

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР**

На правах рукописи
УДК: 616.5 - 006.6 - 07/08

Холиков Туракул

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ
ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ КОЖИ**

14.00.14 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ташкент 2011

Работа выполнена в Республиканском онкологическом научном центре
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Гафур-Ахунов Мирза Алиёрович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Тепляков Валерий Вячеславович

доктор медицинских наук, профессор
Фозилов Акрам Акмалович

доктор медицинских наук, профессор
Хасанов Шавкат Ризаевич

Ведущая организация: ГУ Российский онкологический научный центр
РАМН им. академика Н.Н. Блохина.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2011 г. в _____
часов на заседании Специализированного совета ДК.087.82.01 при РОНЦ МЗ
РУз по адресу: 100174, Ташкент, ул. Фароби, 383.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского
онкологического научного центра.

Автореферат разослан «_____» _____ 2011 года.

Ученый секретарь
Специализированного совета
кандидат медицинских наук

О.Н. Абдурахимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Злокачественные опухоли кожи относятся к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям (Давыдов М.И., 2004; Напалков Н.П., 2004; Goldberg L.H., 1996; Treiman A. et al., 2004). По данным ВОЗ, заболевание часто встречается в Австралии, странах Африки, южных штатах США, где рак кожи регистрируется у 33% от общего числа больных со злокачественными опухолями.

По данным А.У. Нурова и соавт. (1999), злокачественные новообразования кожи занимают одно из первых мест среди населения южных регионов бывшего СССР. Высокая частота заболеваемости раком кожи отмечается в Таджикистане, Туркменистане и Узбекистане. Для разработки критериев определения лиц высокого риска по развитию рака кожи необходимо изучение комплекса HLA-антигенов (Алексеев Л.П. и др., 1996; Журавель В.Г., 1997; Peinado H. et al., 2008).

В последние годы в лечении злокачественных опухолей кожи широко используется хирургический и химиотерапевтический методы, лучевая терапия, криотерапия, иммунотерапия и различные варианты комбинированного и комплексного лечения. Применение комбинированного и комплексного лечения значительно улучшает показатели 5-летней выживаемости (Скрипкин Ю.К. и др., 1998; Сангинов Д.Р., 2002; Dummer R. et al., 2003).

Изучение факторов прогноза имеет большое значение не только в исходе заболевания и определении тактики лечения. Знание этих факторов позволит разработать дифференцированный подход к лечению больных раком кожи.

Степень изученности проблемы. В настоящее время основным методом лечения рака кожи остается хирургический (Коротких Н.Г. и др., 2001; Вавилова А.М., 2001; Cook J. et al., 1998). На ранних стадиях рака кожи 5-летняя выживаемость составляет 100%, на поздних (III-IV) – 45%. Интерес к хирургическому лечению рака кожи на современном этапе обусловлен не только широким внедрением в хирургическую практику высоких медицинских технологий, но и, главным образом, возможностью применения различных методов пластического замещения дефектов кожи после иссечения злокачественных опухолей (Чиссов В.И. и др., 2006; Brown C.W. et al., 2001; Bailey J.S. et al., 2005).

Сложной проблемой до сегодняшнего дня остается лучевое лечение больных раком кожи. Очевидно, что лечение рака кожи должно быть комплексным и многоступенчатым (Сангинов Д.Р., 2002; Хараташвили Т.К., 2005; Хлебникова А.Н., 2007; Hong D.S. et al., 2008). В последние десятилетия значительное развитие и широкое распространение в лечении рака кожи получил криогенный метод, который позволяет достичь значительно лучших результатов (Исломбеков У.У. и др., 2002; Нефедов О.Н., 2006; Nordin P., 1999; Kaur S. et al., 2003).

Особую сложность представляет выбор метода лечения рака кожи при локализации опухоли в области головы и шеи (нос, веки, уши, угол глаза и др.), рака кожи из рубцов и рецидивного рака кожи. Следует упомянуть о трудностях лечения больных с первично-множественным раком кожи лица и головы. По данным ряда авторов (Савельева А.Е., 2004; Важенин А.В, Панова И.Е., 2006; Тапладзе О. и др., 2008; Kaur S. et al., 2003), криогенное лечение при раке кожи эффективно только на начальных стадиях.

Химиотерапия при раке кожи в основном используется при местно-распространенных формах. Однако только химиотерапевтического лечения при запущенных формах рака кожи недостаточно, требуется дополнительное комплексное или комбинированное лечение (лучевое, криогенное, операция) (Зикирходжаев Д.З., Сангинов Д.Р., 2001; Мустафаев Т.К., 2006; Подвязникова С. и др., 2002; Prager R., Khachemoune A., 2006).

В последние годы при запущенных формах злокачественных опухолей кожи применяется комбинированное лечение (химиотерапия + операция + лучевая терапия; лучевая терапия + операция + криотерапия + иммунотерапия). Комплексное лечение не только улучшает общее состояние больных, но и повышает показатели 5-летней выживаемости с 15 до 30% (Кудряцова Г.Т., Рожкова Е.А., 2000; Хлебникова А.Н., 2007; Lebwohe M. et al., 2007; Rinzić A. et al., 2008).

Таким образом, многие аспекты проблемы лечения рака кожи различной локализации нуждаются в дальнейшем исследовании. Не до конца изучены прогностические факторы в зависимости от локализации опухоли и метода лечения.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Работа выполнена в соответствии с научно-исследовательским планом Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Цель исследования: провести комплексную оценку результатов различных методов лечения и определить факторы прогноза с целью разработки адекватных подходов к лечению рака кожи различных локализаций.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность отечественного препарата дэкоцин у экспериментальных животных на штаммах меланомы В-16, АКАТОЛ и АКАТОН.
2. Определить цитогенетические особенности и выявить предрасположенность к развитию рака кожи.
3. Изучить иммуногенетические особенности рака кожи в узбекской популяции и определить их прогностическое значение.

4. Оценить эффективность отечественных препаратов дэоцин и Лакто-ФЛОР в комбинированном лечении больных раком кожи.

5. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных раком кожи в зависимости от метода лечения.

6. Оценить результаты лечения больных раком кожи при различных локализациях и клинических формах опухоли.

7. Провести анализ факторов прогноза рака кожи и определить корреляционные связи признаков при раке кожи.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования явились 1127 больных раком кожи с распространенностью опухолевого процесса T1-T4, находившихся в клинике РОНЦ МЗ РУз, а также в Кашкадарьинском областном и Ташкентском областном и городском онкологических диспансерах с 1992 по 2009 гг. с диагнозом рак кожи.

Методы исследований: клинико-биохимические, рентгенологический, морфологический, цитологический, ультразвуковой, иммуногенетический, цитогенетический, при необходимости компьютерная томография, математический, статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Отечественный препарат дэоцин является высокоэффективным алкилирующим цитостатиком в лечении рака кожи. Эффективность препарата доказана экспериментальными и клиническими исследованиями.

2. Выявлена цитогенетическая особенность рака кожи, которая характеризовалась увеличением в 5 раз абберантных метафаз и аббераций, наличием двойных малых хромосом и гиперплоидией. Эти изменения являются специфическими особенностями кариотипа лимфоцитов больных, что позволяет говорить о развитии и прогрессировании опухолевого процесса.

3. Анализ результатов иммуногенетического исследования показал, что у больных раком кожи узбекской популяции имеются свои особенности, которые выражались низкой экспрессией антигенов Cw локусов в серологическом типировании, а также зависели от возраста. Выявлено, что совместное участие антигенов двух локусов (A и B) определяет предрасположенность к развитию рака кожи, которая подтверждается определенными изменениями в локусах HLA-антигена.

4. Показана эффективность отечественного препарата дэоцин и иммуномодулирующего препарата Лакто-ФЛОР в лечении рака кожи различной локализации. Интратуморальное введение цитостатика метотрексата и Лакто-ФЛОР позволило получить хороший результат и в большинстве случаев ограничиться проведением только консервативного лечения.

5. Эффективность лечения при раке кожи во многом зависела от локализации, клинической формы, гистологической структуры опухоли,

возраста больного, первичной множественности опухоли, характера поражения и стадии опухоли.

6. Основными факторами, влияющими на прогноз заболевания при раке кожи, являются степень распространенности опухоли, гистологическая форма и наличие метастазов, появление рецидива опухоли, прорастание опухоли в окружающие ткани. В работе выявлена корреляционная связь между прогностическими факторами.

Научная новизна. На штаммах меланомы В-16, АКАТОЛ и АКАТОН изучена и доказана эффективность отечественного противоопухолевого препарата дэкоцин при различных режимах введения.

В узбекской популяции впервые изучены иммуногенетические особенности при раке кожи и определено их прогностическое значение.

Изучены цитогенетические особенности опухоли и доказана диагностическая ценность метода при раке кожи. В клинической практике при лечении рака кожи различной гистологической структуры впервые использован отечественный противоопухолевый препарат дэкоцин.

В комбинированном лечении рака кожи впервые использован иммуномодулирующий препарат Лакто-ФЛОР.

Изучены факторы прогноза при раке кожи в зависимости метода лечения и выявлены факторы, влияющие на рецидив, метастазирование и исход заболевания.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Рекомендованы адекватные методы лечения рака кожи различных локализаций и стадий. Показана эффективность комбинированного и комплексного лечения при местно-распространенной форме опухоли. Показана эффективность отечественных препаратов Лакто-ФЛОР и дэкоцин в комбинированном лечении рака кожи различных локализаций и гистологической структуры опухоли.

Разработаны критерии для выбора комбинированного и комплексного лечения с учетом прогностических факторов.

Реализация результатов. Методы противоопухолевой терапии с применением новых отечественных противоопухолевых препаратов Лакто-ФЛОР и дэкоцин внедрены в клиническую практику отделений общей онкологии, онкоофтальмологии и опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра, Кашкадарьинского областного онкологического диспансера.

Принципиально новый подход к лечению больных раком кожи внедрен в систему управления здравоохранения Республики Узбекистан.

Полученные в ходе исследования результаты используются в учебном процессе на кафедре онкологии и лучевой диагностики ТМА и кафедры онкологии с курсом ультразвуковой диагностики ТашИУВ.

Апробация работы. Результаты исследования доложены и обсуждены на 1-м конгрессе онкологов и радиологов Республики Узбекистан (Ташкент,

2005), на научно-практической конференции дерматологов (Карши, 2005), Республиканской научно-практической конференции онкологов и радиологов Узбекистана (Фергана, 2006), на 5-м съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Ташкент, 2008), Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига келажаги, Ўзбекистон миллий университети тиббий бирикмалар кафедрасининг 60-йиллигига бағишланган илмий конференциясида (Тошкент, 2007), на научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2007), 7th International Symposium on the chemistry of natural compounds abstracts (Tashkent, 2007), Республиканской научно-практической конференции онкологов и радиологов Узбекистана (Самарканд, 2008).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры онкологии с курсом ультразвуковой диагностики ТашИУВ (13 февраля 2011 г.), обсуждена на кафедре онкологии ТМА с участием клинических подразделений Республиканского онкологического научного центра (17 марта 2011 г.).

Обсуждение диссертационной работы проведено 18 апреля 2011 года в Республиканском онкологическом научном центре МЗ РУз на научном семинаре специализированного совета с участием хирургических отделений торакальной, абдоминальной онкологии, общей онкологии, онкопроктологии, маммологии, детской онкологии, онкогинекологии, онкоурологии, онкоофтальмологии, отделений опухолей головы и шеи, лабораторий патоморфологии, противоопухолевых препаратов, ультразвуковой диагностики, радиологии, детской онкологии, а также кафедры онкологии ТМА.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 62 работ, из них 23 журнальных статьи, в том числе 5 в зарубежных журналах, и 39 тезиса докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа, изложенная на 247 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, семи глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 351 источник, из них 157 авторов дальнего зарубежья. Работа иллюстрирована 51 рисунками, 54 таблицами и приложение 20.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. Для решения поставленных задач нами проведено ретроспективное и проспективное исследование, охватывающее временной период с 1992 по 2009 гг. Исследование проводилось в Республиканском онкологическом научном центре и в Институте иммунологии АН РУз, а также в Кашкадарьинском областном и Ташкентских областном и городском онкологическом диспансерах.

