**Галайчук Ігор Йосифович. Меланома шкіри: оптимізація діагностики, комбінованого і комплексного лікування хворих : дис... д-ра мед. наук: 14.01.07 / НАН України; Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького. - К., 2005**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Галайчук І.Й. Меланома шкіри: оптимізація діагностики, комбінованого і комплексного лікування хворих.** – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2005.  На основі обстеження і лікування 604 хворих на меланому шкіри і 134 пацієнтів з доброякісними пігментними новоутвореннями шкіри розроблено та впроваджено в клінічну практику нові методичні підходи і технології для оптимізації діагностики, прогнозування, способів хірургічного втручання, комбінованого та комплексного лікування. Встановлено діагностичну доцільність проведення передопераційної *in vivo* флуоресцентної дерматоскопії поверхневих меланом і пігментних невусів. Доведено ефективність застосування інтенсивних методів неоад’ювантної хіміо-променевої терапії у комбінації з хірургічним втручанням у хворих на меланому І та ІІ клінічних стадій за Sylven, що дозволило підвищити загальну п’ятирічну виживаність цих груп хворих на 18,5 % і 14,6 % відповідно. Обґрунтовано диференційований підхід до хірургічних втручань у зоні регіонарного лімфовідтоку. Показано, що умовно-радикальні хірургічні втручання у комбінації з хіміо-променевою терапією клінічно доцільні при віддалених солітарних метастазах меланоми. Виявлено опосередкований зв’язок між величиною рани, характером її загоєння, методами пластичної хірургії та місцевого лікування і розвитком локорегіонарних рецидивів меланоми. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено наукове узагальнення та нове вирішення проблеми діагностики і підвищення ефективності лікування хворих на меланому шкіри, що включає обґрунтування доцільності застосування *in vivo* флуоресцентної дерматоскопії, інтенсивних методів неоад’ювантної хіміо-променевої терапії, активної хірургічної тактики відносно ранового процесу, модифікації хірургічних втручань у зоні регіонарного лімфовідтоку.  1. Флуоресцентна *in vivo* дерматоскопія – це ефективний спосіб неінвазійної діагностики пігментних уражень шкіри та сучасна діагностична методика своєчасного виявлення меланом з поверхневою формою росту. Передопераційна флуоресцентна дерматоскопія меланоми підвищує діагностичну точність до 95,2 %, діагностична специфічність методики досягає 93,8 %, а чутливість – 96,3 %; для невусів діагностична точність флуоресцентної дерматоскопії становить 94,5 %, специфічність – 94,8 %, чутливість – 93,8 %.  2. Визначена залежність між виживаністю хворих та об’ємною масою меланоми: чим більша об’ємна маса пухлини, тим менший показник виживаності хворих. Загальна п’ятирічна виживаність хворих на меланому шкіри з об’ємною масою до 109 пухлинних клітин становить 86,6 %, при об’ємній масі 1–4Ч109 – 52,5 %, 4–14Ч109 – 36,4 %, а при кількості пухлинних клітин більш, ніж 14Ч109, ніхто з хворих не доживав до п’яти років. Із збільшенням об’ємної маси меланоми до 4–14109 втрачається прогностична значимість рівня інвазії за Кларком, у випадках коли об’ємна маса складає понад 14109 клітин, нівелюється відмінність між рівнем інвазії та клініко-морфологічною формою росту пухлини. Об’ємну масу меланоми можна вважати більш інформативною для прогнозу виживаності хворих (ф=0,67), ніж показник глибини інвазії за Кларком (ф=0,10).  3. Встановлено, що застосування неоад’ювантних методів інтенсивної хіміо-променевої терапії у комбінації з хірургічним втручанням у хворих на місцево поширену меланому шкіри істотно покращує загальну і безрецидивну п’ятирічну виживаність. При цьому частка хворих, які прожили п’ять років, збільшилась на 18,5 %, а частка хворих, які прожили без рецидиву захворювання, – на 21,4–25,4 % порівняно з хворими, у яких не застосовувалось неоад’ювантне лікування.  