

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-45-51

Цитирование: Яргуни С. А., Шойхет Я. Н., Лазарев А. Ф. Определение степени агрессивности меланомы кожи после оперативного лечения для персонализации лечения. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (2) : 45–51

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

Яргуни С. А.¹, Шойхет Я. Н.², Лазарев А. Ф.²

¹ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО АГМУ «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Резюме: Целью исследования было разработать, внедрить и оценить возможности применения способа прогнозирования агрессивности первичной меланомы кожи у больных после хирургического удаления опухоли.

Установлено, что применение методики прогнозирования агрессивности опухоли позволяет определить степень агрессивности опухолевого процесса, продолжительность жизни пациента и выделить категорию больных неблагоприятного прогноза для индивидуализации лечения. Выявлена зависимость выживаемости пациентов от степени агрессивности опухолевого процесса. Выделена группа пациентов с 0–IIa стадиями (16,4%) со 2 степенью агрессивности опухолевого процесса, имеющих потенциально высокий риск негативного прогноза, что может служить поводом к индивидуализации лечения этой категории больных. Использование способа прогнозирования негативной динамики у пациентов может потенциально расширить показания к назначению дальнейшего лечения, персонализировать терапию.

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, прогнозирование выживаемости, персонализация лечения.

Пятилетняя выживаемость пациентов с меланомой кожи (МК) тесно связана со стадией опухоли [1]. В недавнем исследовании Абдель-Рахман сообщил, что разные отдаленные мишени метастазирования приводят к различным прогнозам [2–4]. Кроме того, он обнаружил, что отсутствие хирургического вмешательства является негативным прогностическим фактором отдаленного метастазирования [2]. Основная причина, по которой опухолевые клетки трудно уничтожить, заключается в их способности ускользать от иммунной системы с помощью различных механизмов, а сила противоопухолевого иммунного ответа организма напрямую влияет на прогноз и исход у пациентов с опухолями [5–7]. Для выявления и мониторинга пациентов с МК применялись многочисленные методы, такие как оценка иссеченных опухолей, использование биомаркеров и методы визуализации [8,9]. Известные в настоящее время гистопатологические характеристики, такие как толщина опухоли и ее изъязвление, используются для прогнозирования течения болезни [10]. Все эти данные отражены в AJCC, куда также добавлены количество митозов, распространение в лимфатических узлах и наличие отдаленных метастазов; они используются в качестве детерминант-прогноза [11]. Однако остаются ограничения на использование только системы определения стадии AJCC, и результаты выживания могут широко варьировать у пациентов с одной и той же стадией [11]. Было продемонстрировано, что такие факторы, как раса, пол и возраст, являются важными про-

гностическими факторами для меланомы [12,13]. Многофакторный анализ показал, что такие факторы, как возраст на момент постановки диагноза, семейное положение, а также стадия процесса и состояние лимфатических узлов — все они являются факторами риска для выживаемости [14]. Кроме того, прогностическими являются сопутствующая патология, отдаленные метастазы, применение системных методов лечения и лучевой терапии [1,15–19]. Имеются данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи иммунной системы и опухолевым прогнозом [7]. Результаты показали, что высокая экспрессия HDAC6 в значительной степени связана с неблагоприятным прогнозом: она коррелировала с метастазированием меланомы и сокращением выживаемости пациентов с меланомой, и эта связь оставалась значимой при многофакторном анализе [20]. Тем не менее, совокупные данные исследований показывают, что биомаркеры не являются абсолютно прогностическими, и для оптимизации лечебной тактики явно необходимы более эффективные и доступные маркеры. Необходимо изучить потенциальные биомаркеры, терапевтические мишени и физиологические особенности организма для улучшения диагностики и лечения инвазивной МК. Необходимы новые прогностические инструменты для повышения точности прогнозирования выживаемости у пациентов с МК.