На обследовании и лечении находились 1127 больным с диагнозом рак кожи различной локализации, из них 631 (56,0%) мужчина и 496 (44%)

женщин, в возрасте от 7 до 102 лет (средний возраст $61,03 \pm 0,47$ года) (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение больных раком кожи в зависимости от пола и возраста

Пол	Возраст, лет							Число больных
	до 20	21-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и старше	
Мужчины	9	13	31	74	123	181	200	631
Женщины	11	19	31	65	75	130	165	496
Всего	20	32	62	139	198	311	365	1127

Наиболее часто опухоль локализовалась на коже головы и шеи – у 918 (81,5%), реже на верхних – у 56 (5%) и нижних конечностях – у 111 (9,8%) и туловище – у 43 (3,8%). У 98 (8,7%) больных выявлена поверхностная, у 214 (18,9%) – экзофитная, у 593 (52,6%) – язвенная, у 198 (17,6%) – язвенно-инфильтративная форма опухоли. У 24 (2,1%) пациентов, поступивших с рецидивом опухоли, ее форму установить не удалось. При поражении кожи в области головы и шеи у 202 (17,9%) пациентов отмечалось опухолевое поражение орбитальной зоны, у 148 (13,1%) – носа, у 100 (8,9%) – височной области, у 94 (8,3%) – теменной, у 49 (4,4%) – лобной, у 34 (3,0%) – затылочной, у 29 (2,6%) – шейной области, у 16 (1,4%) – губы, у 24 (2,1%) – околоушной области, у 41 (3,64%) – ушной раковины, у 9 (0,8%) – заушной области, у 11 (1,0%) – подчелюстной области, у 4 (0,4%) – области щеки. На верхних конечностях опухоль локализовалась у 56 (5,0%), на нижних конечностях – у 111 (10,0%), на туловище – у 43 (3,8%).

У 1075 (95,4%) из 1127 больных имелось солитарное поражение, у 52 (4,6%) – множественные очаги поражения кожи. У 7 (0,6%) больных размеры опухоли были до 0,5 см в диаметре, у 99 (8,8%) – до 1 см, у 253 (22,4%) – до 2 см, у 571 (50,6%) – до 5 см, у 197 (17,5%) – 5 см и более. Распространенность опухолевого процесса оценивали согласно Международной классификации опухолей по системе TNM (2002). У 190 (16,9%) больных степень распространения опухоли соответствовала T1N0M0, у 572 (50,8%) – T2N0M0, у 293 (26%) – T3N0-1M0, у 48 (4,3%) – T4N0-1M0. 24 (2,1%) больных в клинику поступили с рецидивом опухоли (табл.2).

Гистологически у 244 (21,7%) пациентов установлен базальноклеточный рак, у 792 (70,3%) – плоскоклеточный рак кожи, у 607 (53,9%) – плоскоклеточный неороговевающий рак, у 185 (16,4%) – плоскоклеточный ороговевающий рак. Излюбленной локализацией плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи являлись область головы и шеи, а также нижние конечности. У 91 (8,1%) пациента гистологическую принадлежность опухоли установить не удалось. Метод лечения зависел от степени распространенности опухоли, гистологической структуры ее, локализации и

общего состояния больного (табл. 2). Хирургический метод применялся у 559 (49,6%) больных.

Таблица 2.

Методы лечения рака кожи у пациентов с различными стадиями заболевания

Метод лечения	Стадия заболевания по TNM										Всего больных	
	T1N0M0		T2N0M0		T3N0-1M0-1		T4N0-1M0-1		рецидив			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургический	111	9,9	326	28,9	92	8,2	16	1,4	14	1,2	559	49,6
Лучевой	2	0,2	27	2,4	25	2,2	1	0,1	2	0,2	57	5,1
Химиотерапия	22	2,0	12	0,7	4	0,4	3	0,3	3	0,3	44	3,9
Криохирургия	45	4,0	135	12,0	54	4,8	3	0,3	4	0,4	241	21,4
Комбинированное лечение	10	0,9	62	5,5	103	9,1	19	1,7	-	-	194	17,2
Комплексное лечение	-	-	10	0,9	15	1,3	6	0,5	1	0,1	32	2,8
Всего	190	16,9	572	50,8	293	26,0	48	4,3	24	2,1	1127	100,0

Криохирургический метод лечения использован у 241 (21,4%) пациента. Лучевой метод лечения применен у 57 (5,1%) больных. На различных этапах лечения рака кожи химиотерапия проводилась у 44 (3,9%) больных. Комбинированному методу лечения были подвергнуты 194 (17,2%) больных. Комплексное лечение проводилось у 32 (2,8%) пациентов. У 24 (2,1%) больных с рецидивом опухоли применялись различные виды лечения: хирургическое лечение – у 14 (58,3%), лучевая терапия – у 2 (8,3%), химиотерапия – у 3 (12,5%), криохирургия – у 4 (16,7%), комплексное лечение – у 1 (4,2%).

В лаборатории по разработке противоопухолевых препаратов РОНЦ МЗ РУз осуществлен синтез и изучены биологические свойства противоопухолевого препарата дэкоцин, полученного на основе трополоновых алкалоидов колхицина и колхамина, выделенных из местных растений.

Изучение противоопухолевой активности дэкоцина начато по стандартным методикам в опытах на мышах с перевитыми штаммами АКАТОН, АКАТОЛ и меланома В-16 через двое суток после инокуляции опухолей. Препарат вводился в максимально переносимой дозе

десятикратно, ежедневно. Забой животных осуществлялся не ранее, чем через 7 дней после последнего введения препарата.

Значительная активность (55,9% подавления роста опухоли) получена при 4-кратном введении уменьшенной дозы дэкоцина (12 мг/кг) на штамме меланомы В-16, в то время как при введении дозы 18 мг/кг десятикратно ранее получен эффект в 42,3%.

Кроме того, нами изучен иммунный статус животных, которых подвергали воздействию дэкоцина и облучения. Выявлено, что дэкоцин в дозе 9 мг/кг массы подавлял рост опухоли на 25%, облучение без применения препарата задерживало рост опухоли на 11,25%, тогда как совместно с дэкоцином – на 75%. При совместном действии с облучением, проявляя более выраженную противоопухолевую активность, дэкоцин оказывает защитное влияние на показатели Т-клеточного иммунитета и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Препарат колхицинового ряда дэкоцин, в отличие от лучевой терапии, вызывая торможение роста опухоли, способствовал менее выраженному снижению активности Т-клеточного иммунитета и сохранению активности клеток иммунной системы. Это проявляется в реакциях как с митогеном Кона, так и с АГМ. При этом наблюдается менее выраженный дисбаланс спонтанных цитокинов сыворотки.

Кроме того, нами была изучена противоопухолевая активность препарата дэкоцин у 39 больных раком кожи, из них 21 (54%) мужчина и 18 (46%) женщин, в возрасте 40 до 84 лет (средний возраст 66,4 года). У 18 (46,1%) больных опухоль локализовалась в околоорбитальной области, у 3 (7,7%) – в области ушной раковины, у 2 (5,1%) – в лобной области, у 3 (7,7%) – на лице, у 8 (20,5%) – в области носа, у 3 (7,7%) – в области волосистой части головы, у 1 (2,6%) – на нижней губе и у 1 (2,6%) – на нижней конечности. У 19 (48,7%) пациентов гистологически верифицирован плоскоклеточный рак различной дифференцировки (неороговевающий и ороговевающий), у 20 (51,3%) – базальноклеточный рак. У 14 больных (35,9%) выявлена стадия T1N0M0, у 17 (43,6%) – T2N0M0, у 7 (17,9%) – T3N0M0, у 1 (2,6%) – T4N0M0. Дэкоцин применялся в виде 3-4% мази (3% для базальноклеточного, 4% – для плоскоклеточного рака). При базальноклеточном раке кожу смазывали 3% мазью 8-10 раз. Лечение базальноклеточного рака больших размеров требовало соответственно большого количества мази и более длительного ее применения. Плоскоклеточный рак лучше поддавался лечению более концентрированной мазью (4%). В комбинированном лечении рака кожи, кроме дэкоцина, использовали лучевую терапию. Через неделю место дефекта опухоли заполняется здоровой грануляционной тканью, а через 3-4 недели на месте дефекта появляется белесоватый рубец (как нормальная кожа).

Таким образом, препарат дэкоцин на начальных стадиях (T1-2) базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи можно использовать в

качестве самостоятельного метода. Полученные данные свидетельствуют о высокой чувствительности рака кожи при локализации опухоли в периорбитальной области к 3-4% мази дэкоцина. При этом его действие на опухоль не сопровождается побочным влиянием на орган зрения. Кроме того, препарат не вызывает лейкопении и депрессии иммунной системы.

Важное значение при злокачественных опухолях имеет проведение цитогенетических исследований и выявление нарушений структуры хромосомы.

Нами в РОНЦ МЗ РУз и в Кашкадарьинском областном онкологическом диспансере цитогенетическое исследование проведено у 51 больного со злокачественными опухолями кожи. Среди пациентов было 25 мужчин и 26 женщин с опухолевым процессом, соответствующим стадиям T2N0M0 и T3N0M0.

Проведенный цитогенетический анализ показал, что у больных раком кожи количество абберантных метафаз и аббераций в лимфоцитах, стимулированных ФГА, превышает этот показатель у здоровых людей более чем в 5 раз. Частота структурных изменений не зависела от пола пациентов: у мужчин и женщин абберации хромосом выявлялись с одинаковой частотой (у 9,4% мужчин и у 9,3% женщин). Наличие аббераций хромосом в одной клетке у женщин было несколько больше. Как у больных раком кожи, так и у здоровых людей чаще встречались делеции хромосом.

Хромосомные поломки и перестройки, митотическая патология, анеуплоидия и другие изменения кариотипа лежат в основе иницирующей стадии канцерогенеза. Поэтому многие авторы считают, что хромосомные изменения являются индивидуальными сигнальными генетическими проявлениями изменчивости клеток, а их частота в опухоли отражает биологическую особенность опухолевого процесса.

Проведенные нами исследования выявили наличие у больных раком кожи (5,7%) двойных малых хромосом и их отсутствие у здоровых людей. Таким образом, проведенный цитогенетический анализ позволил установить, что у больных раком кожи в лимфоцитах периферической крови наблюдается увеличение частоты аббераций хромосом, а гиперплоидия и двойные малые хромосомы являются специфическими особенностями кариотипа лимфоцитов больных.

Кроме того, нами изучены показатели системы HLA при раке кожи у 50 лиц узбекской национальности, не состоящих в кровном родстве, страдающих раком кожи различной локализации, обратившихся в Республиканский онкологический научный центр, где и была проведена верификация диагноза. Национальная принадлежность больных устанавливалась анамнестически (узбеки в трех поколениях) и на основании представленных официальных документов. Женщин было 17, мужчин – 33. Возраст женщин колебался от 40 до 85 лет (средний возраст – 57 лет), мужчин от 19 до 95 лет (средний возраст – 61,8 года).

У больных экспрессировались 38 HLA-антигенов А, В и Сw локусов. По локусу А выявлено 14 антигенов: А1, А2, А3, А9, А10, А11, А19, А23, А24, А25, А28, А29, А30. По локусу В выявлено 19 специфичностей: В5, В7, В8, В12, В13, В14, В15, В16, В17, В18, В21, В22, В27, В35, В40, В41, В44, В51, В55. По локусу Сw обнаружено 5 антигенов: Сw2, Сw3, Сw4, Сw5, Сw6. В исследованной группе отмечалась низкая экспрессия антигенов С локуса – у 11 человек, из них у 6 больных антигены этого локуса экспрессировались в гомозиготном состоянии. Низкая экспрессия, возможно, связана с тяжестью патологии и низкой чувствительностью рецепторов для антигенов Сw-локуса в серологическом типировании, а также с возрастом больных (средний возраст старше 50 лет). Помимо изучения распределения отдельных HLA-антигенов, рассмотрено совместное участие антигенов двух локусов (А и В) в предрасположенности к развитию рака кожи, т.е. проанализированы гаплотипические ассоциации. Всего в нашем исследовании встретилось 117 сочетаний антигенов двух локусов 1 класса.

В сравнении с контролем видно, что наиболее часто встречались гаплотипы А1/В13 (4,3%, RR = 6,6), А3/В18 (2,6%, RR = 19,15), А10/В27 (1,7%, RR = 12,5), А19/В5 (4,3%, RR = 4,1), А19/В15 (1,7%, RR = 12,5), А24/В17 (2,6%, RR = 19,2), А28/В13 (1,7%, RR = 12,5), А28/В15 (1,7%, RR = 12,5), А28/В16 (2,6%, RR = 19,2). Анализ наблюдаемой и ожидаемой частоты для этих гаплотипов выявил превышение наблюдаемой частоты над ожидаемой для всех значимых гаплотипов. При анализе гаплотипических ассоциаций внутри группы обнаружены следующие значимые сочетания: А1/В13 (RR = 10,0), А3/В18 (RR = 43,0), А3/В40 (RR = 21,5), А3/В41 (RR = 13,7), А10/В27 (RR = 10,0), А11/В44 (RR = 11,7), А23/В55 (RR = 48,0), А24/В17 (RR = 32,3), А28/В40 (RR = 9,8), т.е. гаплотипы А1/В13 и А3/В18 оказались значимыми как внутри исследуемой группы, так и в сравнении с контролем. Полученные результаты указывают на большое значение в предрасположенности к раку кожи при совместном присутствии обоих ассоциативных генов HLA, т.е. их коэкспрессии. Подводя итог изучению распределения HLA-антигенов при раке кожи, мы обнаружили достоверное превышение частоты встречаемости антигенов HLA-A25, HLA-A28 и HLA-A19. Истинность связи установлена для антигенов HLA-A25, HLA-A28, а присутствие антигена HLA-A19 в фенотипе индивидуумов вносит аддитивный вклад в риск развития заболевания. Эти изменения при плоскоклеточном раке (75%) встречаются чаще, чем базальноклеточном. Поэтому это необходимо учитывать при проведении иммуногенетического исследования.

