ФГБОУ ВО «Санкт – Петербургский государственный университет»

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

#### Допускается к защите

Заведующий кафедрой

*д.м.н., проф., Яковлев А.А*

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(подпись)*

«\_\_»\_\_\_\_\_\_\_2016 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**на тему:**

ФАКТОРЫ РИСКА МЕЛАНОМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ОБРАЩАЮЩИХСЯ К ДЕРМАТОЛОГУ

Выполнил студент 602 группы:

Ткаченко Ю.А.

Научный руководитель:

*Д.м.н. Смирнова И.О.*

Санкт – Петербург

2016

Оглавление

[Список сокращений 2](#_Toc451073230)

[Введение 2](#_Toc451073231)

[Глава I. Факторы риска меланомы кожи. 2](#_Toc451073232)

[1.1. Ультрафиолетовое излучение 2](#_Toc451073233)

[1.2. Солнечные ожоги 2](#_Toc451073234)

[1.3. Расовая и этническая принадлежность 2](#_Toc451073235)

[1.4. Ионизирующая радиация 2](#_Toc451073236)

[1.5. Травматизация невусов 2](#_Toc451073237)

[1.6. Химические факторы 2](#_Toc451073238)

[1.7. Генетические нарушения 2](#_Toc451073239)

[1.8. Пигментная Ксеродерма 2](#_Toc451073240)

[1.9. Дерматоз Дюбрейля 2](#_Toc451073241)

[1.10. Синдром семейного диспластического невуса 2](#_Toc451073242)

[1.3. Невусы 2](#_Toc451073243)

[1.3.1. Классификация меланоцитарных невусов 2](#_Toc451073244)

[1.3.2. Клинические признаки активизации невуса 2](#_Toc451073245)

[1.4. Роль методов защиты и профилактики в развитии меланомы 2](#_Toc451073246)

[1.4.1. Естественная фотопротекция кожи 2](#_Toc451073247)

[1.4.2. Солнцезащитные средства и факторы солнечной защиты 2](#_Toc451073248)

[1.4.3. Одежда 2](#_Toc451073249)

[Глава 2. Материалы и методы 2](#_Toc451073250)

[2. 1. Материал исследования 2](#_Toc451073251)

[2.2. Методы исследования 2](#_Toc451073252)

[2.2.1.Выявление факторов риска 2](#_Toc451073253)

[2.2.2.Оценка фототипа кожи 2](#_Toc451073254)

[2.2.3. Клиническая характеристика ПН 2](#_Toc451073255)

[2.2.4. Статистическая обработка результатов 2](#_Toc451073256)

[Глава 3. Результаты исследования 2](#_Toc451073257)

[3.1. Распределение пациентов по фототипам 2](#_Toc451073258)

[3.2. Оценка семейного и индивидуального анамнеза по меланоме кожи 2](#_Toc451073259)

[3.3. Поведенческие факторы риска. 2](#_Toc451073260)

[3.4. Характеристики пигментных невусов 2](#_Toc451073261)

[3.5. Оценка сочетаний различных факторов риска. 2](#_Toc451073262)

[Глава 4. Заключение 2](#_Toc451073263)

[Выводы 2](#_Toc451073264)

[Список литературы 2](#_Toc451073265)

# Список сокращений

АН – атипичный невус

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЧГ – волосистая часть головы

ДН – диспластический невус

ДНС – синдром диспластического невуса

МК – меланома кожи

МЦ – меланоциты

МБ – меланобласты

ПН – пигментный невус

УФ – ультрафиолет

УФИ – ультрафиолетовое излучение

SPF – sun protect factor

XP – пигментная ксеродерма

# Введение

**Актуальность проблемы**

Частота меланомы кожи (МК) составляет 3-5% от всех первичных злокачественных новообразований кожи, но тем не менее она относится к группе наиболее агрессивных опухолей, дающих метастазы лимфогенным и гематогенным путем (Давыдов М.И. и соавт., 2007), и является основной причиной смертности больных в онкодерматологии (Трапезников Н. Н. и соавт., 1998).

С начала ХХ века отмечается быстрое увеличение частоты МК в большинстве стран мира, где в общей популяции стандартизированные показатели заболеваемости удваиваются каждые 10 – 15 лет, ежегодно возрастая на 7% (Weiss J. et al., 2000; Thompson J. et al., 2004). Данные литературы свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости МК в России. Среднегодовой темп прироста заболеваемости МК в России составляет 3,9% - один из самых высоких показателей среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого (Демидов Л.В. и соавт., 2003). Отмечен и рост показателя летальности от меланомы, одной из причин которого является поздняя диагностика.

К факторам риска меланомы кожи относят: частое и интенсивное воздействие ультрафиолоетового излучения, количество пигментных невусов (ПН) более 50 шт. Риск меланомы повышен в 2-3 раза при наличии диспластического или атипичного невуса и нескольких крупных обычных невусов, а при наличии нескольких диспластических невусов риск повышен в 5 раз и более [National Cancer Institute, 2004]. Поэтому совершенствование методов диагностики, позволяющих врачу на амбулаторном приеме провести своевременную и точную диагностику меланоцитарных поражений кожи, является важной задачей. Так же к факторам риска относят 1 и 2 фототип кожи, отягощенный личный и семейный анамнез по меланоме. У пациентов с редким синдромом семейных атипичных родинок и меланомы риск меланомы повышен в 100 раз или более, а общий риск в течение жизни может достигать 100% [Greene M.H, et al. 1985]. При наличии семейного или индивидуального анамнеза рака кожи, особенно меланомы, риск заболевания также повышен. Так же частота развития меланомы увеличивается с возрастом и чаще встречается у лиц мужского пола [Siskind V. et al.,2005].

В мире значимость каждого из факторов риска варьирует, например, в Австралии, в связи с историческими особенностями данной территории - колонизацией земель ирландцами, поляками – наибольшее значение в развитии МК приобретает наличие у данной популяции генетических факторов -1 и 2 фототипа. В Германии, большее значение имеют поведенческие факторы риска, такие как использования солярия, воздействие естественного УФ-излучение. [Bataile V. et al., 2008]. В России на данный момент нет работ, изучающих эпидемиологию факторов риска МК.