Вопросы онкохирургии

РАСЧЕТ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

В исследование включено 337 пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIIc стадий. Проведен многофакторный анализ, пациенты были разделены на группы. Опытным путем на общей совокупности пациентов, с учетом имеющихся данных по каждому пациенту, а также меланомо-специфичной общей выживаемости, определены факторы, на нее влияющие, а также дана оценка в баллах каждому фактору в зависимости от его характеристики. Распределение выживаемости в исследуемой совокупности не подчинялось нормальному закону ($p < 0,001$, тест Колмогорова–Смирнова), поэтому в качестве меры средней тенденции для сравнения выживаемости в группах с разной степенью агрессивности опухоли использовались медиана и межквартильный диапазон (табл. 1). Вначале у каждого пациента необходимо было выяснить значимые факторы, влияющие на прогноз меланомы.

Установлена степень влияния каждого фактора в баллах: минимальное влияние — 1 балл, двукратное — 2 балла,

трёхкратное — 3 балла и т. д. Были взяты следующие данные: пол (где мужчина оценивался в 2 балла, женщина в 1 балл), возраст (40–59 лет — 1 балл, до 40 лет и после 60 лет — 2 балла), рост (160–169 см — 1 балл, до 160 и более 170 см — 2 балла), вес (до 60 кг — 3 балла, 60–89 кг — 2 балла, 90 кг и выше — 1 балл), индекс массы тела (ИМТ: ИМТ < N — 3 балла, ИМТ = N (18,5–24,5) — 2 балла, ИМТ > N — 1 балл), сопутствующие заболевания (наличие — 2 балла, отсутствие — 1 балл), характер труда (умственный и физический — 2 балла, смешанный — 1 балл), профессиональные вредности (наличие — 2 балла, отсутствие — 1 балл), продолжительность сна (7–8 часов — 1 балл, до 7 или более 8 часов — 2 балла), стадия заболевания (0–IIa — 1 балл, IIb–IIc — 2 балла, IIIa–IV — 3 балла), применение пластических методов закрытия дефекта (использование — 1 балл, отказ от использования — 2 балла), форма разреза (эллипсоидный — 1 балл, иной способ — 2 балла), наличие лимфоидной инфильтрации в опухоли (нет — 3 балла, слабовыраженная — 2 балла, выраженная — 1 балл), форма МК (поверхностно-распространенная — 1 балл, МК типа злокачественного лентиго — 2 балла, узловая — 3 балла), толщина

Таблица 1. Определение степени агрессивности опухолевого с балльной оценкой процесса у пациентов с меланомой кожи

Фактор (Р)	Значения	Баллы
1	Пол	
	Мужчина	2
	Женщина	1
2	Возраст	
	До 40 лет	2
	40–59 лет	1
	60 лет и старше	2
3	Рост	
	До 160 см	2
	160–169 см	1
	170 см и выше	2
4	Вес	
	До 60 кг	3
	60–89 кг	2
	90 кг и выше	1
5	ИМТ	
	ИМТ < N	3
	ИМТ = N (18,5–24,5)	2
	ИМТ > N	1
6	Сопутствующие заболевания	
	Да	2
	Нет	1
7	Характер труда	
	Умственный	2
	Смешанный	1
	Физический	2
8	Профессиональные вредности	
	Нет	1
	Да	2
9	Продолжительность сна	
	До 7 часов	2
	7–8 часов	1
	Более 8 часов	2
10	Стадия	
	0–IIa	1
	IIb–IIc	2
	IIIa–IV	3

Фактор (Р)	Значения	Баллы
11	Применение пластических методов закрытия дефекта	
	Использовалась	1
	Не использовалась	2
12	Форма разреза	
	Эллипс	1
	Иная	2
13	Наличие лимфоидной инфильтрации в опухоли	
	Нет	3
	Слабовыраженная	2
	Выражена	1
14	Форма МК	
	Поверхностно-распространенная	1
	МК злокачественного лентиго	2
	Узловая	3
15	Толщина опухоли (по Бреслоу)	
	До 2 мм	1
	2–4 мм	2
	Более 4 мм	3
16	Наличие изъязвления первичной опухоли	
	Нет	1
	Есть	3
17	ki-67—онкоген	
	До 10%	1
	10–20%	2
	Более 20%	3
18	BRAF-мутация	
	Нет	1
	Есть	2
19	Наличие прогрессирования заболевания	
	Да	2
	Нет	1
20	Место прогрессирования	
	Нет	1
	Регионарные и транзиторные	2
	Отдаленные	3