Проведенные исследования показывают, что больные раком кожи имеют определенную предрасположенность к развитию заболевания, которая подтверждается изменениями в локусах HLA-антигена.

Под нашим наблюдением находились 90 больных с первично-множественным раком кожи в возрасте от 7 до 85 лет, из них 63 (70%) лиц

мужского и 27 (30%) женского пола. У 14 (15,6%) обследованных опухоль локализовалась в области лба, у 41 (45,6%) – на лице, у 26 (28,8%) – на волосистой части головы, у 2 (2,2%) – на туловище, у 7 (7,8%) – на нижних конечностях. Излюбленной локализацией первично-множественных опухолей были кожные покровы области головы и шеи. У 54 (60%) пациентов обнаружено синхронное возникновение опухолей, у 36 (40%) – метасинхронное.

Степень распространения опухоли у 28 (31,2%) больных оценена как T1N0M0; у 27 (30%) – как T2N0M0; у 22 (24,4%) – как T3N0-1M0, у 13 (14,4%) – как T4N0-1M0. У 59 (65,2%) пациентов имелось 2 очага поражения кожи, у 24 (26,7%) – 3, у 7 (7,8%) – более 3.

Гистологически у 39 (43,3%) больных выявлен плоскоклеточный ороговевающий рак, у 29 (32,3%) – плоскоклеточный неороговевающий и у 22 (24,4%) – базальноклеточный рак. У 76 (84,4%) пациентов выполнено радикальное оперативное вмешательство, у 14 (15,6%) – паллиативное. Из-за наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах 9 (10%) больным произведена операция Дюкена, 2 (2,2%) – подмышечная лимфаденэктомия и фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки. 3-летняя выживаемость больных с первично-множественным поражением при раке кожи составляет 79,9%, 5-летняя – 58,3%.

Таким образом, основным методом лечения больных с первично-множественным раком кожи, особенно на начальных стадиях, является хирургический. Одномоментное иссечение опухоли с лимфодиссекцией регионарных лимфатических узлов показано при наличии метастазов в лимфоузлах и при множественном поражении. Частота рецидивов составила 22,2%, метастазов 11,2%. Отдаленные результаты опухоли лечения первично-множественного рака кожи в основном зависели от гистологической структуры опухоли.

Постановления Президента Республики Узбекистан от 13 апреля 2009 года ПП-1096 «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребёнка, формирование здорового поколения» и от 1 июля 2009 года ПП-1144 «О программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка, формированию физически и духовного развитию поколения в период 2009-2013 гг.» направлены на охрану здоровья населения.

В последние годы наблюдается заметное увеличение заболеваемости раком кожи, особенно среди молодых людей, в том числе и женщин фертильного возраста. Из общего числа больных раком кожи (1127) женщин фертильного возраста было 77 (6,8%), из них в возрасте 20-29 лет – 16 (20,8%), 30-39 лет – 18 (23,4%), 40-49 лет – 43 (55,9%). Опухолевый процесс, соответствующий T1N0M0, диагностирован у 14 (18,2%) больных, T2N0M0 – у 39 (50,7%), T3N0-1M0 – у 22 (28,6%), T4N0-1M0 – у 2 (2,6%).

Оперативное вмешательство выполнено у 43 (55,8%) женщин, лучевое лечение – у 5 (6,5%), криохирургическое – у 18 (23,4%), комбинированное – у 8 (10,4%), комплексное – у 3 (3,9%). У 24 (31,2%) больных хирургическое лечение заключалось в местном иссечении опухоли, у 18 (23,4%) – в широком иссечении опухоли. Из них у 8 (10,4%) опухоль локализовалась в области головы и шеи, у 6 (7,8%) – на нижних и у 4 (5,2%) – на верхних конечностях. У 1 (1,3%) больной при метастатическом поражении лимфоузлов паховой области выполнена операция Дюкена.

Нами изучена частота рецидива опухоли после лечения больных раком кожи. После хирургического лечения рецидив опухоли возник у 5 (6,5%) больных. Лучевая терапия проводилась у 5 (6,5%) из 77 пациенток. Криогенный метод лечения применяли у 18 (23,4%) больных, у 8 (10,4%) пациенток проведено комбинированное и у 3 (3,9%) комплексное лечение. Отдаленные результаты в зависимости от степени распространения опухоли показали, что 3- и 5-летняя выживаемость при T1N0M0 составила соответственно 100 и 96,5%, при T2N0M0 – 100 и 94,1%, при T3N0-1M0 – 80,3 и 73,2%, T4N0-1M0 – 52 и 17%. Общая 3-летняя выживаемость женщин фертильного возраста составила 77%, 5-летняя – 54,6%.

Под нашим наблюдением в период с 1992 по 2009 гг. находились 18 больных раком кожи в возрасте от 7 до 19 лет. У 12 (62,5%) больных рак кожи локализовалась в области головы и шеи, у 3 (18,7%) – на нижних конечностях, у 1 (6,3%) – на верхней конечности, у 2 (12,5%) – на туловище. В большинстве случаев рак кожи у детей и подростков развивался из пигментной ксеродермы. Гистологически у 13 (72,2%) больных диагностирован плоскоклеточный неороговевающий рак, у 4 (22,2%) – плоскоклеточный ороговевающий и у 1 (5,6%) – злокачественная опухоль без определенного гистогенеза. Рецидив опухоли наблюдался у 3 (18,7%) больных. 3- и 5-летняя выживаемость у больных этой группы составила соответственно 79,9 и 58,3%. 5-летняя выживаемость при T1N0M0 и T2N0M0 составила 96 и 90%, при T3N0-1M0 – 66%, при T4N0-1M0 – 50%.

У 155 (13,8%) рак кожи локализовался в околоорбитальной области. Из них мужчин было 80 (51,6%), женщин – 75 (48,4%). У 75 (48,4%) опухоль локализовалась в области левой, у 80 (51,6%) – правой глазной орбиты, у 14 (9,0%) – в области левого века внутреннего угла глаза, у 9 (5,8%) – нижнего века внутреннего угла глаза, у 8 (5,2%) – нижнего века наружного угла глаза, у 36 (23,2%) – в области нижнего века, у 2 (1,3%) в области обоих век наружного угла глаза, у 6 (3,9%) – в подглазничной области. У 3 (1,9%) больных степень распространения опухоли расценена как T1NM, у 96 (61,9%) – как T2N0M0, у 54 (34,9%) – как T3N0M0, у 2 (1,3%) – как T4N0M0. Хирургическое лечение в различном объеме проведено у 69 (44,5%) больных: у 65 (41,9%) – местное иссечение опухоли, у 4 (2,6%) – широкое иссечение опухоли, у 37 (23,9%) – криохирургическое лечение.

Комбинированное лечение применялось у 24 (15,5%) больных и включало комплексное лечение с применением лучевой терапии, криодеструкции с последующим оперативным вмешательством. 3-летняя выживаемость больных раком кожи околоорбитальной области составила 98%, 5-летняя – 79%. Показатели 3- и 5-летней выживаемости при T1N0M0 и T2N0M0 составляли 98 и 94%, T3N0M0 – 82%, T4N0M0 – 51%.

Рак кожи локализовался в области головы и шеи у 538 (47,8%), из них лиц мужского пола было 333 (61,9%), женского – 205 (38,1%). Чаще всего отмечалось поражение кожи лица (20,8%), носа (21,4%), височной области (15,0%), теменной области (11,7%), реже – кожи шеечной области (1,1%), губы (1,9%) и подчелюстной области (2,2%). Гистологически у 313 (58,2%) больных выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, у 78 (14,5%) плоскоклеточный ороговевающий рак, у 87 (16,2%) – базальноклеточный рак кожи, гистогенез не установлен у 60 (11,2%) больных.

У 126 (23,4%) больных выявлена T1N0M0, у 286 (53,2%) – T2N0M0, у 105 (19,5%) – T3N0-1M0, у 21 (3,9%) – T4N0-1M0. В группе больных, страдающих раком кожи в области головы и шеи, оперативное лечение проводилось 297 (55,2%), криодеструкция – 155 (28,8%), лучевое лечение – 18 (3,3%), химиотерапевтическое лечение – 3 (0,6%). Особого внимания заслуживают результаты комбинированного лечения у 48 (8,9%) пациентов с T2-3N0-1M0 и T4N0-1M0 стадиями заболевания. Рецидив опухоли выявлен у 91 (16,9%) больной этой группы, в основном с T3 и T4 стадиями заболевания.

Анализ выживаемости больных раком кожи в области головы и шеи показал, что 3-летняя выживаемость составила 79,9%, 5-летняя – 58,3%. После хирургического лечения 3-летняя выживаемость была равна 89,6%, 5-летняя – 67,8%, после лучевого лечения – соответственно 52,8 и 20,8%, после химиотерапевтического – 14,6 и 12,2%, после комбинированного и комплексного – 58,4 и 31,4%. У 75 (6,7%) пациентов опухоль локализовалась на конечностях, у 37 (49,3%) из них на верхних, у 38 (50,7%) – на нижних. У 48 (64,0%) больных проведено хирургическое лечение: местное иссечение опухоли выполнено у 7 (9,3%), широкое иссечение опухоли – у 35 (46,7%), к калечащим операциям пришлось прибегнуть у 8 (8%). Лучевая терапия опухоли проведена только 1 (1,3%) пациенту. Криохирургическое лечение получили 6 (8%) больных. Комбинированное лечение проведено 19 (25,3%) больным, комплексное лечение – 1 (1,3%). 3- и 5-летняя выживаемость больных раком кожи верхних конечностей составила соответственно 79,9 и 58,3%: после хирургического лечения – 89,2 и 75,7%, лучевого – 100 и 100%, комбинированного и комплексного – 63,6 и 36,4%, криохирургического – 100 и 75%.

У больных раком кожи с локализацией опухоли на нижних конечностях 3- и 5-летняя выживаемость составляет 79,9 и 58,3%, после хирургического – 87,0 и 64,8%, после лучевого – 100 и 50%, комбинированного – 73,1 и 48,1%, криохирургического – 100%.

Под нашим наблюдением находились 25 (2,2%) больных с поражением кожи туловища, из них мужчин было 17 (22,7%), женщин 8 (10,7%). Стадия T1N0M0 диагностирована у 2 (8%), T2N0M0 – у 8 (32,0%), T3N0-1M0 – у 13(52%), T4N0-1M0 – у 2 (8%). Отдаленные результаты лечения рака кожи туловища показали, что 3-летняя выживаемость составляет 79,9%, 5-летняя – 58,3%. После хирургического лечения 3- и 5-летняя выживаемость составила 95 и 55%, после комбинированного лечения – 70 и 40%.

Из 1127 больных, находившихся на обследовании и лечении, у 65 (5,7%) диагностирован рак кожи из рубцов, из них 41 (63,1%) мужчина и 24 (39,9%) женщины. У 51 (78,5%) больного рак кожи локализовался в области нижних конечностей, реже – у 3 (4,6%) – в области головы и шеи, у 4 (6,1%) – на верхних конечностях, у 7 (10,8%) – на туловище. Значительно реже рак кожи из рубцов был представлен базальноклеточным вариантом – у 6 (9,2%) пациентов, в большинстве случаев 59 (90,8%) гистологически выявлялся плоскоклеточный рак кожи.

Следует отметить преимущественное поражение кожи нижних конечностей: T2N0M0 – у 12 (18,3%) пациентов, T3N0-1M0 – у 32 (49,2%), T4N0-1M0 – у 1 (1,5%). 70,8% больных этой группы поступили в клинику в T3N0-1M0 стадии заболевания. У 43 больных рак кожи развивался на фоне послеожогового рубца, в том числе у 27 (41,5%) – после сандаловых ожогов, у 12 (18,5%) – после ожогов кипятком. На втором месте находится рак кожи после механической травмы – 10 (15,4%) пациентов.