Таким образом, задача разработки и реализации системы активного выявления групп онкологического риска среди населения с помощью анкетирования и совершенствования метода морфологической диагностики на ранних этапах развития меланомы кожи остается актуальной проблемой современной дерматологии. Так же остаются актуальными вопросы профилактики меланомы, диспансерного наблюдения за пациентами с меланомоопасными невусами, что оказывает значительное влияние на своевременность выявления, адекватность лечения и продолжительность жизни больных с этой патологией.

**Цель исследования**

Выделить основные факторы риска меланомы кожи у лиц, проживающих в Санкт-Петербурге на примере пациентов, обращающихся на прием к дерматологу.

**Задачи исследования**

1. Изучить распределение по фототипам лиц, проживающих в Санкт-Петербурге на примере пациентов, обращающихся на прием к дерматологу.
2. Оценить отягощенный семейный и индивидуальный анамнез по меланоме кожи у лиц, проживающих в Санкт-Петербурге на примере пациентов, обращающихся на прием к дерматологу.
3. Оценить влияние экзогенных факторов риска, таких как активность солнечной инсоляции, наличие солнечных ожогов, использование средств солнечной защиты.
4. Провести сравнительную оценку по числу, локализации и распределению меланоцитарных невусов.
5. Выявить наиболее частые сочетания факторов риска меланомы кожи у лиц, проживающих в Санкт-Петербурге на примере пациентов, обращающихся на прием к дерматологу.

**Научно-практическая значимость**

1. В ходе комплексной клинической оценки экзогенных и эндогенных факторов риска МК у жителей Санкт-Петербурга описаны и выделены наиболее характерные факторы риска МК и их сочетания для населения Северо-Западного региона.
2. Установлено, что для пациентов характерно сочетание нескольких факторов риска. Наиболее часто оно представлено II фототипом кожи с клинически атипичными невусами, посещением солярия, отказом от использования солнцезащитных препаратов и солнечными ожогами. Для пациентов характерна низкая осведомленность о МК. Это приводит к увеличению поведенческих факторов риска – использование ламп искусственного загара, отсутствию использования солнцезащитных средств.

# Глава I. Факторы риска меланомы кожи.

Меланома кожи (МК) развивается вследствие злокачественного превращения меланоцитов (МЦ) и меланобластов (МБ). При построении этиологической модели МК был выделен ряд причинных факторов, которые или вызывают злокачественное превращение меланоцитов, или способствуют этому. Обычно их называют факторами риска и подразделяют на экзогенные и эндогенные (Табл.1.1.) [Лемехов В. Г., 2001].

Таблица 1.1. Факторы риска развития МК [Лемехов В. Г., 2001].

|  |  |
| --- | --- |
| **Факторы риска** | |
| **Экзогенные** | **Эндогенные** |
| 1. Физические факторы:  * Ультрафиолетовое излучение (УФ) солнца   (солнечные ожоги в возрасте до 14 лет (особенно до 5 лет) периодическое интенсивное облучение незагоревшей кожи   * ионизирующая радиация, электромагнитное излучение * флюоресцентное освещение  1. Хроническая травматизация невусов. 2. Химические факторы 3. Биологические факторы риска   6) Лекарственные препараты  имуннодепрессанты | 1. Эндогенные биологические факторы:  * расовая и этническая предрасположенность; 1–2 фототип кожи (по Фицпатрику) * наследственные (семейные) факторы – меланома в анамнезе, синдром диспластических невусов, * Иммунные и эндокринные нарушения (период полового созревания и беременности, прием эстрогенсодержащих препаратов) * репродуктивные факторы у женщин * генетические нарушения (мутация гена CDKN2A и др.)  1. Предмеланомные заболевания кожи  * пигментная ксеродерма кожи * меланоз Дюбрейля * Невусы (количество приобретенных невоклеточных невусов более 50 и размером более 5 мм; Врожденные невоклеточные невусы, размером более 1,5 см |

УФИ является одним из существенных факторов развития МК. Мутагенное и канцерогенное влияние солнечной энергии опосредуется главным образом через воздействие УФВ на ДНК клетки [Гельфонд М. Л., 2012]. В отличие от немеланоцитарного рака кожи для МК является более характерным возникновение на коже тех анатомических областей, которые обычно закрыты одеждой. Данное несоответствие объясняется тем, что существующая причинная связь между УФИ и развитием МК более сложна и имеет некоторые особенности. Как оказалось, риск заболевания МК находится в прямой зависимости не только от длительности, но и от интенсивности солнечного воздействия. Даже относительно кратковременное, но сильное УФИ может обеспечить высокий канцерогенный эффект. В этой связи становится понятным, почему меланома нередко возникает у людей, которые по различным обстоятельствам большую часть жизни находятся в помещении, а свой отдых предпочитают проводить на пляже под открытым солнцем.

Ионизирующая радиация, обладая выраженными мутагенными свойствами, является универсальным фактором канцерогенеза многих опухолей, включая МК.

Значительным фактором риска признается травматизация невусов. По данным Р. Анисимова и Р. Вагнера (1995), травма ПН является наиболее частым экзогенным фактором риска развития МК. Из 976 больных у 563 (57,7%) при опросе авторы получили четкие указания на травмирование ПН, из которого впоследствии развилась МК [Лемехов В. Г., 2001].

Вероятность развития МК у лиц африканского и азиатского происхождения существенно ниже, чем у европейской части населения, при этом меньшему риску подвергаются южные европейцы. Низкая толерантность кожи к УФИ и возникновение ожогов – главные фактор развития МК. Отсюда наиболее высокая вероятность возникновения МК у лиц с 1 и 2 фототипом кожи, с трудом загорающие и легко получающие солнечные ожоги [Гельфонд М. Л., 2012].

Меланома не является гормонозависимой опухолью, хотя имеются косвенные признаки влияния гормональных факторов на развитие МК. Об этом говорит: худший прогноз женщин в постменопаузальном периоде, эффективность антиэстрогенной терапии в лечении МК, присутствие рецепторов эстрогена и прогестерона в некоторых видов меланом [Галил – Оглы Г.А., 2005].

Также установлено, что риск развития МК возрастает при применении метотрексата и циклоспорина А. Противовоспалительная терапия биологическими агентами и метотрексатом сдвигает цитокиновый баланс в сторону противовоспалительных цитокинов, уменьшая протективную роль провоспалительных цитокинов, и, предположительно, тем самым увеличивает риск возникновения МК [Сергеева И. Г., 2013].