опухоли по Бреслоу (до 2 мм — 1 балл, 2–4 мм — 2 балла, более 4 мм — 3 балла), наличие изъязвления первичной опухоли (наличие — 3 балла, отсутствие — 1 балл), ki-67 — онкоген (уровень до 10% — 1 балл, 10–20% — 2 балла, более 20% — 3 балла), BRAF — мутация (отсутствие — 1 балл, наличие — 2 балла), прогрессирование заболевания (присутствует — 2 балла, отсутствует — 1 балл), место прогрессирования (нет — 1 балл, регионарные и транзиторные метастазы — 2 балла, отдаленные метастазы — 3 балла). Данные представлены в табл. 1.

Минимальное возможное число баллов для формулы — 20, максимально возможное число баллов — 48. Пациенты, набравшие $S < 1,5$ ед. были отнесены к категории I-й степени агрессивности опухолевого процесса, $S = 1,5–2,0$ ед. — к II-й степени агрессивности опухолевого процесса, $S > 2$ ед. — к III-й степени агрессивности опухолевого процесса. Расчёт степени агрессивности опухоли производился по формуле 1:

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

где S — степень агрессивности (в ед.);

P — фактор (пол, возраст и т. д.), влияющий на прогноз (в баллах);

n — число анализируемых факторов.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ ОПУХОЛИ

В исследование включено 337 пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIIc стадии после хирургического удаления первичной опухоли. Проведен многофакторный анализ, все пациенты были распределены с учетом факторов агрессивности с балльной оценкой на группы I, II и III степени агрессивности (табл. 2). Всего с I степенью агрессивности выявлено 92 пациента (27,3% от $n = 337$). Из них на долю пациентов с 0–IIa стадиями приходилось 98,9% случаев, пациентов с IIb–IIc стадиями зарегистрировано не было, а на долю пациентов с IIIb–IIIc приходился

Таблица 2. Средняя выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости степени агрессивности опухоли в баллах

Степень агрессивности опухоли (S)	Me (Q1–Q3), мес.	p-level*
I	< 1,5 ед. (n=92)	< 0,001
II	1,5–2 ед. (n=225)	
III	> 2 ед. (n=20)	

* Использован тест H-тест Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis test). Распределение выживаемости в исследуемой выборочной совокупности не подчиняется нормальному закону ($p < 0,001$, тест Колмогорова–Смирнова)

всего 1,1% случаев (табл. 3). Со II степенью агрессивности выявлено 225 пациентов (66,8% от $n = 337$), из них на долю пациентов с 0–IIa стадиями приходилось 16,4% случаев, на долю пациентов с IIb–IIc стадиями — 73,4% случаев, на долю пациентов с IIIb–IIIc стадиями — 10,2% случаев (табл. 3). С III степенью агрессивности выявлено 20 пациентов (5,9% от 337), пациентов с 0–IIa стадиями зарегистрировано не было (0,0%), на долю пациентов с IIb–IIc стадиями приходилось 55,0% случаев, на долю пациентов с IIIb–IIIc стадиями — 45,0% случаев (табл. 3).

Доля пациентов с I степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 98,9% (98,9% и 0,0% соответственно, $p < 0,001$) у пациентов с 0–IIa стадиями по сравнению с пациентами с IIb–IIc стадиями и на 97,1% (98,9% и 1,1% соответственно, $p < 0,001$) выше, чем пациентов с IIIb–IIIc стадиями. Разница между пациентами с 0–IIa/IIb–IIc была недостоверна ($p > 0,050$, табл. 3).

