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 МК и метастазами в регионарные л/у методом выбора лечения была регионарная ЛАЭ. Самым частым осложнением после регионарной ЛАЭ была длительная лимфорея, которую предотвратить полностью не удавалось, но сократить ее сроки, а также

период нахождения пациента в стационаре оказалось возможным. Предложены способы уменьшения лимфореи после подмышечных, паховых/пахово-бедренных лимфодиссекций.

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 № 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 РФ № 2827292.

ВБП и СОВ пациентов с меланомой кожи в определенной степени зависели от типа опухоли. У пациентов с поверхностно-распространенными формами МК (ПРФМК) ВБП по всей когорте была выше, чем у пациентов с узловыми формами МК (УЗФМК) в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 37,4 ( $p < 0,001$ ), на 52,2% ( $p < 0,001$ ) и на 54,9% ( $p < 0,001$ ). В основной группе пациентов с ПРФМК ВБП была выше, чем у пациентов с УЗФМК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 32,6% ( $p < 0,001$ ), на 50,1% ( $p < 0,001$ ) и на 52,3% ( $p < 0,001$ ), соответственно. У пациентов в контрольной группе с ПРФМК ВБП была выше, чем у пациентов с УЗФМК в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 42,6% ( $p < 0,001$ ), на 53,2% ( $p < 0,001$ ) и на 55,9% ( $p < 0,001$ ), соответственно.

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

У пациентов с ПРФМК из основной группы при выполнении им широкого иссечения опухоли с РПК, ВБП была выше, чем у пациентов из контрольной группы до 60 месяцев наблюдения на 13,9% ( $p=0,027$ ), а с УЗФМК до 36 и 60 месяцев наблюдения на 13,8% ( $p=0,027$ ) и 17,5% ( $p=0,004$ ), соответственно.

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 возникновение 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-Па 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 Пб-Пс 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 COB достоверной разницы между группами пациентов Пб-Пс 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-Па 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 $\geq$ 5.

У пациентов основной группы с первичной МК 0-Па st. и низким уровнем PD-L1<5 ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами с высоким уровнем PD-L1 $\geq$ 5 на 26,3% ( $p=0,013$ ). У пациентов с низким уровнем PD-L1<5 ВБП и COB 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-Па 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-Па st. COB 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 COB пациентов первичной МК 0-Па st. в группах сравнения с учетом влияния фактора наличия/отсутствия *BRAF*-мутации также значимо различались ( $p<0,05$ ).

Исследовано распределение и плотность в горячих очагах первичных и метастатических опухолях исследуемых групп TAM-клеток. В образцах тканей основной группы пациентов с 0-Па 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 TAM- 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-Па 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-Па st. приходилось 98,9% случаев, пациентов с IIb-IIc st. зарегистрировано не было, а на долю пациентов с IIb-IIc st. приходился всего 1,1% случаев. Со II-ой степенью агрессивности пациентов с 0-Па st. приходилось 16,4% случаев, на долю пациентов с IIb-IIc st. - 73,4% случаев, на долю пациентов с IIb-IIc st. - 10,2% случаев. С III-ей степенью агрессивности пациентов с 0-Па st. зарегистрировано не было (0,0%), на долю пациентов с IIb-IIc st. приходилось 55,0% случаев, на долю пациентов с IIb-IIc 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-Па st. по сравнению с пациентами с IIb-IIc st. и на