Опасность представляют большие по площади врожденные невусы, которые, как правило, трудно удалить по косметическим причинам. Предшественником и «маркерами» высокого риска МК являются диспластические, или атипичные невусы (ДН). ДН может быть спорадическим или семейным, передающимся по аутосомно – доминантному признаку. В последнем случае заболевание называется синдромом диспластического невуса. При этом синдроме элементы трансформируются в меланому в 100% случаев. Синдром ДН и семейная меланома обусловлена мутациями различных генов, чаще всего 1р36 или 9р21, причем клоны мутантных МЦ могут активизироваться под действием УФИ. Воздействие искусственного и естественного УФИ может промотировать клеточные альтерации в генетически «инициированных» МЦ при ДН (или даже в нормальной коже у индивидуумов с синдромом ДН), приводя к трансформации существующих невусов в меланому. У больных с ДН получающих иммунодепрессанты риск меланомы еще выше [Галил – Оглы Г.А., 2005; Сергеева И. Г., 2013].

Пациенты с МК в анамнезе имеют от 5% до 8% риск развития вторичной МК. Семейная история МК является фактором риска при наличии 2–х и более МК у членов семьи, и обусловлено генными изменениями, которые могут наследоваться [Gadeliya, A., 2009].

Группы риска возникновения меланомы кожи: [Анисимов В.В.,1999.]

1. Люди, которые по роду своей профессиональной деятельности большее время находятся под воздействием УФ-радиации, а также регулярно проводящие свой отпуск в низких географических широтах
2. Люди, которые по роду своей профессиональной деятельности постоянно имеют контакт с различными химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией и электромагнитным излучением
3. Люди с нарушением пигментации организма (так называемый светлый фенотип)
4. Люди с генетически детерминированным или приобретенным иммунодефицитом
5. Родственники больных меланомой кожи
6. Люди, длительное время принимающие гормональные препараты
7. Люди с наличием меланоза Дюбрейля
8. Люди, пигментные невусы которых постоянно подвергаются механической травматизации, а также с однократно травмированными пигментными невусами кожи
9. Люди с диспластическим невусным синдромом, а также их родственники
10. Люди, имеющие пигментные невусы кожи размером 1,5 см и более визуально черной или темнокоричневой окраски
11. Люди, имеющие на коже более 50 пигментных невусов любого размера
12. Женщины в период беременности или лактации.

Следует ожидать, что проведение целенаправленных программ профилактики меланомы кожи среди обозначенных выше контингентов будет способствовать сокращению заболеваемости и улучшению ранней диагностики.

## 1.1. Ультрафиолетовое излучение

Энергия солнечного излучения передается в виде электромагнитных волн. УФ-излучение - это спектр между 100 и 400 нм, что соответствует менее 10% от общего солнечного излучения, падающего на верхние части атмосферы. Этот спектральный промежуток излучения подразделяется, в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по освещению (International Commission on Illumination) на: UVC, между 100 и 280 нм; UVB, между 280 и 315 нм; и UVA, между 315 и 400 нм [Sliney, 2007] Остальные 90% солнечной радиации составляет видимая область спектра (400-780 нм) и инфракрасный спектр (780-4000 нм). Ультрафиолетовая (УФ) часть солнечного спектра в настоящее время является, по общему признанию, одним из главных факторов риска возникновения злокачественных опухолей кожи. (Табл.1.2.) Молекулярные механизмы, с помощью которых УФ-излучение оказывает свое воздействие разнообразны и полностью не поняты.В настоящее время считается, что ДНК-повреждающие, канцерогенные, воспалительные и иммуносупрессивные свойства УФО способствуют инициации, прогрессии, и метастазированию первичной меланомы [Garibyan L.,2010]. УФ излучение вызывает мутации туморсупрессорных генов р53, р16 и р15. В связи с необходимостью приведения информации для общественности об уровне УФИ, в 1992 канадские исследователи разработали и подготовили индекс ультрафиолетового излучения (УФИ). В 1994 году УФИ был принят Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве опорного международного стандарта, который будет использоваться метеорологическими службами. [Macello C.,2015]

Таблица 1.2. УФ индекс и методы защиты. [ВОЗ]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| УФ индекс | Уровень опасности | Рекомендуемая защита | Время пребывания на солнце |
| 0-2 | Низкий | Ношение шляпы или очков в солнечные дни | 1 час + |
| 3-5 | Средний | Ношение шляпы и очков. Использование SPF 15 | 40 минут |
| 6-7 | Высокий | Ношение шляпы и очков. Использование SPF 30. Ношение закрытой одежды. Избегайте солнца по мере возможности | 30 минут |
| 8-10 | Очень высокий | Ношение шляпы и очков. Использование SPF 30. Ношение закрытой одежды. Избегайте солнца по мере возможности | 20 минут |
| 11+ | Экстремальный | Рекомендовано не выходить на улицу. В случае необходимости использовать все методы защиты. | Меньше 15 минут |

В отличие от рака, для меланом является более характерным возникновение на коже тех анатомических областей, которые обычно закрыты одеждой. Данное несоответствие объясняется тем, что существующая причинная связь между УФ-излучением и развитием меланомы более сложна и имеет некоторые особенности. Как оказалось, риск заболевания меланомой находится в прямой зависимости не только от длительности, но и от интенсивности солнечного воздействия. Даже относительно кратковременное, но сильное УФ-излучение может обеспечить высокий канцерогенный эффект. В этой связи становится понятным, почему меланома нередко возникает у людей, которые по различным обстоятельствам большую часть жизни находятся в помещении, а свой отдых предпочитают проводить на пляже под открытым солнцем, и что особенно опасно, в южных и экваториальных странах. В последние годы в литературе подчеркивается высокая опасность солнечных ожогов кожи как причинного фактора меланомы. При этом даже те из них, которые были получены в детском, подростковом и юношеском возрасте могут сыграть роковую роль в развитии опухоли в последующие годы.

УФИ может также повлиять на местный иммунитет кожи и вызвать системную иммуносупрессию с помощью механизмов, которые до конца не изучены. Известно, что ультрафиолетовое облучение приводит к истощению эпидермальных дендритных клеток (клеток Лангерганса), тем самым препятствуя презентации антигенов в коже. Поврежденные кератиноциты могут выпустить множество цитокинов, в том числе интерлейкин (ИЛ) -1β, фактор некроза опухоли (ФНО) и IL-10, который может активировать Т-клетки-супрессоры . Тучные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки и дендритные клетки задействованы в иммуносупрессии. Важность иммунной системы в предотвращении злокачественных опухолей кожи выделена с увеличением количества раковых заболеваний кожи, в том числе меланомы УФ-индуцированное повреждение клеточных мембран могжет привести к образованию провоспалительных цитокинов. Воспалительный каскад усиливает выработку активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждению ДНК.