Доля пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 57,0% (73,4% и 16,4% соответственно, $p < 0,001$) у пациентов с IIb–IIc стадиями по сравнению с пациентами с 0–IIa и на 63,2% (73,4% и 10,2%, соответственно, $p < 0,001$) выше, чем пациентов с IIIb–IIIc стадиями. Разница между пациентами с 0–IIa/IIIb–IIIc стадиями была недостоверна ($p > 0,050$, табл. 3).

Доля пациентов с III-й степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 55,0% (55,0% и 0,0% соответственно, $p < 0,001$) у пациентов с IIb–IIc стадиями по сравнению с пациентами с 0–IIa стадиями, а доля пациентов IIIb–IIIc — на 45,0% (45,0% и 0,0%, соответственно, $p < 0,001$) выше по сравнению с пациентами с 0–IIa стадиями. Разница между пациентами с IIb–IIc/IIIb–IIIc стадиями была недостоверна ($p > 0,050$, табл. 3).

Все пациенты с I степенью агрессивности переживали порог в 12 месяцев, до конца 5-летнего периода дожило 98,9% пациентов. Пациенты со II степенью агрессивности процесса в 95,6% дожили до 12-месячного

Таблица 3. Степень агрессивности опухоли в зависимости от стадии заболевания у пациентов с меланомой кожи

Стадия меланомы кожи	Степень агрессивности					
	I степень < 1,5 ед.		II степень 1,5–2 ед.		III степень > 2 ед.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0–IIa (n=128)	91	98,9	37	16,4	0	0,0
IIb–IIc (n=176)	0	0,0	165	73,4	11	55,0
IIIb–IIIc (n=33)	1	1,1	23	10,2	9	45,0
Всего (n=337)	92	100,0	225	100,0	20	100,0
Vs степень агрессивности 0–IIa/IIb–IIc	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Vs степень агрессивности 0–IIa/IIIb–IIIc	< 0,001		0,376		< 0,001	
Vs степень агрессивности IIb–IIc/IIIb–IIIc	-		< 0,001		0,291	

Вопросы онкохирургии

Таблица 4. Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости от степени агрессивности опухоли

Степень агрессивности опухоли	Период наблюдения (месяцев)								
	12		36			60			
	Абс. число	%*	Абс. число	%*	p	Абс. число	%*	p	p1
I (n=92)	92	100,0	91	98,9	1,0	91	98,9	1,0	1,0
II (n=225)	215	95,6	170	75,6	< 0,001	143	63,6	< 0,001	< 0,001
III (n=20)	16	80,0	5	25,0	0,001	4	20,0	< 0,001	1,0
Итого (n=337)	323	95,8	266	78,9	< 0,001	238	70,6	< 0,001	< 0,001
Vs I/II	0,041		< 0,001			< 0,001			
Vs I/III	< 0,001		< 0,001			< 0,001			
Vs II/III	0,004		< 0,001			< 0,001			

Статистически значимые различия: p — с периодом 12 месяцев; p1 — между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара)

периода наблюдения, тогда как к концу 3-летнего периода их количество снижалось до 75,6%, а к концу 5-летнего периода в живых оставалось 63,6% пациентов. С III степенью агрессивности процесса до конца 1 года наблюдения оставались живы 80,0% пациентов, к концу 3-летнего периода — 25,0%, а к концу 5-летнего рубежа — только 20,0% (табл. 4). В период наблюдения до 12 месяцев после операции у пациентов с I степенью агрессивности скорректированная общая выживаемость (сОВ) по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности опухолевого процесса была выше на 4,4% (100,0% и 95,6%, соответственно, $p = 0,041$) а по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса выше на 20,0% (100,0% и 80,0%, соответственно, $p < 0,001$). У пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса сОВ была выше на 15,6% (95,6% и 80,0%, соответственно, $p = 0,004$) (табл. 4, рис. 1).

В период наблюдения до 36 месяцев после операции у пациентов с I степенью агрессивности сОВ по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности опухолевого процесса была выше на 23,3% (98,9% и 75,6%, соответственно, $p < 0,001$) и на 73,9% выше, чем у пациентов с III степенью агрессивности опухолевого процесса (98,9% и 25,0%, соответственно, $p < 0,001$). У пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса сОВ была выше на 50,6% (75,6% и 25,0%, соответственно, $p < 0,001$) (табл. 4, рис. 1).