Таким образом, рак кожи из рубцов может развиваться в любой период жизни пациентов с рубцовыми изменениями кожи.

Оперативное лечение проводилось у 24 (36,9%) больных этой группы, лучевое – у 3 (4,6%), комбинированное – у 37 (56,9%) пациентов с T2-3N0-1M0 и T4N0-1M0 стадиями заболевания. Одному больному с T4N0M0 проведено комплексное лечение.

3- и 5-летняя выживаемость у больных раком кожи на фоне послеожогового рубца составила соответственно 80 и 40%. При T1N0M0 3- и 5 летняя выживаемость составила 100 и 56%, при T2N0M0 – 88,2 и 43,0%, при T3N0M0 – 44 и 10%.

Нами проведен статистический анализ с изучением частоты рецидива и метастазов опухоли, а также выживаемости после различных методов лечения. Хирургическое лечение проведено у 559 (49,6%) из 1127 пациентов, всего выполнено 646 операций. Хирургическое лечение при плоскоклеточном раке кожи проводилось у 76,9% больных, базальноклеточном раке кожи – у 15,8%, без определенного гистогенеза – у 7,3% больных. После хирургического вмешательства рецидив опухоли отмечался у 78 (13,9%). 3-летняя выживаемость в этой группе составила 89,5%, безрецидивная – 88,4%, 5-летняя выживаемость – 75,8%, безрецидивная – 67,4%.

Криогенное лечение проведено 241 больному раком кожи различной локализации, из них у 82 (34,0%) отмечался рецидив опухоли. В группе больных после криогенного лечения 3-летняя выживаемость составила 90,5%, 5-летняя – 80%.

Таким образом, при раке кожи T1-T2 стадии, ограниченных рецидивах и множественных новообразованиях кожи криогенное лечение может быть рекомендовано как самостоятельный метод, так и в комбинации с другими методами (лучевое лечение).

Лучевое лечение получили 57 (5,1%) пациентов, страдающих раком кожи. Отдаленные результаты после лучевой терапии прослежены нами у 55 (96,5%) больных: 3-летняя выживаемость составила 58,3%, 5-летняя – 25,5%.

Химиотерапия в самостоятельном виде проведена у 44 (3,9%) больного раком кожи: 3-летняя выживаемость составила 15,9%, 5-летняя – 13,6%.

Из 1127 больных раком кожи химиотерапия до или после операции проведена у 208 (18,5%) больных. В предоперационном периоде химиотерапию получали 67 больных, из них 35 по схеме цисплатин + метотрексат внутривенно, 12 (17,9%) – метотрексат, 20 (29,9%) цисплатин + метотрексат внутриартериально. У 69 (33,2%) пациентов полихимиотерапия проводилась в послеоперационном периоде: у 43 цисплатин (100 мг/м², в/в в 1-, 2-, 3-й дни) + метотрексат (50 мг/м², в/в в 4-, 5-й дни), у 9 – винкристин (2 мг/м², в/в во 2, 4-й дни) + адриамицин (50 мг/м², в/в в 1-, 3-, 5-й дни) + циклофосфан (400 мг/м², в/в в 1-, 3-, 5-, 7-й дни), у 14 (7,6%) цисплатин (100 мг/м², в/в в 1-, 8-й дни) + блеомицин (10 мг/м², в/в в 1-, 8-й дни), 3 (1,6%) винбластин (10 мг/м², в/в во 2-, 5-й дни).

Из общего числа больных раком кожи 194 (17,2 %) получали различные варианты комбинированного лечения. Комплексное лечение проведено у 32 больных, из них у 13 (5,7%) операция + химиотерапия + лучевая терапия, у 9 (4,0%) – химиотерапия + лучевая терапия + операция, у 7 (3,1%) криодеструкция + лучевая терапия + операция, у 3 (1,3%) криодеструкция + операция + химиотерапия и/или лучевая терапия. Общая 3-летняя выживаемость после комбинированного лечения составила 63,2%, 5-летняя – 36,5%, после комплексного лечения – соответственно 67,5 и 43, 5%.

Для проведения иммунотерапии у 67 больных использован препарат Лакто-ФЛОР, разработанный в Республиканском онкологическом научном центре МЗ РУз. Лакто-ФЛОР применяли в виде интратуморальных инъекций по 2 мл в течение 10-15 дней до 20-30 мл в зависимости от размера опухоли. Эффективность проведенной терапии оценивали через один месяц (4 нед.) после окончания лечения согласно рекомендациям ВОЗ (1998). Анализ отдаленных результатов лечения рака кожи с применением Лакто-ФЛОР показал, что 3-летняя выживаемость составила 89%, 5-летняя – 58,4%. Таким образом, включение в схему лечения рака кожи препарата Лакто-ФЛОР способствует увеличению частоты объективного ответа опухоли и уменьшению частоты рецидивов. У больных, получавших Лакто-ФЛОР,

наблюдалась меньшая выраженность лучевых повреждений, снижение токсических эффектов химиотерапии, а также более раннее заживление послеоперационной раны.

Однофакторный анализ частоты появления рецидивов, метастазов и жизни проводился у всех 1127 больных. Изучены клинико-морфологические параметры и проанализированы результаты лечения на основании заранее составленного кодификатора, который включал 93 признака и 546 градаций. На всех больных был составлен кодификатор с учётом клинических, морфологических, диагностических и терапевтических критериев, которые потом использовались для математической обработки материала. Анализ частоты рецидивов опухоли показал, что из всех 1127 больных, находившихся под наблюдением в течение 3-х лет и более, рецидив опухоли возник у 196 (17,4%), из них женщин – 76 (38,8%), мужчин – 120 (61,2%). При сравнении показателей получены статистические различия ($p < 0,05$). У 178 (90,8%) из 196 больных рецидив опухоли локализовался в области головы и шеи, у 3 (1,5%) – на верхних, у 12 (6,1%) – на нижних конечностях и у 3 (1,5%) на туловище. Из 18 детей рецидив опухоли наблюдался у 3 (16,7%). При анализе частоты рецидивов в зависимости от гистологической структурах опухоли установлено, что при базальноклеточном раке рецидив опухоли появился у 43 (17,6%) больных, при плоскоклеточном неороговевающем раке у 106 (17,5%), при плоскоклеточном ороговевающем раке у 34 (18,3%) и при неустановленном гистогенезе опухоли у 13 (14,3%). При этом статистических различий в показателях не получено ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3.

Прогностические признаки, влияющие на возникновение рецидива опухоли при раке кожи

№	Прогностические признаки и градации	Число больных	Частота рецидива, абс. (%)	p
1	Пол			>0,05
	- мужчины	631	120 (19,3)	
	- женщины	496	76 (15,3)	
2	Возраст, лет			>0,05
	- до 20	21	3 (14,2)	
	- 21-30	38	5 (13,1)	
	- 31-40	62	13 (20,9)	
	- 41-50	147	30 (20,4)	
	- старше 50	859	145 (16,9)	
3	Локализация опухоли			<0,001
	- голова и шея	917	178 (19,4)	
	- верхняя конечность	56	3 (5,3)	
	- нижняя конечность	111	12 (10,8)	

	- туловище	43	3 (7,0)	
4	Количество опухолевых узлов			<0,01
	- одиночные	1075	178 (16,6)	
	- множественные	52	18 (34,6)	
5	Клиническая форма опухоли			<0,05
	- поверхностная	98	6 (6,1)	
	- экзофитная (узловая)	214	76 (35,5)	
	- язвенная	593	79 (13,3)	
	- язвенно-инфильтративная	198	35 (17,7)	
6	Подвижность опухоли			>0,05
	- неподвижная	84	23 (27,4)	
	- малоподвижная	647	123 (19,0)	
	- подвижная	396	50 (12,6%)	
7	Границы опухоли			>0,05
	- четкие	51	5(9,8)	
	- нечеткие	1076	191 (20,9)	
8	Размер опухоли, см			>0,05
	- до 0,5	7	0	
	- до 1	99	8 (8,1)	
	- до 2	253	36 (14,2)	
	- до 5	571	115 (20,1)	
	- более 5	197	37 (18,8)	
9	T первичная опухоль			>0,05
	- 1 – T1	190	11 (5,8)	
	- 2 – T2	576	91 (15,6)	
	- 3 – T3	300	85 (28,3)	
	- 4 – T4	61	9 (15)	
10	Гистологическая структура опухоли			>0,05
	- 1 – базальноклеточный рак	244	43 (17,6)	
	- 2 – плоскоклеточный ороговевающий рак	185	34 (18,3)	
	- 3 – плоскоклеточный неороговевающий рак	607	106 (17,5)	
	- 4 – гистогенез опухоли не установлен	91	13 (14,3%)	
11	Методы лечения			<0,001
	- 1 – хирургический	559	78(13,9)	
	- 2 – лучевой	57	13(22,8)	
	- 3 – химиотерапевтический	44	2(4,5)	
	- 4 – комбинированное лечение	194	20(10,3)	
	- 5 – комплексное лечение	32	1 (3,1)	
	- 6 – криотерапия	241	82(34,9)	

При изучении частоты рецидивов установлено, что с высокой частотой они встречались у больных в возрасте 51-60 лет (23,3%), 61-70 лет (23,8%) и старше 70 лет (28,6%). Самая низкая частота рецидивов выявлена у лиц в возрасте до 20 (14,2%) и 21-30 лет (13,1%) ($p < 0,05$). Как показали результаты

анализа частоты рецидива в зависимости от локализации опухоли, в большинстве случаев он обнаруживался при локализации опухоли в области головы и шеи – у 178 (19,4%) больных, реже в других частях тела: на нижних конечностях – у 12 (10,8%), на верхних – у 3 (5,4%), на туловище – у 3 (7%) ($p < 0,05$). Такой высокий процент рецидива опухоли в области головы и шеи объясняется тем, что при этой локализации, особенно при поражении кожи носа, ушей, лица и век, возможности радикальных методов лечения ограничены.

Одним из важных аспектов лечения рака кожи является состояние и количество опухолевых очагов на коже. У 1075 (94,4%) из 1127 больных выявлены одиночные, у 52 (4,6%) множественные поражения. При анализе рецидивов высокая частота их установлена при одиночных поражениях у 16,6% пациентов этой группы, а при множественных – у 34,6%. При сравнении отдаленных показателей получены статистически достоверные результаты ($p < 0,05$). Изучение частоты рецидива опухоли в зависимости от клинических форм рака кожи показало, что наиболее высокая частота их выявляется при язвенно-инфильтративной – у 35 (17,7%) и язвенной формах – у 79 (13,3%), реже при поверхностной – у 6 (6,1%) и узловой формах – у 76 (35,5%). Но при сравнении данных статистические различия не получены ($p > 0,05$).

Результаты анализа показали, что на прогноз рецидивирования существенное влияние оказывает подвижность опухолевого процесса. Так, при неподвижных опухолях частота рецидива опухоли была значительно выше (27,4%), чем при малоподвижных (19,0%) и подвижных опухолях (12,6%) ($p < 0,05$).

Одним из важных факторов, влияющих на развитие рецидива, является граница опухоли. У 51 нашего больного границы опухоли были четкими, у 1076 нечеткими. Рецидив опухоли чаще встречался у больных с нечеткими границами – у 191 (20,9%), а с четкими границами выявлен только у 5 (9,8%) ($p < 0,05$).

Кроме того, нами проведен анализ частоты рецидива в зависимости от размеров опухоли. При опухолях до 0,5 см рецидив опухоли не обнаружен. При размере опухоли до 1 см из 99 больных рецидив опухоли выявлен у 8 (8,1%), среди 253 больных раком кожи до 2 см рецидив опухоли возник у 36 (14,2%), из 571 больного с раком кожи от 2 до 5 см у 115 (20,1%), более 5 см из 197 больных у 37 (18,8%). Достоверные различия в показателях получены при сравнении группы больных с размерами опухоли 1-2 см с опухолью до 5 см и более 5 см при наибольшем измерении ($p < 0,05$).

При анализе частоты рецидива опухоли в зависимости стадии заболевания по системе TNM установлено, что при T1N0M0 частота рецидива опухоли составила 5,8%, при T2N0M0 – 15,6%, T3N0M0 – 28,3%, T4N0M0 – 15%. Относительно низкая частота рецидива опухоли при T4N0M0 обусловлена тем, что большинство больных были подвергнуты

калечащим операциям из-за распространенности опухолевого процесса. Статистические достоверные различия получены при сравнении группы больных с T1N0M0 с другими стадиями заболевания рака кожи ($p < 0,05$).