## 1.2. Солнечные ожоги

Большинство дерматологов и исследователей согласны, что солнечные ожоги являются важным фактором риска для МК. В частности, во многих литературных источниках подчеркивается наибольшая опасность солнечных ожогов, возникающих в детском возрасте.

Armstrong B.K. в 1988 году в своем обзоре изложил убедительные доказательства гипотезы, выдвинутой Elwood в 1982 , что риск МК был связан с пребыванием на солнце. Эти ранние исследования обнаружили меньше четких доказательств о влиянии кумулятивного действия УФИ.

Armstrong предположил, что при редком пребывании на солнце загар не поддерживается и не выполняет защитной функции так же, как у людей с темной кожей. При прерывистом, периодическом воздействии солнца, кожа более уязвима к воздействию ультрафиолетового излучения. Таким образом, мы рассматриваем солнечные ожоги в качестве маркера для периодического воздействия солнца.

Повышенный риск меланомы возрастает с увеличением числа солнечных ожогов для всех периодов жизни (детство, юношество, зрелый период)

## 1.3. Расовая и этническая принадлежность

Общеизвестно, что чернокожие люди подвержены этому заболеванию в 4 раза реже, чем люди белой расы. Вероятно, смуглая кожа, с большим количеством меланина в эпидермисе, лучше задерживает УФ излучение и поэтому является более надежной естественной защитой от его повреждающего действия на меланоциты. Люди со слабой естественной защитой чаще страдают меланомой. Так, например, среди жителей Казахстана было выявлено 8-кратное повышение заболеваемости МК у приезжих с белой кожей, по сравнению с представителями коренного населения. Установлено, что одним из важных факторов риска развития меланомы является уровень пигментации организма человека. Принадлежность к светлому фототипу более чем в 2 раза повышает возможность развития меланомы. (Таб.1.3.) Повреждающее действие солнечного облучения, а следовательно, и риск развития опухоли еще выше у рыжеволосых людей и блондинов со светлыми глазами. Другим признаком нарушения уровня пигментации является наличие большого количества веснушек на коже. [Лемехов В.В.1999]

Таб. 1.3. Фототипы кожи по Фитцпатрику [Fitzpatrick.,1975]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Фототип кожи** | **Цвет волос** | **Цвет кожи** | **Цвет глаз** | **Реакция на солнце** |
| I Кельтский тип | Рыжий | Молочно–белый, часто с веснушки | Светло–зеленый, голубые, серые | Всегда сгорает, нет загара |
| II Нордический или арийский тип | Светлый | Белый | Зеленый, голубой, серый | Часто сгорает, загорает с трудом |
| III Темный европейский тип | Коричневый | Светло–коричневый | Карие, серые | Иногда сгорает, средний загар |
| IV Средиземноморский или южно-европейский тип |  | Умерено–коричневый | Темно–карие | Редко сгорает, легко загорает |
| V Индонезийский или средне-восточный тип | Черный | Темно–коричневый | Темный | Очень редко сгорает, очень легко загорает |
| VI Афроамериканцы | Черный | Черный | Темный | Реакции на солнце нет |

## 1.4. Ионизирующая радиация

Ионизирующая радиация, обладая выраженными мутагенными свойствами, является универсальным фактором канцерогенеза многих опухолей, включая меланому. По данным D. Austin, P. Reynolds, в исследовании по методу «случай-контроль» относительный риск развития этой опухоли у работающих с радиоактивными материалами составил 3,4, а у занятых в ядерных испытаниях на полигоне в Тихом океане был еще выше – 4,5. В собранных этими авторами данных литературы среди лиц, имевших профессиональные контакты с ионизирующей радиацией, относительный риск смертности от меланомы также оказался выше, чем в общей популяции и колебался в пределах 2,4–5,0.

## 1.5. Травматизация невусов

Особо подчеркивается, что опасность представляет как многократное, так и однократное повреждение, которые имеют практически эквивалентное значение [Анисимов В.В,1995]. По данным исследователей, травма предшествующих невусов является наиболее частым экзогенным фактором риска развития меланомы кожи. Из 976 больных у 563 (57,7%) при опросе авторы получили четкие указания на травмирование пигментного невуса, из которого в последствии развилась меланома.

На основании накопленного клинического опыта к настоящему времени сформировалось устойчивое мнение о том, что различные травмы невусов крайне неблагоприятны, поскольку их следствием являются меланомы.

## 1.6. Химические факторы

Эта группа факторов риска имеет важное значение в основном для тех категорий людей, которые в процессе своей профессиональной деятельности испытывают постоянное воздействие некоторых вредных химических веществ, способствующих развитию меланомы. Так, более частое возникновение меланомы было выявлено у работников нефтехимических, химических (в частности, производящих азотную кислоту), а также у лиц, занятых в производстве винилхлорида, поливинилхлорида, пластмасс, бензола, пестицидов. Так же имеются сведения о статистически достоверном увеличении смертности от меланомы у работников фармацевтической промышленности, рабочих нефтехимических предприятий, шахтеров, добывающих каменный уголь.

## 1.7. Генетические нарушения

Одним из распространенных генных нарушений в опухолях человека является повреждение гена р53, который в нормальном состоянии контролирует пролиферацию клеток и, тем самым, подавляет возможность

опухолевого роста. При мутации самого гена р53 его туморсупрессорная функция становится невозможной, что открывает путь к возникновению опухоли. Мутации этого гена обнаруживаются в различных злокачественных опухолях, включая и меланому кожи. Наряду с этим, имеются сведения о наличии связи повреждения генов р16 и р15 с развитием семейной меланомы, а также и о других генных нарушениях, выявляемых в различных фазах развития и роста меланомы.

Мутация в гене BRAF может играть роль в развитии меланомы. Мутация этого гена обнаруживается примерно в половине всех случаев меланомы. [Prasad C.P et all.,2015] BRAF называют «геном-переключателем» при его мутации происходит неконтролиремое и аномальное деление клеток. В норме с EGF-рецептором на поверхности клеточной мембраны взаимодействует специфический эпидермальный фактор роста, в результате чего происходит запуск определенного сигнала, передающегося, как известно, по цепочке белков (в т.ч. и по BRAF-гену) к ядру клетки. BRAF входит в число протеинов, формирующих основной сигнальный путь, активирующий рост и отвечающий за сохранение клеточных элементов. Открытие гена было научным прорывом, на основании которого был создан препарат Верумафениб (Зелбораф) утвержденный FDA в 2011 году для подавления активности BRAF-мутации. Более глубокое понимание активности гена может привести к разработке новых диагностических инструментов, и уже привело к утверждению новых и улучшенных таргетных препаратов.