Тест Хи-квадрат показывает наличие достоверных различий в частотных соотношениях таблицы ($\chi^2 = 224,8$; $p < 0,001$). Н-тест Краскала-Уоллиса также показывает достоверное влияние стадии заболевания на степень агрессивности опухоли ($p < 0,001$)

В период наблюдения до 60 месяцев после операции у пациентов с I степенью агрессивности сОВ по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности опухолевого процесса в период наблюдения была выше на 35,3%

(98,9% и 63,6%, соответственно, $p < 0,001$) и на 78,9% выше, чем у пациентов с III степенью агрессивности течения опухолевого процесса (98,9% и 20,0%, соответственно, $p < 0,001$). У пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса сОВ была выше на 43,6% (63,6% и 20,0%, соответственно, $p < 0,001$, табл. 4, рис. 1).

Подавляющее количество пациентов, у которых установлена I степень агрессивности были с 0–IIa стадиями МК — 98,9%, с IIb–IIc стадиями пациентов не было, а с IIIb–IIIc стадией было всего 1,1%, что достоверно на 97,8% ($p < 0,001$) меньше, чем пациентов с 0–IIa стадиями. Боль-

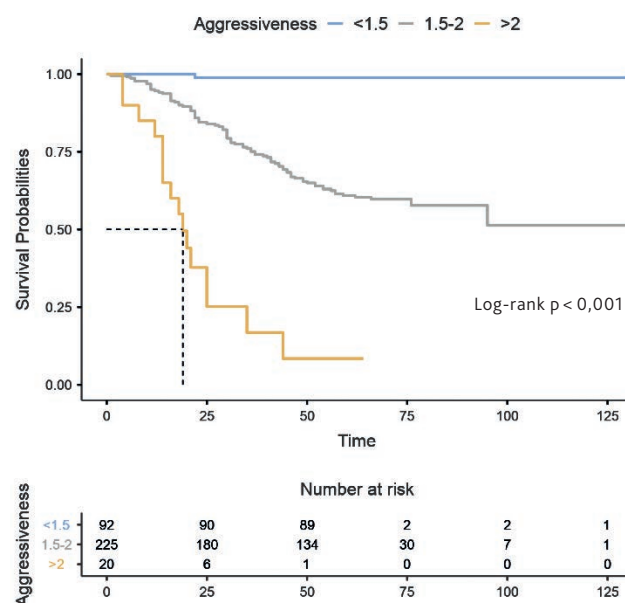


Рисунок 1. Скорректированная общая выживаемость (сОВ) пациентов с первичной меланомой кожи в группах в зависимости от степени агрессивности опухолевого процесса.

ше всего пациентов, у которых установлена II степень агрессивности были с IIb–IIc стадиями, что достоверно на 57,0% ($p < 0,001$) больше, чем пациентов с 0–IIa стадиями и на 63,2% ($p < 0,001$) больше, чем пациентов с IIIb–IIIc; разница между пациентами 0–IIa и IIIb–IIIc стадиями хотя и была в пользу 0–IIa, но статистически была не достоверной ($p = 0,376$). С III степенью агрессивности пациентов с IIb–IIc стадиями было 55,0%, а с IIIb–IIIc — 45,0%, что соответствовало статистическому преимуществу на то же количество % над количеством пациентов со 0–IIa стадиями ($p < 0,001$), которых зарегистрировано не было с III степенью агрессивности. Разница в количестве пациентов с IIb–IIc и IIIb–IIIc стадиями была на 10,0% в пользу последней, но она была статистически не различимой ($p = 0,291$, табл. 3).