97,1% ( $p < 0,001$ ) выше, чем пациентов с Шб-Шс st. Доля пациентов с II-ой степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 57,0% ( $p < 0,001$ ) у пациентов с Шб-Шс st. по сравнению с пациентами с 0-Па st. и на 63,2% ( $p < 0,001$ ) выше, чем пациентов с Шб-Шс st. Доля пациентов с III-ей степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 55,0% ( $p < 0,001$ ) у пациентов с Шб-Шс st. по сравнению с пациентами с 0-Па стадиями, а доля пациентов Шб-Шс st. на 45,0% ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с пациентами с 0-Па 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-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 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-Па 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 № 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 $\geq 5$  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 бо́льшим 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. Рекомендуются использовать базы данных пациентов с гистологическими и иммуногистохимическими 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 РПК 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Л.В. Демидов, И.С. Булавина, О.А. Гладков, И.С. Давиденко, М.В. Зинькевич, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А. Носов, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, Р.Г. Хамидуллин, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич, **С.А. Яргунин**. 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.
2. Региональные биологические особенности меланомы кожи. **С.А. Яргунин**, А.Ф. Лазарев. // **Российский онкологический журнал**. – 2015. – № 25 (6). – С.9-13.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Л.В. Демидов, И.С. Булавина, О.А. Гладков, М.В. Зинькевич, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А.

Носов, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, Р.Г. Хамидуллин, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич, **С.А. Яргунин**. 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

4. Оперативное лечение пациентки с метастатической меланомой кожи после таргетного лечения. **С.А. Яргунин**, Е.В. Семенихин. // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 6, –С. 27-29.

5. Лечение меланомы кожи в Краснодарском крае. **С.А. Яргунин**, Семенихин Е.В. // Злокачественные опухоли. – 2015.– № 4S2 (16). – С.107.

6. Особенности эпидемиологии меланомы кожи в Краснодарском крае. **С.А. Яргунин**, М.В. Казанцева. // Злокачественные опухоли. – 2015. - № 4S2 (16), – С. 107-108.

7. Определение показаний для региональной лимфаденэктомии у пациентов с первичной меланомой кожи. **С.А. Яргунин**. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4S1 (21), – С. 222-223.

8. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Л.В. Демидов, О.А. Гладков, М.В. Зинькевич, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А. Носов, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, Р.Г. Хамидуллин, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич, **С.А. Яргунин**. 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.

9. 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. 151-152.

10. Меланома кожи: Атлас практической хирургии. Д.А. Лютов, **С.А. Яргунин**. Краснодар. // Экоинвест. – 2017, – 206 с.

11. 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, – С. 29.

12. Случай полного ответа на лечение пациентки с агрессивной формой метастатической меланомы кожи. **С.А. Яргунин**, А.Ф. Лазарев. // Российский онкологический журнал. – 2018. – № 25 (3-6), – С. 164-170.

13. 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.
14. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор. **С.А. Яргунин**, А.Ф. Лазарев. // Российский онкологический журнал. – 2019. – № 24 (3-6), – С. 113-120.
15. 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, – С. 270.
16. Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края. С.В. Шаров, М.Г. Леонов, Р.А. Мурашко, **С.А. Яргунин** // **Эффективная фармакотерапия.** – 2019. – № 15 (24), – С. 6-11.
17. 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.
18. 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.
19. Результаты хирургического лечения первичной меланомы кожи в зависимости от способов иссечения опухоли и вариантов закрытия операционного дефекта. **С.А. Яргунин**, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев. // **Российский онкологический журнал.** – 2020. – № 25 (4), – С. 136-145.
20. Способ снижения лимфореи в послеоперационном периоде после подмышечной лимфодиссекции по поводу метастатического поражения у пациентов с меланомой кожи. **С.А. Яргунин**, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев. // **Российский онкологический журнал.** – 2020. – № 25 (1), – С. 37-41.
21. **Патент на изобретение № 2719915.** Российская Федерация. Способ улучшения оттока лимфы в послеоперационном периоде после лимфаденэктомии. // **С.А. Яргунин**, С.В. Шаров, Е.Н. Тихонова. – 2019109858, заявл. 03.04.2019, **опубл 23.04.2020, Бюл. № 12.**
22. **Патент на изобретение № 2754100.** Российская Федерация. Способ определения степени агрессивности течения меланомы кожи. А.Ф. Лазарев, **С.А. Яргунин**, С.А. Лазарев. – 2021104031, заявл. 16.02.2021, **опубл. 26.08.2021. Бюл. № 24.**

23. 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.