В дополнение к мутации гена р53 и BRAF при семейной меланоме была выявлена мутация гена CDKN2A (циклин-зависимая киназа ингибитора А2) и CDK4. CDKN2A влияет на белки, которые имеют различные функции; P16 и p14ARF. Оба CDKN2A и CDK4, играют важную роль в управлении, при пролиферации клеток. Считается, что примерно от 5% до 12% меланом является наследственным [Parker J.F. et al., 2003], и примерно 40% из них обусловлены CDKN2A мутацией [Goldstein A.M.,2006]. На основании этих оценок, примерно 3200 до 6700 случаев меланомы в год вызваны мутациями в CDKN2A. Тем не менее, это число гораздо выше, чем число CDKN2A носителей мутации.

В будущем, семьям с семейной меланомой может быть произведен скрининг для обнаружения члена семьи – носителя мутантного гена. Таким образом у семей появится возможность выявлять меланому на ранних стадиях. На данный момент в США тестирование на наличие CDKN2A мутации находится на стадии клинических исследований. Ген рака молочной железы BRCA2 также связан с риском развития меланомы

## 1.8. Пигментная Ксеродерма

Пигментная ксеродерма (XP) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, при котором, как правило, наблюдается повышенная чувствительность к УФ.  XP является генетически и клинически гетерогенным заболеванием. [ Jayanta K.D.,2005]. Воздействие даже очень небольшого количества ультрафиолетового излучения приводит к возникновению ожогов и пузырей, начиная с самого раннего возраста. Результатом повышенной чувствительности к УФ-излучению является большое количество веснушек, а также гипо-пигментация кожи. Вначале, обычно на открытых участках тела, возникает рассеянная пигментация кожи в виде множественных пятен, веснушек. Потом кожа становится сухой, местами атрофичной, легко ранимой. На этом фоне уже к подростковому возрасту часто возникает базально и плоскоклеточный рак, а также меланома. XP часто сопровождается проблемами со зрением, особенно с веками.  Кроме того, люди с XP могут иметь неврологические осложнения, в том числе отклонения в развитии, умственную отсталость, и высокочастотную потерю слуха, что приводит к глухоте.

## 1.9. Дерматоз Дюбрейля

Клинически заболевание представляет собой своеобразные участки пигментации кожи у людей среднего и пожилого возраста. Меланоз Дюбрейля чаще всего возникает на коже лица, груди, кистей, иногда на слизистой оболочке полости рта. В начале заболевания появляется маленькое, неправильной формы, коричневое пигментное пятно, которое очень медленно, годами увеличивается в размерах. Сформировавшийся очаг имеет вид пятна величиной от 2 до 6 см и более, с нечеткими, неровными контурами и неравномерно окрашенной поверхностью, с участками коричневого, серого, черного, синеватого цвета. Кожный рисунок над пораженными участками более грубый, эластичность очага понижена. В отличие от пигментной ксеродермы, при озлокачествлении меланоза Дюбрейля возникают только меланомы. Со временем у края пятна или в центре появляется уплотнение, часто этому предшествует изменение окраски. Тревогу вызывает не только появление более темных участков, но и просветление (депигментация) пятна. Между появлением пятна и его озлокачествлением может пройти много лет.

Возникновение меланомы при пигментной ксеродерме кожи и меланозе Дюбрейля настолько постоянно, что их относят к облигатным предмеланомным заболеваниям, т. е. к обязательным предшественникам меланомы. Такое пигментное образование медленно увеличивается в размерах, но диаметр его может достигать 5-10 см. Меланоз Дюбрейля встречается примерно с частотой 3 на 1000 человек старше 50 лет, чаще у женщин.

## 1.10. Синдром семейного диспластического невуса

Синдром диспластического невуса (ДНС) заключается в наличии у пациента множественных пигментных невусов, преимущественно локализующихся на коже волосистой части головы, верхних конечностей и туловища. Такие невусы имеют неровное, фестончатое очертание краев, демонстрируют неравномерную окаску, достигают размеров 5-20 мм в диаметре, причем наблюдается их экзофитная форма роста в виде плоской бляшки. ДНС преимущественно возникает еще в детском возрасте. Частота встречаемости варьирует в различных регионах мира от 1,8% до 8%. ДНС связан с мутациями в локусе 16P CDKN2A (9p21), гена-супрессора опухолей, участвующих в ингибировании клеточного цикла. Тем не менее, примерно 60% пациентов с синдромом FAMMM не имеют мутацию CDKN2A.

Диагностические критериями ДНС являются: большое количество невусов (обычно> 50), невусы с определенной гистологической атипией (т.е. и наличие в семейном анамнезе меланомы у родственников 1 или второй степени родства. Невусы оцениваются на основе критериев ABCDE и дерматоскопически. Молекулярно-генетическое тестирование идентификации мутации CDKN2A подтверждает диагноз, но отсутствие мутации в этом гене не исключает диагноз ДНС. [ Dara E.M. et all.,2009].Скрининг меланомы в родословных с ДНС следует начинать в возрасте 10 лет. Скрининг должен включать в себя полную экспертизу кожи тела с использованием дерматоскопии. Последующие клинические проверки или самостоятельные проверки кожи должны выполняться каждые 6 месяцев, чтобы отслеживать любые изменения невусов.

## 1.3. Невусы

Пигментный невус (меланоцитарный, невоклеточный) – доброкачественное поражение кожи, относящиеся к порокам развития меланинобразующих элементов – эпидермальных и дермальных меланоцитов, синтезирующих пигмент меланин [Галил – Оглы Г.А., 2005]. По мнению многих авторов, меланома возникает вторично, на месте невусов, подвергшихся различным воздействиям, чаще всего травматизации. Несмотря на это, имеется противоположная точка зрения, что меланома возникает de novo на неизмененной коже. Истинная частота возникновения меланом из невусов окончательно не установлена. Но в практическом отношении важно знать виды МН, имеющих более высокий риск малигнизации.