Пациенты с минимальной степенью агрессивности процесса достоверно больше переживали 12 месячный рубеж по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности на 4,4% ($p = 0,041$), с III степенью — на 20,0% ($p < 0,001$). Пациенты со II степенью агрессивности имели преимущество в сОВ перед пациентами с III степенью агрессивности на 15,8% ($p = 0,004$). Пациенты с I степенью агрессивности опухолевого процесса достоверно больше переживали 3-летний рубеж по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности — на 23,3% ($p < 0,001$), с III степенью — на 73,9% ($p < 0,001$). Пациенты со II степенью агрессивности опухолевого процесса имели преимущество в сОВ перед пациентами с III степенью агрессивности на 50,6% ($p < 0,001$). Медиана выживаемости у пациентов с III степенью агрессивности была достигнута на 19 (15–23) месяце, у пациентов с I и II степенями медиана выживаемости не достигнута за период наблюдения.

Пациенты с I степенью агрессивности опухолевого процесса достоверно больше переживали 5-летний период по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности на 35,3% ($p < 0,001$), с III степенью — на 78,9% ($p < 0,001$). Пациенты со II степенью агрессивности опухолевого процесса имели преимущество в сОВ перед пациентами с III степенью на 43,6% ($p < 0,001$, табл. 4, рис. 1).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей А. Яргуни, к. м. н., заведующий отделением хирургии опухолей кожи «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Яков Н. Шойхет, д. м. н., член-корр. РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Александр Ф. Лазарев, д. м. н., заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на стадию благоприятного прогноза, 37 (16,4%) пациентов с 0–IIa стадиями по совокупности факторов были отнесены во 2 прогностическую группу (промежуточную), в которой доминировали пациенты с IIb–IIc стадиями неблагоприятного прогноза, которые переживали 5-летний период только в 63,6% случаях — это может служить поводом к назначению адъювантного лечения (табл. 4).

Таким образом, из данных нашего анализа следует, что пациенты с I степенью агрессивности имеют 5-летнюю выживаемость 98,9%, и этот показатель достоверно выше по сравнению с другими степенями (со II степенью на 35,3%, а с III — на 78,9%, $p < 0,001$). У 16,4% пациентов с 0–IIa стадиями (благоприятного прогноза) была II степень агрессивности опухолевого процесса (промежуточная), в которой доминировали пациенты со стадиями неблагоприятного прогноза (IIb–IIc). А у пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса 5-летняя сОВ была на 35,3% меньше, чем в группе пациентов с I степенью агрессивности опухолевого процесса, что может служить поводом к назначению этой категории больных адъювантного лечения. На способ был получен патент РФ № 2754100 «Способ определения степени агрессивности течения меланомы кожи» от 26.08.2021, заявка № 2021104031.

ВЫВОДЫ

Применение методики прогнозирования агрессивности опухоли позволяет с высокой точностью определить степень агрессивности опухолевого процесса первичной меланомы кожи 0–IIIc стадий, продолжительность жизни пациентов и выделить категорию больных неблагоприятного прогноза с целью индивидуализации дальнейшего лечения.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2021-11-1-45-51

For citation: Yargunin S. A., Shoikhet Ya. N., Lazarev A. F. Postoperative assessment of malignant melanoma aggressiveness for further treatment personalization. *Malignant Tumours*. 2021 ; 11 (2) : 45–51 (In Russ.)

POSTOPERATIVE ASSESSMENT OF MALIGNANT MELANOMA AGGRESSIVENESS FOR FURTHER TREATMENT PERSONALIZATION

S. A. Yargunin¹, Ya. N. Shoikhet², A. F. Lazarev²

¹ Clinical Oncological Center No. 1, Krasnodar, Russia

² Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract: The aim of the study was to develop, implement and evaluate a method for predicting the aggressiveness of primary melanoma after surgical removal.

It was established that the method for predicting tumor aggressiveness allows to determine the degree of aggressiveness, life expectancy, and to identify patients with poor prognosis in order to individualize treatment. The survival rate of patients was found to depend on the degree of aggressiveness of the tumor. A group of patients with stages 0–IIa (16,4 %) and tumor aggressiveness Grade II was identified as having a potentially high risk of progression, which can help individualize treatment for this category of patients. Using the method for predicting disease progression may potentially expand the scope of indications for further personalized treatment.