**24. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622349.** Пациенты с хирургическим методом лечения верифицированной первичной меланомы кожи // Я.Н. Шойхет, **С.А. Яргунин**, С.Н. Пятаков. – 2021622286, заявл. 25.10.2021, опубл. **29.10.2021.** Бюл. № 24.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края. С.В. Шаров, М.Г. Леонов, Р.А. Мурашко, Л.Г. Тесленко, Л.Л. Степанова, **С.А. Яргунин**, К.А. Бабанская. // **Эффективная фармакотерапия.** – 2021. – Т. 17, №14, – С. 6-11.

29. Роль пластических операций в хирургии меланомы кожи. **С.А. Яргунин**, Н.Х. Албакова. // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 1 (21), – С. 64-73.

30. Способ ведения пациентов после подмышечной лимфодиссекции у пациентов с меланомой кожи. **С.А. Яргунин.** // Бюллетень медицинской науки. Барнаул, – 2021. – №2 (22), –С. 89-94.

31. Разработка персонифицированного лечения больных подногтевой меланомой. М.Ю. Мяснянкин, **С.А. Яргунин.** // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 17, – С. 77.

32. Варианты хирургического лечения подногтевой формы меланомы кожи. **С.А. Яргунин**, Э.К. Дерий, Е.В. Зиновьев, Я.Н. Шойхет, С.Н. Пятаков, В.А. Мануковский.// **Медлайн.** – 2022. – Т 23, 35, – С. 624-632.

33. Влияние способа оперативного лечения различных форм меланомы кожи на выживаемость больных. **С.А. Яргунин.** // **Госпитальная медицина, наука и практика.** – 2022. – Т. 5, №2, – С. 19-23.

34. Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов. **С.А. Яргунин**, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев А.Ф., С.Н. Пятаков. // **Медицинский совет.** – 2022. –Т. 16, №22, – С.120-128. [Scopus]
35. Динамика изменений тумор-ассоциированных 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.
36. 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.
37. 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. [Scopus]
38. Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-Па и Пв-Пс 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. [Scopus]
39. **Патент на изобретение № 2827292.** Российская Федерация. Способ ушивания раны после паховой или пахово-бедренной лимфаденэктомии. // **С.А. Яргунин**, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, А.С. Яргунин. – 2024109384, заявл. 08.04.2024, **опубл. 23.09.2024. Бюл. № 27.**
40. **Патент на изобретение № 2828955.** Способ лечения меланомы кожи конечностей 0-Пс стадий. // **С.А. Яргунин**, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, А.С. Яргунин. – 2024108971, заявл. 04.04.2024, **опубл. 21.10.2024. Бюл. № 30.**
41. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623243.** Пациенты с первичной и метастатической меланомой кожи на территории Краснодарского края за период 2009-2020гг. // И.В. Решетов, **С.А. Яргунин**, С.И. Самойлова. – 2024622926, заявл. 09.07.2024, **опубл. 22.07.2024. Бюл. № 8.**
42. 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, O.V. Drozd, O.E. Garanina, I.L. Shlivko, **S.A. Yargunin**, G. Zinovev, K.A. Baryshnikov, I. Sinelnikov, I.N. Mikhaylova, Y. Vishnevskaya, K.V. Orlova, L.V. Demidov. *Journal of Clinical Oncology.* 2024. Vol. 42 (16), e21550-e21550.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВБП – выживаемость без прогрессирования

л/у – лимфатический узел

ЛАЭ - лимфаденэктомия

ЛИ – лимфоидная инфильтрация

МК – меланома кожи

НД – негативная динамика

ПРФМК – поверхностно-распространенная форма меланомы кожи

РПК – реконструктивно-пластический компонент

СОВ – скорректированная общая выживаемость

ТАМ – тумор-ассоциированные макрофаги

УЗИ - ультразвуковое исследование

УЗФМК – узловая форма меланомы кожи

*BRAF* – человеческий ген (прото-онкоген), который кодирует белок серин-треониновую протеинкиназу *B-Raf*.

*V600* – мутация в гене *BRAF* в позиции 600 в киназном домене

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой смерти 1