К невусам, обладающим наиболее высокой склонностью к малигнизации, относят пограничный,сложный,внутридермальный,гигантский пигментированный и голубой невусы.

## 1.3.1. Классификация меланоцитарных невусов

Существует большое количество клинических и гистологических типов ПН, но отсутствует единая классификация. В соответствии с классификацией J. Bhawan (1979) выделяет следующие группы ПН: (табл.1.3.1.)

Таблица 1.3.1. Гистологическая классификация ПН [Bhawan J.,1979]

|  |  |
| --- | --- |
| Название | Клинико–морфологическая характеристика |
| I Меланоцитарные невусы эпидермального меланоцитарного происхождения: | |
| А. Три основных типа:  1. Интраэпидермальный (пограничный) невус | Проявляется пятном, реже папулой, огруглой или овальной формы с гладкой поверхностью, равномерной пигментацией от желтоватого до коричневого цвета, обычно лишен волос. Локализация разнообразная. |
| 1. 2. Интрадермальный невус (родинка) | Встречается чаще у взрослых. Это куполообразное или папилломатозное образование с выраженной ножкой, поверхность покрыта волосами. Цвет от светло – коричневого до черного, иногда красноватое, белесоватое или полупрозрачное. |
| 3. Сложный невус. | Переходный тип развития ПН. Представлена пигментрованной папулой, иногда с папилломатозом, до 1 см. |
| Б. Три особых типа:  1. Невус Спитц (веретеноклеточный или эпителиоидный невус, меланома ювенильная) | Характерен для детского или юношеского возраста, но не исключается у взрослых и пожилых людей. Чаще солитарная, реже множественная, красно–коричневого цвета с гладкой или бородавчатой поверхностью. Характеризуется быстрым ростом до диаметра 1–2 см, длительным существованием (в течение многих лет) и спонтанной инволюцией. Чаще располагается на лице, конечностях, реже на туловище и шее, локализация разнообразная. |
| 2. Невус из баллонообразных клеток | Очень редкий вид ПН. Не имеет характерных клинических особенностей. Гистологически выявляют балонообразные клетки: увеличенные клетки со светлой цитопламой. |
| 3. Гало–невус (невус Сеттона) | Пигментный невус с периферической зоной депигментации. Может быть врождённым, но чаще возникает у детей и лиц молодого возраста или у беременных, при аутоиммунном дефиците и .  Представляет собой единичные или множественные пигментные невусы с периферической зоной депигментации; может регрессировать спонтанно. |
| П. Меланоцитарные невусы дермального меланоцитарного происхождения: | |
| A Монгольское пятно | Голубовато – серое пигментированное серое пятно на спине или в крестцовой области с тенденцией к возрастной регрессии. |
| Б Невус Оты (меланоз глазокожный) | Постоянное диффузное нарушение пигментации кожи вокруг глаз. В 50 % является врожденным. Клинически представляет собой массивное синевато–серое пятно или сливающиеся между собой пятна, расположенные на одной стороне лица в зоне иннервации первой и второй ветвей тройничного нерва. У некоторых больных отмечается пятнистое поражение склеры и других тканей глаза, слизистых оболочек носа и щек. Течение длительное, без спонтанной инволюции. |
| B. Невус Ито | Это врожденный невус, клинически и патоморфологически подобен невусу Ота, но располагается в надключичной области, на боковых поверхностях шеи, в области лопатки, дельтовидных мышц |
| Г. Голубой невус | Это возвышающееся над кожей, иногда полусферическое образование, плотное, обычно с гладкой поверхностью, голубого, синего, изредка коричневого цвета, с четкой границей, величиной 0,5–2,0 см, без волосяного покрова. Предпочтительной локализацией являются лицо, конечности, ягодицы. При развитии голубого невуса пролеживаются два процесса: фиброзирование и пролиферация меланоцитов. Преобладание фиброзирования указывает на регрессию голубого невуса.  Клеточный голубой невус биологически более активен и отличается от простого голубого невуса выраженной пролиферацией меланоцитов. Последний признак увеличивает риск развития меланомы. |
| III Меланоцитарные невусы смешанного дермального и эпидермалъного происхождения: | |
| Комбинированный невус | Редкий вид меланоцитарный невус с наличием двух и более вариантов доброкачественных невусов. Бляшковидное коричневое или серое образование с четкими границами. Локализация разная. |
| IV Меланоцитарные невусы предшественники меланомы: | |
| А. Врожденный невус | В зависимости от размера выделяют маленькие, средние и гигантские невусы. Размер увеличивается пропорционально росту ребенка, у взрослых процесс стабилизируется. В 95% сопровождается ростом волос. Гигантский врожденный невус поражает большие территории кожи головы, шеи, туловища, нижних конечностей. Преобладающий цвет – коричневый, сероватый, черный. |
| Б. Диспластический невус | Чаще бывают множественными, диаметром более 5 мм, неправильной формы, с нечёткими границами и неравномерной пигментацией от чёрно – коричневого до розово – красного цвета.  Они чаще располагаются на спине, нижних конечностях, волосистой части головы, грудной клетке, ягодицах, на половых органах.  Клинические и патоморфологические признаки диспластического невуса коррелируют далеко не всегда. Могут быть спорадическими или семейными. |

В соответствии с классификацией ВОЗ (2006) выделяют также рецидивирующий невус и невусы специфической локализации: генитальный, акральный и невус Мейерсона (табл.1.3.2.)

Таблица 1.3.2. Рецидивирующий невус и невусы специфической локализации (ВОЗ, 2006)

|  |  |
| --- | --- |
| Название | Клинико–морфологическая характеристика |
| 1. Невусы специфической локализации: | |
| А) Акральные невусы кистей и стоп | Размер их менее 8 мм, цвет светло– и темно–коричневый, границы с окружающей тканью нечеткие. Могут быть лентигинозными, пограничными, со значительным распространением типовой МП в базальном слое эпидермиса. Отсутствие цитологической атипии, асимметрии, субэпителиального плотного лимфоцитарного инфильтрата отличает их от ЗМ. |
| Б) Генитальный невус | Локализация: влагалище, промежность. Темно–коричневые папулы размером 2–4 мм, имеют строение пограничного или сложного невуса. Пограничный компонент представлен небольшим числом меланоцитарных гнезд. В пременопаузальном периоде является фоном для развития ЗМ. |
| В) Невус Мейерсона | Пограничный, сложный, внутри– дермальный ПН с эритематозной зоной вокруг, которая связана со спонгиозным дерматитом с инфильтрацией эпидермиса и субэпителиальных отделов дермы лимфоцитами и эозинофильными лейкоцитами, часто сопровождается зудом. Описан как спонгиозный дерматит вокруг ПН. |
| 1. Персистирующий (рецидивирующий) меланоцитарный невус | Сложный или внутридермальный невус, рецидиирующий после неадекватной эксцизии. Возникает в сроки от недели до месяца после удаления. |