Что касается гистологической структуры опухоли, то при базальноклеточном раке рецидив опухоли развился у 43 (17,6%) из 244 больных, при плоскоклеточном неороговевающем раке у 106 (17,5%) из 607 больных, при ороговевающем раке у 34 (18,3%) из 185 больных, а при неустановленном гистогенезе опухоли у 13 (14,3%) из 91 больного. При сравнении полученных данных статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Одним из важных факторов, влияющих на возникновение рецидива опухоли, является метод лечения. У 559 наших больных проведено чисто хирургическое лечение. Рецидив опухоли развился у 78 (13,9%) из них. При проведении криогенного лечения рецидив опухоли выявлен у 82 (34,9%) из 241 больного, после комбинированного лечения у 20 (10,3%) из 194 больных, а после комплексного у 2 (3,1%) из 32 больных. При сравнении полученных данных статистически достоверные различия обнаружены при сравнении группы больных комбинированного и комплексного лечения с хирургическим и криохирургическим ($p < 0,05$).

Проведенный анализ показал, что появление рецидива опухоли зависело от таких факторов, как пол, возраст, локализация опухоли, подвижность опухоли, форма роста опухоли, ее границы, количество опухолевых узлов размеры опухоли, стадия заболевания по системе TNM и метод лечения.

Для определения прогностических факторов, влияющих на частоту появления метастазов при раке кожи, нами рассматривались все группы признаков и их градации, отобранные для проведения однофакторного анализа частоты появления рецидивов, метастазов и выживаемости. У 1053 (93,4%) из 1127 больных метастазирования опухоли не наблюдались вовсе, у 74 (6,6%) пациентов появились отдаленные метастазы. При изучении частоты появления метастазов в зависимости от пола нами было установлено, что из 631 мужчины метастазы возникли у 41 (6,5%), а среди 496 женщин у 33 (6,7%) ($p > 0,05$). Наиболее часто метастазирование наблюдалось в возрастной группе 50 лет и старше – у 64 (7,3%) из 874 больных. Несколько реже метастазирование отмечалось в группе больных от 40 до 49 лет – у 4 (0,4%), редко в возрасте от 30 до 39 лет – у 3 (0,3%), от 20 до 29 лет – у 2 (0,2%) и до 20 лет – у 1 (0,1%). Математическая обработка материала показала, что различия влияния пола и возраста на частоту появления метастазов статистически достоверны только у лиц старше 50 лет ($p < 0,05$). При анализе метастазов при раке кожи в зависимости от количества опухолевых узлов установлено, что отдаленные метастазы в основном появлялись при плоскоклеточном раке. Наиболее часто метастазы возникали при локализации опухоли в области головы и шеи, на нижней и верхней конечностях. Отдаленные метастазы появились у 60 (5,6%) из 1075 больных

с одиночным поражением и у 14 (25,9%) с множественными поражениями ($p < 0,05$). Отдаленные метастазы в основном выявлялись в отдаленных лимфоузлах (забрюшинные, средостения), головном мозге и легких (табл. 4).

У 396 (35,1%) больных опухоль кожи было подвижная, у 647 (57,4%) малоподвижная и у 84 (7,5%) неподвижная. Отдаленные метастазы имелись у 16 (19,0%) из 84 больных с неподвижной опухолью, у 35 (5,4%) из 647 больных с малоподвижной опухолью и у 23 (5,8%) из 396 больных с подвижной опухолью. При сравнении показатели получены статистически достоверные различия между группами больных с неподвижной опухолью и группами с подвижной и малоподвижной опухолью ($p < 0,05$).

Таблица 4.

Прогностические признаки, влияющие на возникновение метастазов опухоли при раке кожи

№	Прогностические признаки и градации	Число больных	Частота рецидива абс. (%)	p
1	Пол			
	- мужчины	631	41 (6,5)	>0,05
	- женщины	496	33 (6,6)	
2	Возраст, лет			
	- до 20	21	1 (4,8)	<0,05
	- 21-30	38	2 (5,3)	
	- 31-40	62	3 (4,8)	
	- 41-50	147	4 (2,7)	
	- старше 50	859	64 (7,5)	
3	Локализация опухоли			
	- голова и шея	917	56 (6,1)	<0,001
	- верхняя конечность	56	3 (5,3)	
	- нижняя конечность	111	12 (10,8)	
	- туловище	43	3 (5,7)	
4	Количество опухолевых узлов			
	- одиночные	1075	60 (5,6)	<0,01
	- множественные	52	14 (26,9)	
5	T первичная опухоль			
	- 1 – T1	190		<0,05
	- 2 – T2	576	11 (14,9)	
	- 3 – T3	300	34 (45,9)	
	- 4 – T4	61	29 (39,2%)	>0,05
6	Подвижность опухоли			
	- неподвижная	84	16 (19,0)	<0,05
	- малоподвижная	647	35 (5,4)	
	- подвижная	396	23 (5,8)	
7	Границы опухоли			
	- четкие	51	3 (5,9)	>0,05

	- нечеткие	1076	71 (6,6)	
8	Размер опухоли, см			<0,01
	- до 0,5	7	-	
	- до 1	99	-	
	- до 2	253	12 (4,7)	
	- до 5	571	38 (6,6)	
	- более 5	197	24 (12,2)	
9	Гистологическая структура опухоли			<0,05
	- 1 – базально-клеточный рак	244		
	- 2 – плоскоклеточный ороговевающий рак	185	16 (8,6)	
	- 3 – плоскоклеточный неороговевающий рак	607	38 (6,3)	
	- 4 – гистогенез опухоли не установлен	91	20 (21,9)	
10	Методы лечения		-	<0,05
	- 1 – хирургической	559	25 (4,5)	
	- 2 – лучевой	57	12 (21)	
	- 3 – химиотерапевтический	44	16 (36,4)	
	- 4 – комбинированное лечение	194	12 (6,2)	
	- 5- комплексное лечение	32	2 (6,2)	
	- 6 – криотерапия	241	7 (2,9)	

Существенное значение в развитии метастазов имеют размеры опухоли. Так, из 99 больных с размером опухоли до 1 см размера метастазы опухоли не выявлены ни у одного. Из 253 больных с размерами опухоли 1-2 см метастазы обнаружены у 12 (4,7%), из 571 больного с размерами опухоли до 5 см у 38 (6,6%), из 197 больных с размерами опухоли более 5 см у 24 (12,2%). При сравнении групп больных получены достоверные различия ($p < 0,05$). При изучении влияния гистоструктуры опухоли на развитие метастазов установлено, что метастазы опухоли при раке кожи в основном появлялись при плоскоклеточном раке – у 38 (6,3%) из 607 больных и при плоскоклеточном ороговевающем раке кожи – у 16 (8,6%) из 185 больных, реже при раке без установленного гистогенеза опухоли – у 20 (21,9%) из 91 больного. При сравнении полученных данных достоверные различия получены между плоскоклеточным раком и раком кожи без установленного гистогенеза ($p < 0,05$). При изучении частоты метастазов в зависимости от местной распространенности опухоли на основании T символизации по системе TNM выявлено отсутствие метастазов в группе больных с распространённостью опухоли, эквивалентной T1. В группе пациентов с T2 они встречались у 11 (14,9%) из 576, а в группах больных с распространённостью опухолевого процесса, соответствующей T3 и T4, метастазы наблюдались соответственно у 45,9 (34 из 293) и 39,2% (29 из 48), причём разница в процентах между группами больных со стадиями T3 и T4, с

одной стороны, и группой больных с T2, с другой, статистически достоверна ($p < 0,05$), а между группами больных с T3 и T4 статистически недостоверна ($p > 0,05$). При анализе методов лечения установлено, что метастазы опухоли наиболее часто выявлялись в группе больных после химиотерапии – у 16 (36,4%) из 44 больных, лучевой терапии – у 12 (21%) из 57 больных, реже после криохирургического лечения – у 7 (2,9%) из 241 больного, хирургического – у 25 (4,5%) из 559 больных, после комбинированного – у 12 (6,2%) из 194 больных и после комплексного – у 2 (6,2%) из 32 больных. Статистически достоверные различия получены при сравнении результатов химиотерапии и лучевой терапии и других видов лечения ($p < 0,05$). Из вышеизложенного следует, что, как и при рецидивировании опухоли, частота метастазирования также зависит от такого признака, как местная распространённость опухолевого процесса. Частота появления метастазов в зависимости от локализации опухоли изучалась у больных 4 основных групп: 1-я – локализация опухоли на голове и шеи (917 б-х), 2-я – локализация опухоли на верхних конечностях (56 б-х), 3-я – локализация опухоли на нижних конечностях (111 б-х), 4-я – локализация опухоли на туловище (43 б-х). В 1-й группе метастазирование наблюдалось в 6,1% случаев, во 2-й – в 5,3%, в 3-й – в 10,8%, в 4-й – в 5,7%. Для более подробного представления о риске метастазирования при той или иной локализации опухолевого процесса установлено, что более агрессивное течение рака кожи наблюдается при его локализации в области головы и шеи, на нижних конечностях ($p < 0,01$). На вероятность возникновения метастазов рака кожи в области головы и шеи и на нижних конечностях оказывает влияние чёткость границ опухолевого процесса. Так, среди 1076 больных с нечеткими границами опухоли метастазы встречались у 71 (6,6%), а с четкими границами (51 б-й) – у 3 (5,9%). Разница в процентах между данными группами оказалась статистически достоверной ($p < 0,01$). К третьему году эта разница становится более выраженной ($p < 0,05$), а к пятилетнему сроку достоверность между указанными группами больных становится ещё выше ($p < 0,001$). Проведенный нами анализ подтверждает, что клиническая характеристика границ опухоли влияет не только на частоту появления рецидивов опухоли, но и на частоту метастазов и является одним из ценных прогностических признаков.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать вывод, что появление метастазов зависит от таких клинических признаков, как размеры и границы опухоли, гистологическая структура, стадия и подвижность опухоли, количество опухолевых узлов и локализация процесса. Такие признаки, как пол и возраст не оказывают влияния на появление метастазов и не имеют прогностического значения ($p > 0,05$).

Однофакторный анализ прогноза жизни при раке кожи проводился по методу Каплана-Мейера (1958) с сопоставлением результатов альтернативных градаций в определенном факторе. Изучены показатели

выживаемости с учетом продолжительности жизни каждого наблюдаемого больного (табл. 5).

При анализе показателей выживаемости в зависимости от пола установлено, что у лиц мужского пола 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно 79,2 и 58,5%. При сравнении показателей достоверных различий не получено ($p < 0,05$).

Таблица 5.

Выживаемость больных раком кожи в зависимости от прогностических признаков

№	Прогностические признаки и градации	Число больных	Выживаемость, %		p
			3-летняя	5-летняя	
1	Пол				>0,05
	- мужчины	631	79,2	58,5	
	- женщины	496	80,6	58,1	
2	Возраст, лет				>0,05
	- до 20	21	85,5	75,4	
	- 21-30	28	85,5	60,5	
	- 31-40	62	85	54,5	
	- 41-50	147	79,5	63,5	
	- старше 50	859	79,9	64,4	
3	Локализация				>0,05
	- голова и шея	917	73,3	45,1	
	- верхняя конечность	53	88,2	71,8	
	- нижняя конечность	114	90	65,5	
	- туловище	43	91,2	73,8	
4	Количество опухолевых узлов				>0,05
	- одиночные	1075	80,2	58,1	
	- множественные	52	73,1	61,5	
5	T первичная опухоль				<0,05
	- 1 – T1	190	80	58,40	
	- 2 – T2	576	75	50	
	- 3 – T3	300	66,70	33,30	
	- 4 – T4	61	65,60	34,50	
6	Регионарные лимфоузлы				<0,05
	- не увеличены	1029	89,50	69,70	
	- увеличены	98	67,90	57,00	
7	Гистологическая структура				>0,05
	- базальноклеточный рак	244	100	100	
	- плоскоклеточный ороговевающий рак	185	81,60	60	
	- плоскоклеточный неороговевающий рак	607	82,40	64	
	- гистогенез не установлен	91	93,40	69	

8	Размер опухоли, см				
	- до 0,5	7	71,40	71,1	<0,05
	- до 1	99	63,60	55,6	
	- до 2	253	83,80	65,2	
	- до 5	571	80,70	58,7	
	более 5	197	78,2	49,2	
9	Стадия опухоли				
	- I	190	81,6	70	<0,05
	- II	574	82,4	62,4	
	- III	293	75,1	46,4	
	- IV	46	71,7	43,5	
	Рецидив опухоли	24	79,2	41,7	
10	Метод лечения				
	- хирургический	559	89,5	67,6	<0,01
	- лучевой	57	56,1	24,6	
	- химиотерапия	44	15,9	13,6	
	- комбинированное лечение	194	63,2	36,5	
	- комплексное лечение	32	68,4	39,6	
	- криохирургическое	241	89,8	72,8	