4. Клінічними та морфологічними дослідженнями встановлено, що існує опосередкований зв’язок між величиною рани, характером її загоєння, внутрішньорановими метаболічними процесами і розвитком локорегіонарних рецидивів меланоми. Наявність хронічного ранового процесу відноситься до вагомих факторів ризику виникнення рецидиву захворювання. Локорегіонарні рецидиви меланоми виникають у 2,6 раза частіше у пацієнтів із хронічним рановим процесом, ніж при звичайному загоєнні ран.  5. Широким висіченням меланоми шкіри з наступною пластикою ранового дефекту транспозиційними шкірно-жировими клаптями або аутодермотрансплантатами досягається більша радикальність порівняно з іншими способами пластики і відкритими методами лікування ран. При цьому в 2,5 раза (*p* < 0,05) зменшується частота виникнення локорегіонарних рецидивів меланоми. Застосуванням транспозиційної пластики операційної рани на шкірі спини двома зустрічними еліпсоподібними шкірно-жировими клаптями і способу транспозиційного зміщення шкірно-жирового клаптя для пластики конусоподібної операційної рани на гомілці досягаються оптимальні умови приживлення переміщених тканин, забезпечується повноцінне закриття рани із задовільними функціональними і косметичними наслідками, що у 2,3–2,6 раза зменшує виникнення місцевих ранових ускладнень, пов’язаних як з операційною травмою, так і з передопераційним гамма- або рентгенівським опроміненням меланоми.  6. Тимчасову пластику операційних ран ліофілізованими ксенотрансплантатами шкіри свині доцільно застосовувати при видаленні меланоми в ділянках з обмеженими місцевими пластичними ресурсами. Ксенодермотрансплантат як біологічна пов’язка повністю запобігає розвитку післяопераційного больового синдрому, редукує локальну запальну реакцію і набряк тканин, служить бар’єром для ранової інфекції, припиняє втрату білків, рідини і електролітів з поверхні рани, прискорює процеси гранулювання, крайової епітелізації та підготовку рани до аутодермопластики. Середня тривалість ранового процесу при застосуванні ксено-аутодермопластики становила 29,5±4,5 дня, а при лікуванні ран відкритим способом – 71,5±8,5 дня (*p* < 0,05).  7. У хворих із виразково-ерозивною меланомою місцеві аплікації кремнійорганічного адсорбенту під час неоад’ювантної променевої терапії та пластичного етапу операції знижують активність протеолітичних ферментів, перешкоджають резорбції з поверхні пухлини і рани токсичних метаболітів і флогогенних речовин, сприяють загоєнню рани і зменшують в 2,1 раза розвиток післяопераційних ранових ускладнень.  8. Застосування неоад’ювантних методів інтенсивної хіміо-променевої терапії у хворих на меланому шкіри із синхронними метастазами в регіонарні лімфатичні вузли (поєднана променева терапія СВД 50–70 Гр на первинне вогнище і 40–45 Гр-екв. на зону регіонарного лімфовідтоку + ПХТ) у комбінації з радикальним видаленням меланоми шкіри і регіонарною лімфаденектомією та післяопераційними курсами ад’ювантної терапії збільшує показник п’ятирічної виживаності пацієнтів на 14,6 %.  9. Доведено, що профілактична регіонарна лімфаденектомія у хворих на місцево локалізовану меланому шкіри не покращує п’ятирічних результатів лікування порівняно з хворими, у яких таку операцію не виконували та з хворими, у яких терапевтичну лімфаденектомію виконували після клінічно діагностованих метастазів.  10. На підставі клініко-морфологічних досліджень обґрунтовано модифіковані підходи до хірургічних втручань у зоні регіонарного лімфовідтоку: при N0 – динамічне спостереження з ультразвуковим моніторингом регіонарних лімфатичних вузлів і відстроченою терапевтичною лімфаденектомією; при розміщенні первинної меланоми на близькій відстані від регіонарного лімфоколектора доцільно виконувати регіонарну лімфаденектомію з лімфангіоектомією і селективним видаленням сторожового лімфатичного вузла.  11. На основі клініко-статистичних досліджень встановлено, що при операбельних віддалених метастазах меланоми застосування хірургічного лікування у комбінації з хіміо-променевою терапією дозволило досягти ремісії захворювання на 6–18 місяців у 61,7 % хворих, а в 11,8 % хворих ефективно продовжити життя більш як на три роки. У хворих із дисемінованою неоперабельною меланомою паліативні курси хіміо-променевої терапії лише на деякий час стримують прогресування хвороби порівняно із симптоматичним лікуванням (медіана тривалості життя становить 10 та 7 місяців відповідно). | |