## 1.3.2. Клинические признаки активизации невуса

Существуют достоверно доказанные клинические признаки активизации ПН, которые важно знать каждому практическому врачу:

1) Быстрый рост невуса, ранее неизменного или медленно увеличивающегося

2) Появление уплотнения или асимметрии любого участка невуса

3) Появление чувства ощущения невуса (покалывание, зуд, жжение, напряжение)

4) Любое изменение уровня пигментации (увеличение, уменьшение)

5) Появление венчика гиперемии вокруг невуса,

6) Выпадение волос с поверхности невуса,

7) Появление трещин

Эти симптомы встречаются при ранней меланоме и поэтому выявление любого из этих призназков, а тем более их сочетаний, должно насторожить клинициста к направлению больного в специализзированное онкологическое лечебное учреждение для адекватных профилактических и лечебных действий

## 1.4. Роль методов защиты и профилактики в развитии меланомы

В настоящее время не существует верного способа, предотвращающего развитие меланомы. Тем не менее, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что некоторые меланомы могут быть предотвращены путем ограничения ультрафиолетового (УФ) облучения. Кампании, направленные на просвещение общественности по снижению воздействия УФ и пагубные последствия УФ-излучения являются основными инструментами в снижении риска развития меланомы.

Общие рекомендации включают ношение солнцезащитной одежды и очков с УФ фильтрами, избегание воздействия солнца в часы пик, и применение солнцезащитного крема с широким спектром защиты. Различные антиоксиданты и вещества, защищающие клетки от окислительного стресса, наносят на кожу или принимают внутрь в качестве химиопрофилактики, но на сегодняшний день их эффективность не была доказана. Ранняя диагностика и лечение меланомы представляют наибольшую возможность для снижения заболеваемости и смертности. [Sharfman W.H., 2012]

## 1.4.1. Естественная фотопротекция кожи

Фотозащита – этот термин означает естественнее механизмы, созданные природой, для минимизации повреждающего действия УФ-излучения на человеческое тело.

Повреждения происходят в основном на коже. Фотозащита человеческой кожи достигается высокоэффетивной внутренней конверсией молекул, которые изначально поглощают УФ-фотон - эндогенные хромофоры: нуклеотиды ДНК, меланин уроканиновые кислоты, белки, аминокислоты и их метаболиты [Longstreth J. Et all.,1998]. Внутренняя конверсия является фотохимический процессом, который преобразует энергию УФ-фотонов в небольшое количества тепла. Это небольшое количество тепла безвредно. Энергия УФ-фотона не преобразуется в тепло и приводит к возникновению различных вредных химических соединений (например, синглетного кислорода или гидроксильного радикала) [Young A.R.,1997]. \

Спектр поглощения ДНК показывает сильное поглощение UVB- излучения и значительно более низкую абсорбцию для UVA-излучения.

## 1.4.2. Солнцезащитные средства и факторы солнечной защиты

SPF (sun protect factor) - это соотношение того, сколько солнечной энергии (УФ-излучения) потребуется, чтобы на защищенной SPF коже проявился загар, по отношению к количеству солнечной энергии, необходимой для получения загара на незащищенной коже. При увеличении значения SPF, увеличивается уровень защиты кожи.

Существует популярное заблуждение, что SPF относится к времени солнечного воздействия. Например, многие потребители считают, что, если они загорают в течение одного часа, а затем используют солнцезащитный крем с SPF 15 - это позволяет им оставаться на солнце в 15 часов (то есть, в 15 раз больше), не получая загар.

Но уровень SPF отражает количество ультрафиолетовых лучей, которые достигнут кожи. Например, "SPF 15" означает, что 1 / 15 излучения достигнет кожи, при условии, что солнцезащитный крем равномерно наносился в дозе 2 мг на квадратный сантиметр (мг / см2). СПФ является несовершенным показателем повреждения кожи, потому что невидимые повреждения и старение кожи также могут быть вызваны ультрафиолетовым лучами типа А (UVA, длины волн 315-400 нм или 320-400), которые не вызывают видимых изменений на коже. Но UVA также вызывает повреждение ДНК в клетках, глубоко внутри кожи, увеличивая риск меланомы. Обычные солнцезащитные средства мало защищают от UVA излучения по отношению к номинальному SPF. Солнцезащитные крема широкого спектра предназначены для защиты против UVB и UVA. Солнцезащитные средства традиционно были разделены на органические (химические) и неорганические (физические). Органические соединения поглощают высокочастотные ультрафиолетовые лучи. Эти органические соединения включают пара-аминобензойную кислоту, эфиры салициловой кислоты, циннаматы, бензофеноны, бутил метоксидибензоилметан и пр. Неорганические вещества, которые защищают кожу, отражая и рассеивая UV, являются производными диоксида титана (TiO2) и оксида цинка (ZnO). Эти солнцезащитные кремы очень эффективны, фотостабильны и обеспечивают защиту, от UVA спектра до видимого диапазона электромагнитного спектра. Однако, эти молекулы, которые отражают/рассеивают UV, могут вызвать отбеливание кожи. Поэтому, окиси металлов теперь часто обрабатываются до наночастиц (10-50 нм). Наночастицы отражают/рассеивают и поглощают UVA и UVB, но в то же время они прозрачны на коже, и таким образом увеличивают косметическую приемлемость продукта.