Наилучшие результаты отмечались у лиц до 20 лет, у которых 3- и 5-летняя выживаемость составила 85,5 и 75,4%; в возрасте 21-30 лет – 85,5 и 60,5%, 31-40 лет – 85,0 и 54,5%, 41-50 лет – 79,5 и 63,5%, старше 50 лет – 79,9 и 64,4%. При сравнении различных возрастных групп статистически достоверные различия получены на уровне 5-летней выживаемости в возрасте до 20 лет (75,4%) с возрастом 31-40 лет (54,5%) ($p < 0,05$). При локализации опухоли в области головы и шеи 3-летняя и 5-летняя выживаемость составила 73,3 и 45,1%, на верхней конечности – 88,2 и 71,8%, на нижней конечности – 90,0 и 65,5%, на туловище – 91,2 и 73,8%. Статистически достоверные различия получены при сравнении 5-летней выживаемости с локализацией опухоли головы и шеи и локализацией опухоли на верхней конечности и на туловище ($p < 0,05$). При одиночных узлах 3- и 5-летняя выживаемость составила 80,2 и 58,1%, а при множественных поражениях – 73,1 и 61,5% ($p > 0,05$). Изучение годовой выживаемости больных раком кожи в зависимости от гистологической структуры опухоли показало, что при базальноклеточном раке 3- и 5-летняя выживаемость составила 100%, при плоскоклеточном ороговевающим раке – 81,6 и 60%, при плоскоклеточном неороговевающим раке – 82,4 и 64,0%. Достоверные различия в показателях получены при сравнении выживаемости больных базальноклеточным раком и пациентов с другими гистологическими вариантами опухоли ($p < 0,05$). Изучение 3- и 5-летней выживаемости больных в зависимости от размера опухоли показало, что при размере опухоли до 0,5 см она составила соответственно 71,4 и 71,1%, от 0,5 до 1,0 см – 63,7 и 55,6%, до 2 см – 83,8 и 65,2%, 2-5 см – 80,7 и 58,7%, более 5 см – 78,2 и 49,2%

($p < 0,05$). В группе больных со степенью распространения опухолевого процесса при раке кожи T1 показатель 3- и 5-летней выживаемости составил соответственно 80 и 58,4%, при T2 – 75 и 50% при T3 – 66,7 и 33,3%, а при T4 – 65,6 и 34,5%. Статистически достоверные различия получены при сравнении 5-летней выживаемости при T1 и T2 с T3 и T4 ($p < 0,05$). Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах ухудшало выживаемость больных раком кожи. При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах 3- и 5-летняя выживаемость составила 89,5 и 69,7%, при N1 – 67,9 и 57,0%. Ухудшение показателей выживаемости было статистически достоверным ($p < 0,05$).

При анализе 3- и 5-летней выживаемости в зависимости от варианта хирургического лечения установлено, что после местного иссечения изучаемый показатель соответствовал 89,5 и 67,6%, а после широкого иссечения – 87,8 и 69,4%, после калечащих операций – 89,1 и 49,1%, а после комбинированных – 88,2 и 67,3%. Статистические различия получены между группами больных по 5-летней выживаемости при сравнении широкого иссечения опухоли с калечащими операциями ($p < 0,05$). На выживаемость больных существенно влияет метод лечения. Показатель 3- и 5-летней выживаемости в группе больных, получавших хирургическое лечение, составил соответственно 89,5 и 67,6%, после криохирургического лечения – 89,9 и 72,8%, после лучевой терапии – 56,1 и 24,6%, после химиотерапии – 15,9 и 13,6%, после комбинированного лечения – 63,2 и 36,5%, после комплексного лечения – 68,4 и 39,6%. Лучшие результаты в группе больных после хирургического и криохирургического лечения можно объяснить тем, что у большинства из них был базальноклеточный рак в ранней стадии. Статистически достоверные различия получены при сравнении результатов хирургического и криохирургического лечения с другими методами ($p < 0,01$). Кроме того, нами изучены результаты выживаемости в группе больных с рецидивом и без рецидива опухолевого процесса. Показатели 3- и 5-летней выживаемости у больных с рецидивом опухоли при раке кожи составили 7,6 и 55,1%, при отсутствии рецидива – 93,4 и 58,9%. Достоверные различия в показателях получены на уровне 3-летнего наблюдения ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты статистического анализа показали, что среди различных прогностических признаков наиболее существенное влияние на прогноз жизни оказывали возраст, локализация и размер опухоли, гистологическая структура, метод лечения и появление рецидива опухоли.

При проведении многомерного «многофакторного» статистического анализа из 93 выбранных признаков наиболее значимыми оказались 33 фактора, которые позволили изучить их роль в прогнозе рака кожи различных локализаций. Основными признаками заболевания, которые имели существенное значение в определении прогноза заболевания, являлись пол (Ф-1), характер опухолевого процесса (Ф-2), признаки в начале заболевания (Ф-3), роль травмы (Ф-4), локализация опухоли (Ф-5),

количество очагов поражения (Ф-6), состояние кожи над очагом поражения (Ф-7), состояние подкожной венозной сети (Ф-8), болезненность при пальпации (Ф-9), характер поверхности опухоли (Ф-10), подвижность опухоли (Ф-11), консистенция опухоли (Ф-12), границы опухоли (Ф-13), размеры опухоли (Ф-14), увеличение регионарных лимфоузлов (Ф-15), показатель первичной опухоли (Ф-16), показатель регионарных лимфоузлов по системе TNM (Ф-17), показатель метастазов по системе TNM (Ф-18), стадия опухолевого процесса (Ф-19), прорастание опухоли в соседние органы (Ф-20), характер опухолевого процесса (Ф-21), гистологическая структура опухоли (Ф-22), методы лечения опухоли (Ф-23), оценка эффективности лечения (Ф-24), сроки появления первого рецидива опухоли (Ф-25), исход наблюдения за больными (Ф-26), состояние в отдалённом периоде (Ф-27), возраст (Ф-28), доза облучения (Ф-29), сроки появления рецидива опухоли (Ф-30), продолжительности жизни (Ф-31).

Каждый фактор имел свою весовую категорию, которую необходимо учитывать при дальнейшем аналитическом разборе результатов исследования. Первая модель включала 12 факторов, которые оказались значимыми с полнотой факторизации 69,6% .

Также было изучено влияние второго фактора – возраста больного на первичный очаг поражения и течение опухолевого процесса. Изучение корреляционных связей между клиническими, морфологическими и инструментальными показателями, результатами лечения больных и исходом заболевания позволяет определить существующую зависимость между признаками. В диссертационной работе с учетом большого количества определенных связей рассмотрены наиболее значимые из них ($R_p > 0,001$, при $P < 0,001$) с учетом корректного применения методов корреляционного анализа (метод Кэндалла). Среди 3 информативных факторов прогноза нами изучены взаимосвязи опухоли с таким фактором как пол. При этом наиболее значимыми и достоверными ($P < 0,001-0,03$) оказались связи с клиническими признаками заболевания, степенью распространенности опухоли и возрастом больного. Корреляционная связь размера опухолевого процесса с другими признаками показала, что размер опухоли статистически достоверно ($P < 0,0001$) коррелировал с возрастом больного ($R_k 0,128$; $P < 0,0001$), стадией опухолевого процесса ($R_k 0,682$; $P < 0,0001$), гистологической структурой опухоли ($R_k 0,132$; $p < 0,0001$), сроками появления рецидива опухоли ($R_k 0,227$; $P < 0,0001$), характером опухолевого узла ($R_k 0,062$; $P < 0,0001$), методом лечения ($R_k 0,126$; $P < 0,0001$), дозой лучевой терапии ($R_k 0,059$; $P < 0,0001$), продолжительностью жизни больных ($R_k 0,072$; $P < 0,0001$) и исходом заболевания ($R_k 0,038$; $P < 0,021$).

При анализе корреляционных связей гистологической структуры опухоли с другими признаками, а также методом лечения и исходом заболевания установлено, что во всех связях отмечены достоверные различия ($P < 0,0001$) практически при всех сочетаниях. Одним из основных факторов

при этом оказался возраст ($R_k 0,084$; $P < 0,0001$), который имел корреляционные связи с методом лечения ($R_k 0,100$; $P < 0,0001$), эффективностью лечения ($R_k 0,160$; $P < 0,0001$), дозой лучевой терапии ($R_k 0,092$; $P < 0,0001$) и продолжительностью жизни ($R_k 0,107$; $P < 0,0001$).

Появление отдаленных метастазов у больных раком кожи при установлении диагноза коррелирует с прорастанием опухоли в окружающие ткани ($R_k 0,216$; $p < 0,0001$), методом лечения ($R_k 0,054$; $p < 0,001$), эффективностью лечения ($R_k 0,044$; $p < 0,008$), исходом заболевания ($R_k 0,034$; $p < 0,04$), общим состоянием в отдаленном периоде ($R_k 0,054$; $p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. В экспериментальных моделях опухолей на штаммах меланомы В16, АКАТОЛ и АКАТОН изучена эффективность отечественного препарата дэкоцин, который оказывает не только цитостатическое действие, но и обладает радиосенсибилизирующей способностью. Облучение без использования препарата задерживало рост опухоли на 11,2%, тогда как с дэкоцином на 75%.

2. Изучение цитогенетических особенностей рака кожи показало, что у больных раком кожи количество абберрантных метафаз в 5 раз больше, чем у здоровых лиц. Хромосомные aberrации, гиперплоидии наиболее часто встречались в 13, 17, 18 парах, а частота их была в 2 раза выше в 5,7% случаев двойных малых хромосом в лимфоцитах периферической крови. Наличие гиперплоидии и двойных малых хромосом является маркером развития опухолевого процесса.

3. Иммуногенетическим исследованием у лиц узбекской популяции установлена предрасположенность к раку кожи, обусловленная распределением отдельных HLA-антигенов (HLA-25, HLA-28), а также выявлена гаплотипическая ассоциация двух локусов (А и В). Наибольший показатель относительного риска 36,7 раза отмечен у антигена А 25, у носителей которого риск заболеть раком кожи выше, чем у здоровых лиц. Для антигена А-28 показатель относительного риска составил 5,6 раза.

4. Дэкоцин в виде 3% и 4% мази при раке кожи способствовал увеличению эффективности лечения. Дэкоцин в виде 3% мази оказался более эффективным при базальноклеточном раке, а 4% – при плоскоклеточном раке кожи. При использовании 3% мази дэкоцина получен 95% полного эффекта и 5% частичного эффекта, а при использовании 4% мази в 84% случаев отмечен полный и в 16% частичный эффект.

5. Использование отечественного препарата Лакто-ФЛОР путем интратуморального введения и в комбинации с метотрексатом при раке кожи увеличивало полную регрессию опухоли до 91%, способствовало уменьшению частоты рецидивов, снижению выраженности лучевых повреждений и токсических проявлений химиотерапии.

6. Хирургическое лечение и криотерапия в основном проводились при ранних стадиях рака кожи. Показатели 3- и 5-летней выживаемости при этом методе лечения составляли 89,5 и 67,6% и 90,5 и 80%, после лучевой терапии – 58,3 и 25,5%, после химиотерапии – 15,9 и 13,6%, после комбинированного – 63,2 и 36,5%, комплексного лечения – 67,5 и 43,5%.

7. Отдаленные результаты лечения рака кожи зависели непосредственно от локализации опухоли. При этом 3- и 5-летняя выживаемость при локализации опухоли в области головы и шеи составила 79,9 и 58,3%, на верхних конечностях – 89,9 и 68,3%, на нижних конечностях – 80 и 63,4%, на туловище – 76,3 и 46,8%, в околоорбитальной области – 98 и 79%. Достоверные различия в показателях выживаемости получены при сравнении локализации опухоли в околоорбитальной области с другими локализациями ($p < 0,05$).

8. При проведении одно- и многофакторного анализа из 93 исследованных признаков выявлено 33 наиболее значимых, которые влияли на прогноз заболевания. Среди этих факторов наиболее информативными оказались пол, возраст, гистологическая структура, стадия и локализация опухоли, метод лечения. На основании этого анализа определена корреляционная связь и весовые коэффициенты каждого из этих признаков, которые позволили определить их влияние на прогноз.

Практические рекомендации:

1. На основании проведенных экспериментальных и клинических исследований доказана эффективность отечественных лекарственных средств дэкоцин и Лакто-ФЛОР при раке кожи.

2. Проведение цитогенетических и иммуногенетических методов исследования лимфоцитов периферической крови позволило выделить специфические изменения, которые играют важную роль в определении предрасположенности к развитию рака кожи.