Key words: melanoma, surgical treatment, survival prediction, treatment personalization.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey A. Yargunin, MD, PhD, Head of the Department of Skin Tumor Surgery, Clinical Oncological Center No. 1, Krasnodar, Russia

Yakov N. Shoikhet, MD, PhD, DSc, Corr. Member of RAS, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Aleksandr F. Lazarev, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Oncology with a Course of Medical Imaging and Radiation Therapy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rockberg J., Amelio J. M., Taylor A. et al. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer* 2016; 139:2722–9.
2. Abdel–Rahman O. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in patients with malignant melanoma of the skin: a SEER database analysis. *J Dermatolog Treat* 2018; 29:176–81.
3. Korn E. L., Liu P. Y., Lee S. J. et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1; 26 (4):527–34. doi: 10.1200/JCO. 2007.12.7837. PMID: 18235113.
4. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6199–206. 10.1200/JCO. 2009.23.4799.
5. Doyle C. Combination Immunotherapy Superior to Monotherapy in Patients with Melanoma. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8 (Spec Issue): 41 Epub 2015/09/19.
6. Chae Y. K., Arya A., Iams W., et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (1):39 Epub 2018/05/18. 10.1186/s40425-018-0349-3.
7. Albitrar A. A., Alhalabi O., Glitza O. Immunotherapy for Melanoma. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1244:51–68. 10.1007/978-3-030-41008-7_3.
8. Riker A. I., Enkemann S. A., Fodstad O. et al. The gene expression profiles of primary and metastatic melanoma yields a transition point of tumor progression and metastasis. *BMC Med Genomics*. 2008; 1 (1):1–16.
9. Mohammadpour A., Derakhshan M., Darabi H., et al. Melanoma: where we are and where we go. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (4):3307–3320.
10. Abbas O., Miller D. D., Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2014; 36 (5): 363–379.

11. Weiss S. A., Hanniford D., Hernando E., et al. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer-Am Cancer Soc* 2015; 121:4108–23.
12. Enninga E., Moser J. C., Weaver A. L. et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States. *Cancer Med* 2017; 6:2203–12.
13. Cherobin A. C. F. P., Wainstein A. J. A., Colosimo E. A., et al. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* 2018; 93:19–26.
14. Yang J., Pan Z., Zhao F., et al. A nomogram for predicting survival in patients with nodular melanoma: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun; 98 (24):e16059. doi: 10.1097/MD. 00000000000016059. PMID: 31192966.
15. Cavanaugh–Hussey M. W., Mu E. W., Kang S. et al. Older age is associated with a higher incidence of melanoma death but a lower incidence of sentinel lymph node metastasis in the SEER databases (2003–2011). *Ann Surg Oncol* 2015; 22:2120–6.
16. Gimotty P. A., Shore R., Lozon N. L. et al. Miscoding of melanoma thickness in SEER: research and clinical implications. *J Invest Dermatol* 2016; 136:2168–72.
17. Ciarrocchi A., Pietroletti R., Carlei F. et al. Extensive surgery and lymphadenectomy do not improve survival in primary melanoma of the anorectum: results from analysis of a large database (SEER). *Colorectal Dis* 2017; 19:158–64.
18. Jang B-S, Chang J. H., Oh S., et al. Surgery vs. radiotherapy in patients with uveal melanoma: analysis of the SEER database using propensity score matching and weighting. *Strahlenther Onkol* 2017; 193:931–42.
19. Pasquali S., Hadjinicolaou A. V., Chiarion Sileni V. et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD011123.
20. Hu Z., Rong Y., Li S., et al. Upregulated Histone Deacetylase 6 Associates with Malignant Progression of Melanoma and Predicts the Prognosis of Patients. *Cancer Manag Res.* 2020 Dec 17; 12:12993-13001. doi: 10.2147/CMAR. S284199. eCollection 2020. PMID: 33364845.