3. Разработанный дифференцированный подход к выбору тактики лечения позволил увеличить показатели 3- и 5-летней выживаемости при хирургическом лечении и криотерапии на ранних стадиях рака кожи.

4. Использование факторного анализа и определение корреляционной связи клинико-морфологических признаков позволить выделить наиболее информативные признаков, которые имеют важное значение в прогнозе заболевания и индивидуализации методов лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Журнальные статьи:

1. Холиков Т.К. Непосредственные результаты лечения рака кожи в области головы и шеи // Вестник врача. – Самарканд, 2004. – №3. – С. 113-114.

2. Холиков Т.К. Результаты лечение рака кожи конечностей и туловища // Вестник врача. – Самарканд, 2004. – №3. – С. 114-116.
3. Холиков Т.К. Выбор объема оперативного вмешательства у больных злокачественного новообразование кожи, туловища и конечностей // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2005. – №4. – С. 46-49.
4. Холиков Т.К., Миркамалова Л.И., Еникеева З.М., Меметов Ф.Ю. Влияние противоопухолевых препаратов (дэкоцина, дэковина) и облучения на показатели иммунного статуса при лечении меланомы В-16 в эксперименте // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2005. – №4. – С. 84-88.
5. Холиков Т.К., Миркамалова Л.И., Меметов Ф.Ю. Функциональная активность Т-лимфоцитов при лечении меланомы В-16 препаратами группы колхицина (ДЭК и ДЭКХГ) и облучением в эксперименте // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2005. – №4. – С. 89-93.
6. Холиков Т.К. Рак кожи у женщин фертильного возраста // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2005. – №3. – С. 24-28.
7. Холиков Т.К. Кўйгандан сўнг хосил булган чандикдан ривожланган тери саратонининг даволаш натижалари // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент, 2006. – № 4. – С. 49-51.
8. Мустафаев Т.К., Гофур-Охунов М.А., Холиков Т.К. Ясси хўжайрали тери саратонини даволашнинг замонавий усуллари // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент, 2006. – №6. – С. 85-88.
9. Холиков Т.К., Гофур-Ахунов М.А., Мустафаев Ш.М. Особенности клинического течения и лечения первично-множественного опухолей кожи // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2007. – №1. – С. 58-61.
10. Агзамова Н.А., Гойибова С.К., Холиков Т.К., Фузаилова Т.М., Еникеева З.М. Противоопухолевая активность Дэкоцина в зависимости от режимов введения // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2007. – №2. – С. 104-108.
11. Гойибова С.К., Холиков Т.К., Агзамова Н.А., Фузаилова Т.М., Еникеева З.М. Изучение токсичности и противоопухолевой активности нового производного колхицина // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. – №2.-С. 81 – 84.
12. Агзамова Н.А., Гойибова С.К., Холиков Т.К., Еникеева З.М. Экспериментальное исследование фармакокинетики Дэкоцина // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. – №2. – С. 77-78.
13. Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Мустафаев Ш.М. Рак кожи ушной раковины // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2007. – №3. –С. 64-56.

14. Холиков Т.К., Мустафаев Ш.М. Рак кожи у детей // Бюллетень Ассоциации врачей. – Ташкент, 2007. – №4. – С. 35-37.

15. Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Арипова Т.У., Мирахмедова Н.Н., Макшаева Э.Т. Иммуногенетические подходы к диагностике рака кожи в узбекской популяции // Иммунология. – Москва, 2009. –Т. 30, №5. – С. 312-314.

16. Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Мирахмедова Н.Н., Макшаева Э.Т., Диагностические особенности HLA-антигенов при раке кожи в узбекской национальности // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2009. – №3. – С. 56-60.

17. Мустафаев Ш.М., Гафур-Ахунов М.А., Нишанов Д.А., Холиков Т.К. Иммуногистохимические исследования при раке кожи // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2009. – №3. – С. 64-67.

18. Холиков Т.К., Меметов Ф.Ю., Гафур-Ахунов М.А. Роль биологически активного препарата Лакто-ФЛОР в комбинированном и комплексном лечении рака кожи // Онкология (Украина). – 2010. – Т. 12, №4. – С. 383-385.

19. Kholikov T.K., Gafur-Akunov M.A., Memetov F.Y. Immunotherapy of skin cancer using national Preparation "Lakto flor" // AVICENNA. Science and Education in Uzbekistan. – 2010. – № 1. – P. 43-48.

20. Холиков Т.К., Жалилов Ф.С., Мирахмедова Н.Н., Гафур-Ахунов М.А. Изучение диагностической роли HLA- антигенов при раке кожи в узбекской популяции // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2010. - №4. -С. 78-81.

21. Holikov T.K., Gafur-Akunov M.A. Goyibova S.K., Enikeeva Z. M. Nev antitumour preparation-dekocini-for the treatment of skin cancer, and increasing effect of irradiation to the tumour as well Mamadalieva Y. Possibilities of radiotherapy and chemotherapy fot locally advanced types of cervical carcinoma // AVICENNA. Science and Education in Uzbekistan. – 2011. – № 2. – P. 32-37.

22. Гафур-Ахунов М.А., Меметов Ф.Ю., Холиков Т.К., Иммунотерапия рака кожи с использованием отечественного препарата «Лакто-ФЛОР» // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Москва, 2010. – №3. – С. 50-54.

23. Гафур-Ахунов М.А., Гойибов С.К., Агзамова Н.А., Холиков Т.К., Еникеева З.М. Противоопухолевая активность водорастворимого Дековина в сравнении с его основанием дэкоцином // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – Москва, 2011. – №2. – С. 61-65.

Тезисы:

24. Холиков Т.К. Динамика заболеваемости населения Кашкадарьинской области раком кожи за период 1989-2003 гг. // Актуальные проблемы онкологии: Материалы 1-го конгресса онкологов РУз. – Ташкент, 2005. – С. 45-46.

25. Холиков Т.К. Сравнительный анализ лечение рака кожи головы и шеи. Актуальные проблемы онкологии: Материалы 1-го конгресса онкологов РУз. – Ташкент, 2005. – С. 567-568.
26. Холиков Т.К. Лечение рецидивов рака кожи головы и шеи. Актуальные проблемы онкологии // Материалы 1-го конгресса онкологов РУз. – Ташкент, 2005. – С. 209-210.
27. Холиков Т.К. Возможности криохирургического метода в лечения злокачественные новообразований кожи // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Науч.-практ. конф. – Карши, 2005. – С. 303-310.
28. Холиков Т.К. Эпидемиология злокачественных новообразований среди населения Кашкадарьинской области в динамике за 20 лет (1984-2003 гг.) // Актуальные проблемы онкологии: Материалы 1-го конгресса онкологов РУз. – Ташкент, 2005. – С. 44-45.
29. Наврузов С.Н., Гафур-Ахунов М.А., Холиков Т.К., Исламов М.Б. Динамика заболеваемости больных раком кожи в Республике Узбекистан. // Актуальные проблемы онкологии: Материалы 1-го конгресса онкологов РУз. – Ташкент, 2005. – С. 565-566.
30. Мустафаев Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Исламов У.Ф., Холиков Т.К., Абдукаримов Х.Г. Отдалённые результаты при плоскоклеточном раке кожи конечностей и туловища в зависимости от метода лечения // Материалы 6-го Всероссийского съезда онкологов. – Ростов н/Д, 2005. – Т. II. – С. 377-378.
31. Холиков Т.К. Результаты лечения рака кожи окологлазничной области // Материалы 11-го съезда онкологов Украина. Киев 2006. –С.64.
32. Холиков Т.К., Бердиёров Ш. Чандикдан сўнг ҳосил бўлган тери раки // Насаф Зиёси. – 2005. – №4 (5). – С. 45-48.
33. Yenikeeva Z.M., Goibova S.K., Holikov T.Q., Agzamova N.A., Fuzailova T.M., Sadirdjanova Z.B. Invesnigation of radiosensibilised activity of new colchicines derivate at tumour-carrier animals // 6th Internasional symposium on the chemistry of natural compounds (SCNC). – Ankara (Turkey), 2005. – P. 115.
34. Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Меметов Ф.Ю. Изучение действия препарата Лакто-ФЛОР при лечении рака кожи // Человек и лекарство: Материалы 14-го Российского национального конгресса. – Москва, 2007. – С. 634-635.
35. Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Мустафаев Т.К., Маметов У.С. Новый подход к регионарной внутриартериальной химиотерапии при лечении рака кожи // Человек и лекарство: Материалы 14-го Российского национального конгресса. – Москва, 2007. – С. 635.
36. Мухамедаминов Ш.К., Холиков Т.К., Хакимова Д.Ф., Агеева Т.П., Сабирджанова З.Р., Усмонов Р.Х., Еникеева З.М. Исследование применения Дэкоцина – нового противоопухолевого препарата, полученного

из колхицина // Российский биотерапевтический журнал. – Москва, 2007. – №1. – С. 48-49.

37. Холиков Т.К., Хакимова Д.Ф., Агеева Т.Н., Собирджанова З.Р., Мухаммедаминов Ш.К., Усманов Р., Исамухаммедова М.А., Мамадалиева Я.С., Еникеева З.М., Наврузов С.Н. Исследование применения нового противоопухолевого препарата Дэкоцина // Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига келажак: Табиий бирикмалар кимёси кафедрасининг 60 йиллигига бағишланган илмий конференция материаллари. – Тошкент, 2007. – С. 61-62.

38. Холиков Т.К., Султонова Ш.Ш., Исламов З.С., Еникеева З.М., Усмонов Р.Х., Лечение рака век, а также рака периорбитальной области новым отечественным противоопухолевым препаратом Дэкоцин // Международный симпозиум офтальмологов Украины. – Киев, 2007. – С. 278-282.

39. Агзамова Н.А., Султонова Ш.Ш., Холиков Т.К., Исламов З.С., Еникеева З.М. Комбинированное лечение рака кожи околоорбитальной области // Международный симпозиум офтальмологов Украина. – Киев, 2007. – С. 180-183.

40. Holikov T.K., D.F. Hakimova, Z.R.Sabirdzhanova, Muhamedaminov Sh.K., Sultanova Sh., Enikeeva Z.M., Navruzova S.N. Evaluation of efficacy of decocinea new anti-moplastic obtained from alkaloid colchicine 50 years anniversary S. Yunusov institute of the chemistry of Plant Substances 7th international Symposium on the Chemistry of natural Compounds: Abstracts. – Tashkent, 2007. – С. 317.

41. Agzamova N.A., Goyibova S.K., Holikov T.K., Mirkamalova L.I., Fuzailova T.M., Enikeeva Z.M. The influence of new decocine and decovine radiosensitizers irradiation on the indices of immunological status 50 years anniversary S. Yunusov institute of the chemistry of Plant Substances 7th international Symposium on the Chemistry of natural Compounds: Abstracts. – Tashkent, 2007. – С. 320.

42. Agzamova N.A., Goyibova S.K., Fuzailova T.M., Holikov T.K., Enikeeva Z.M. The study of the different regimens of the use of decocine 50 years anniversary S. Yunusov institute of the chemistry of Plant Substances 7th international Symposium on the Chemistry of natural Compounds: Abstracts. – Tashkent, 2007. – С. 321.

43. Goyibova S.K., Holikov T.K., Agzamova N.A., Fuzailova T.M., Enikeeva Z.M. Antitumor activity of water-soluble derivatives of decocine. 50 years anniversary S. Yunusov institute of the chemistry of Plant Substances 7th international Symposium on the Chemistry of natural Compounds: Abstracts. – Tashkent, 2007. – С. 322.

44. Холиков Т.К., Хамраев Р.Г., Мустафаев Ш.М., Гофур-Охунов М.А., Салаев Б.Б. Тери саратонини даволашнинг замонавий усуллари // “2008

– ёшлар йили”га бағишланган Республика илмий-амалий конференцияси. – Қарши, 2008. – С. 42-44.

45. Холиков Т., Хамраев Р., Мустафаев Ш., Гофур-Охунов М., Салаев Б. Тери саратонини комплекс даволашда “Лакто-Флор”нинг роли // “2008 ёшлар йили”га бағишланган Республика илмий-амалий конференцияси. – Қарши, 2008. – С. 47-49.

46. Агзамова Н.А., Гойибова С.К., Холиков Т.К., Фузаилова Т.М., Еникеева З.М. Влияние противоопухолевых препаратов (Дэкоцина и Дэковина) и облучения на показатели иммунного статуса при лечении меланомы В-16 // Материалы 5-го съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ташкент, 2008. – С. 528.

47. Агзамова Н.А., Гойибова С.К., Холиков Т.К., Фузаилова Т.М., Еникеева З.М. Изучение противоопухолевой активности препарата дэковин // Материалы 5-го съезда онкологов и радиологов СНГ. – Тошкент, 2008. – С. 528.

48. Холиков Т.К., Мустафаев Ш.М., Исломбеков У.У., Гильдиева М.С., Еникеева З.М. Влияние противоопухолевого препарата «Дэкоцин» на морфологическую характеристику опухолевых клеток при раке кожи // Материалы 5-го съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ташкент, 2008. – С. 540.

49. Мирахмедова Н.Н., Холиков Т.К., Макшаева Э.Т., Гафур-Ахунов М.А., Султонова Ш.Ш. Некоторые иммуногенетические показатели у больных раком кожи в узбекской популяции // 12-й Российский онкологический конгресс. – Москва, 2008. – С. 168.

50. Наврузов С.Н., Гафур-Ахунов М.А., Холиков Т.К., Мустафаев Т.К., Алиева Д.А. Заболеваемость раком кожи населения в Республике Узбекистан (1997-2006 гг.) // 12-й Российский онкологический конгресс. – Москва, 2009. – С. 168.

51. Gafur-Akhunov M.A., Kholikov T.K., Mustafayev T.K. Dynamics of skin cancer disease in the Republic of Uzbekistan // 8th Inctr meeting on cancer in countries with limited resources. – Antalya, 2009. – Abstract 33.

52. Холиков Т.К., Гильдиева М.С., Султонова Ш.Ш., Икромова С.Х., Гафур-Ахунов М.А. Цитогенетические изменения в лимфоцитах периферической крови больных раком кожи // Состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане: Материалы Международной конференции. – Душанбе, 2009. – С. 177-180.

53. Гафур-Ахунов М.А., Меметов Ф.Ю., Холиков Т.К., Мустафаев Т.К., Исломбеков У.У. Использование Лакто-ФЛОР в комплексном лечении рака кожи // Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии // 7-й съезд онкологов России. Науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Москва, 2009. – Т II. – С. 176.

- 54.** Мустафаев Ш.М., Гафур-Ахунов М.А., Нишанов Д.А., Холиков Т.К. Иммуногистохимическое исследование при раке кожи // Ранняя диагностика злокачественных новообразований и современные подходы к лечению распространенных форм рака различных локализации. Сб. науч. тр. – Ташкент, 2009. – С. 93-94.
- 55.** Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А. Изучение эффективности различных методов лечения при раке кожи // Ранняя диагностика злокачественных новообразований и современные подходы к лечению распространенных форм рака различных локализаций. Сб. науч. тр. – Ташкент, 2009. – С. 162-163.
- 56.** Холиков Т.К., Мирахмедова Н.Н. Взаимосвязь рака кожи с НЛА антигенами 1 класса в узбекской популяции // Ранняя диагностика злокачественных новообразований и современные подходы к лечению распространенных форм рака различных локализаций. Сб. науч. тр. – Ташкент, 2009. – С. 163-164.
- 57.** Холиков Т.К., Жалилов Ф.С. Мустафаев Ш.М. Диагностические особенности иммуногистохимических исследований при раке кожи // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Москва, 2010. – №1-2. – С. 211.
- 58.** Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Гильдиева М.С. Цитогенетические исследования при раке кожи // 6-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 96.
- 59.** Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Файзиев Ф.Ш., Хотамов Ш.Х. Отдаленные результаты лечения рака кожи головы и шеи // 6-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 116.
- 60.** Гафур-Ахунов М.А., Холиков Т.К., Мирахмедова Н.Н. Иммуногенетический профиль рака кожи в узбекской популяции // 6-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 217.
- 61.** Холиков Т.К., Гафур-Ахунов М.А., Еникеева З.М. Султанова Ш.Ш., Абдикаримов Х.Г. Особенности химиотерапевтического лечения в использовании противоопухолевого препарата «Дэкоцин» в лечении рака кожи // 6-й съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 325.
- 62.** Холиков Т.К., Гофур-Ахунов М.А., Гильдиева М.С. Цитогенетические исследования при раке кожи // 2-й конгресс онкологов Узбекистана: Сб. науч. тр. – Ташкент, 2011. – С. 43-44.

РЕЗЮМЕ

диссертации Т. Холикова на тему: «**Комплексная оценка результатов лечения и факторы прогноза при раке кожи**», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.14 – Онкология

Ключевые слова: онкология, рак кожи, экспериментальное, цитогенетическое, иммуногенетическое исследование, факторы прогноза, лечение, рецидивы, метастазы и выживаемость.

Объекты исследования: 1127 больных раком кожи в стадии T1-T4, находившихся в клинике РОНЦ МЗ РУз, Кашкадарьинском, Ташкентском областном и городском диспансерах в 1992-2009 гг. с диагнозом рак кожи различной локализации, стадии и гистологической структуры.

Цель работы: провести комплексную оценку результатов различных методов лечения и определить факторы прогноза с целью разработки адекватных подходов к лечению рака кожи различных локализаций.

Методы исследования: клинико-биохимические, рентгенологический, морфологический, цитологический, ультразвуковой, иммуногенетический, цитогенетическое исследование, при необходимости компьютерная томография, математический, статистические.

Полученные результаты и их новизна: На штаммах меланомы В-16, АКАТОЛ и АКАТОН изучена эффективность отечественного противоопухолевого препарата дэкоцин при различных режимах введения. В узбекской популяции впервые изучены иммуногенетические особенности при раке кожи и их прогностическое значение. Изучены цитогенетические особенности опухоли при раке кожи. Показана эффективность препаратов Лакто-ФЛОР и дэкоцин в комбинированном лечении рака кожи различной локализации и гистологической структуры. Изучены факторы прогноза в зависимости метода лечения и выявлены факторы, влияющие на рецидив, метастазирование и жизни при раке кожи.

Практическая значимость: на основании проведенных экспериментальных и клинических исследований доказана эффективность отечественных лекарственных средств дэкоцин и Лакто-ФЛОР при раке кожи. Проведение цитогенетических и иммуногенетических методов исследования лимфоцитов периферической крови позволило выделить специфические изменения. Использование факторного анализа и определение корреляционной связи клинико-морфологических признаков позволит выделить наиболее информативные признаки, которые имеют важное значение в прогнозе заболевания и выборе метода лечения рака кожи.

Степень внедрения и экономическая эффективность: разработанный подход может использоваться для решения научно-практических задач, связанных с повышением эффективности диагностики, лечения и прогноза при раке кожи.

Область применения: используется при обучении курсантов на кафедре онкологии ТашИУВ, а также студентов ТМА и ТашПМИ.

Тиббиёт фанлари докторлиги илмий даражасига талабгор Т. Холиқовнинг 14.00.14-Онкология мутахассислиги бўйича “**Тери саратонини даволашнинг мужмуовий даволаш натижалари ва прогностик омиллари**” мавзусидаги диссертациясининг
РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: онкология, тери саратони, экспериментал тадқиқот, цитогенетик тадқиқот, иммуногенетик тадқиқот, прогностик омиллар, рецидив, метастаз, яшаш кўрсаткичи.

Тадқиқот объекти: 1992 йилдан 2009 йилгача ЎзР РОИМ, Қашқадарё ва Тошкент вилоят, Тошкент шаҳар онкология диспансерларида даволанган, турли локализация ва гистологик тузилишга эга бўлган тери саратонининг T1-T4 даражалари билан оғриган 1127 бемор тадқиқот объекти бўлиб хизмат қилган.

Ишнинг мақсади: Турли локализациядаги тери саратонида даволашнинг турли усуллари натижаларини комплекс баҳолаш ва даволашдаги муқобил ёндошишни ишлаб чиқиш учун прогностик омилларни аниқлаш.

Тадқиқот усуллари: клиник-биокимёвий, рентгенологик, ультратовушли, цитологик, гистологик, иммуногенетик, цитогенетик ва зарур ҳолларда компьютер томографик, математик ва статистик усуллари қўлланилган.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Турли юбориш усуллари асосида меланом В-16, АКАТОЛ ва АКАТОН номли меланом штаммларида ўсмага қарши маҳаллий Дэкоцин препаратининг самарадорлиги ўрганилган. Тери саратонининг ўзбек популяциясидаги иммуногенетик хусусиятлари ва уларнинг прогностик омиллари биринчи мартаба ўрганилган. Тери саратонида ўсманнинг цитогенетик хусусиятлари ўрганилган. Турли локализация ва гистологик тузилишдаги тери саратонини қўбинирилган давосида Дэкоцин ва Лакто-ФЛОР препаратларининг самарадорлиги кўрсатилган. Тери саратонида даволаш усулига боғлиқ равишда прогностик омиллар ўрганилган ва яшаш кўрсаткичи, метастаз ва рецидив беришга таъсир қилувчи прогностик омиллар аниқланган.

Амалий аҳамияти: Ўтказилган экспериментал ва клиник тадқиқотлар асосида тери саратонида маҳаллий Дэкоцин ва Лакто-ФЛОР дори воситаларининг самарадорлиги исботланган. Периферик қондаги лейкоцитларнинг цитогенетик ва иммуногенетик тадқиқотлари тери саратонига мойилликни аниқлаш имконини берувчи махсус ўзгаришларни ойдинлаштириш имконини берди. Омилий таҳлил ва клиник-морфологик белгиларнинг корреляцион боғлиқлигини аниқлаш, касаллик оқибатларини олдиндан тахмин қилиш ва тери саратонини даволаш усуллари индивидуализация (хоссалаштириш) имконини яратди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: ишлаб чиқилган ёндошиш тери саратонидаги даволаш самарадорлигини ошириш ва даво натижаларини олдиндан белгилаш имконини берувчи илмий-амалий вазифаларни қўллашда ишлатилиши мумкин.

Қўлланиш(фойдаланиш) соҳаси: Ушбу илмий тадқиқот натижалари ТошВМОИ, ТТА ҳамда ТошПТИ нинг онкология кафедрасининг ўқув жараёнларига киритилган.

Resume

T. Kholiqov dissertation title: «**Complex assessment results of treatment and factors prognosis in skin cancer**», nominate for academic degree doctor of medicine speciality in 14.00.14 – Oncology.

Key words: oncology, skin cancer, experimental, cytogenetic, immunogenetic research, factors prognosis, treatment, relapse, metastasis and survival.

Subjects of research: In 1127 were skin cancer patients with stages T1- T4, situated in the National Cancer Centre of Uzbekistan, Qashqadaria region, Tashkent region and Tashkent city dispensaries in 1992-2009 years with various localizations, stages and histological structure of the skin cancer diagnosis.

Purpose of work: - to do complex assessment results of various treatment methods and to determine factors prognosis for purpose development adequate approaches in various localizations of the skin cancer treatment.

Methods of research: clinical- biochemical, x-ray, ultra sound, cytological, histological, immunogenetic, cytogenetic research and computer tomography.

For detailing and more objective analysis with interconnection used correlation analysis method of Kaendally. This can permitted to connection between parametric and non-parametric figures. Survival of the patients learned half-year by Caplan- Meyera (1958).

The results obtained and their novelty: In the strain of melanomas B-16, “AKATOL“and “AKATON“learned efficiency of the antitumoral agent “DECOCYN“ with various regimen. In the first learned immunogenetical tumor characteristics of skin cancer and their prognostic value in the uzbek population. Tumor cytogenetical characteristics learned in the skin cancer. Efficiency of the agent “Lakto- FLOR” and “DECOCYN” showed in combined treatment of the skin cancer with different localization and histological structure of the tumor.. For selection of combined and complex treatment worked out criteria with calculating of the prognostic factors. Prognostic factors with dependencies treatment methods and revealed factors, affected to relapse, metastasis and life learned in the skin cancer.

Practical value: Base of experimental and clinical researches proved efficiency of the domestic agents „DECOCYN“and “Lakto-FLOR“ in the skin cancer. Cytogenetic and immunogenetic research methods in peripheral blood lymphocytes permitted to separate specific changes, which is played important role for the identification of skin cancer developing localization. Using factor analysis and determining correlation connection of clinic-morphological indications allowed to us separate more informative signs, which is important value in the prognosis of diseases and selection treatment method of the skin cancer.

Degree of embed and economic efficiency: Worked out approach can be use for the solution of the scientific-practical problems, connected with improving of diagnostic, treatment and prognostic efficiency of the skin cancer.

Field of application: This scientific research results are used the study process of students in the oncology cathedras of the “Tash IQD”, also“TMA” and“TashPMI” students.

Выражаю искреннюю благодарность директору РОНЦ МЗ РУз доктору медицинских наук, профессору С.Н. Наврузову и научному консультанту доктору медицинских наук, профессору М.А. Гафур-Ахунову, коллективу РОНЦ МЗ РУз, Института Иммунологии АН РУз и Кашкадарьинского областного онкологического диспансера за оказанную помощь при выполнении данного исследования.