## 1.4.3. Одежда

Одежда является одной из наиболее эффективных защитных мер против УФ-излучения. Рубашки с длинными рукавами, с высокими воротом, длинные брюки и шляпы обеспечивают хорошую защиту. В целом, плотные темные ткани темного цвета обеспечивают лучшую защиту, чем свободно сплетенные ткани светлых цветов. Сухая одежда предоставляет лучшую защиту, чем мокрая. Степень защиты, обеспечиваемая одеждой определяется фактором ультрафиолетовой защиты (UPF), которая в настоящее время широко используется для верхней одежды. Есть два способа для определения UPF. Первый метод определяет UPF в естественных условиях: записывается минимальные доза, вызывающая эритему с и без текстиля на испытуемых. Таким образом вычисляется только уровень защиты от UVB.  Второй метод : искусственное определение с использованием спектрофотометра для измерения УФ (как UVA так и UVB ) передачи ткани. Затем вычисляется UPF от этого значения. Одежда может быть классифицирована по UPF как предоставляющая "хорошую защиту" (UPF 15-24), "очень хорошую защиту" (UPF 25-39), и "отличную защиту" (UPF 40 до 50 и более). UPF 15 блокирует 93,3% от УФ-излучения, в то время как UPF 50+ блокирует 98% УФ-излучения. Для увеличения их UPF, некоторые ткани предварительно обрабатывают специальными химическими веществами поглощающими УФ-излучение [Sharfman W.H., 2012].

# Глава 2. Материалы и методы

## 2. 1. Материал исследования

Работа была проведена на базе СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» и в период с 2015 по 2016 годы под наблюдением находилось 67 человек (26 мужчин и 41 женщина), в возрасте от 20 до 90 лет. В исследовании приняли участие лица старше 18 лет.

Таблица 2.1. Распределение пациентов по полу и возрасту

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пациенты | | Возраст, лет | | | | | | | | Итого |
| 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 | 90> |
| Мужчины | Абс. Значение, число пациентов | 9 | 2 | 3 | 7 | 6 | – | – | – | 26 |
| % | 13,4 | 3 | 4,4 | 10,4 | 9 | – | – | – | 38,8 |
| Женщины | Абс. Значение, число пациентов | 16 | 2 | 4 | 8 | 4 | 5 | 1 | 1 | 41 |
| % | 23,8 | 3 | 6 | 12 | 6 | 7,5 | 1,5 | 1,5 | 61,2 |
| Всего | Абс. Значение, число пациентов | 25 | 4 | 7 | 15 | 10 | 5 | 1 | 1 | 67 |
| % | 37,2 | 6 | 10,4 | 22,4 | 15 | 7,5 | 1,5 | 1,5 |  |

Возраст пациентов варьировал от 20 до 90 лет. Средний возраст пациентов составил 43,72 ±19,78 лет. В исследуемой группе достоверно преобладали женщины (61,2 %) и участники молодого возраста до 29 лет (37,2 % среди всех опрошенных). В таблице 2.1. приведено распределение пациентов по полу и возрасту.

Рис 2.1. Распределение пациентов по возрасту

Рис. 2.2. Распределение пациентов по полу

## 2.2. Методы исследования

Для каждого пациента была составлена анкета, данные которой сохранялись через электронную форму Google Forms. Анкета включала следующие данные:

1) Персональная информация - ФИО, пол, возраст.

2) Субъективная оценка пациентом числа невусов, наличие веснушек.

3) Сопутствующие кожные заболевания, наследственность по кожной патологии.

4) Оценка влияния естественной инсоляции: количество солнечных ожогов, частота пребывания в местах активной инсоляции.

5) Оценка влияния искусственной инсоляции: частота посещения солярия, длительность одного сеанса, информированность пациента о вреде посещения солярия, причины посещения солярия.

6) Оценка частоты использования SPF во время сеанса искусственного загара и во время пребывания на солнце

7) Информированность пациента о значении слова «меланома»

8) Субъективная оценка фототипа по шкале Фитцпатрика

Отдельно регистрировались данные клинического осмотра, который включал объективное определение фототипа кожи специалистом (Fitzpatrick, 1975), подсчет общего количества ПН размером более 2 мм. на коже ВЧГ и поверхности тела, исключая область гениталий.

Оценивалось наличие или отсутствие клинически атипичных ПН, подсчет общего количества атипичных невусов, подсчет врожденных невусов, была оценена локализация ПН, кроме того были собраны данные о личном и семейном анамнезе МК.

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Excel.

## 2.2.1.Выявление факторов риска

Анкета, используемая в исследовании, была разработана с использованием критериев опросника, предложенного I. Zalaudek, 2014 и W. Tcheung, 2012. Пациенты отвечали на следующие вопросы: пол, возраст, цвет волос, цвет глаз, цвет кожи, личный и семейный анамнез по меланоме, принимает ли человек длительно гормональные препараты, получает ли человек иммуносупрессивную терапию, его отношение к загару (как часто загорает, как кожа воспринимает солнце (загорает или сгорает), использует ли солнцезащитные средства и как часто, посещает ли солярий, какое количество времени в году проводит на солнце).

## 2.2.2.Оценка фототипа кожи

Оценка фототипа кожи проводилась в соответствии с классификацией Fitzpatrick et al.,1975

Таблица 2.2.2. Критерии оценки фототипа . Генетические особенности

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Оценка в баллах | | | | |
|  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Цвет Ваших глаз | Светло-голубые, светло -серые или светло -зеленые | Голубые,  серые или зеленые | Синие,  Темно-зеленые или темно-серые | Темно-коричневые | Черно-коричневые |
| Натуральный цвет Ваших волос | Рыжие | Светлые / русые | Каштановыe/  темно-русые | Темно-коричневые | черные |
| Цвет Вашей кожи на недоступных для солнца участках тела ( например, кожи ягодиц) | Белая с рыжеватым оттенком или  Белая с кремовым оттенком | Бледная | Бледная с бежевым оттенком | Светло-коричневая | Темно-коричневая |
| Есть ли у Вас веснушки на незагорелой коже | Много | Умеренно | Мало | Единичные | Нет |

Таб.2.2.3 . Критерии оценки фототипа. Реакция на солнечное воздействие

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Оценка в баллах | | | | |
|  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Что происходит, если Вы слишком долго находитесь на солнце? | Болезненная краснота, пузыри, шелушение | Болезненная краснота, пузыри, шелушение | Иногда кожа сгорает, а затем шелушится | Ожоги случаются редко | Ожогов не бывает никогда |
| Как сильно Вы можете загореть? | Загара практически или совсем нет | Загар легкий, бледный | Загар умеренный | Легко загораю | Кожа быстро становится темно-коричневой |
| Можете ли Вы загореть буквально за пару часов? | Никогда | Редко | Иногда | Часто | Всегда |
| Как кожа Вашего лица реагирует на солнечное воздействие? | Очень чувствительно | Чувствительно | Иногда чувствительно | Устойчиво | Никогда не реагировала |

Таблица 2.2.4.Критерии оценки фототипа. Свойства загара

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Оценка в баллах | | | | |
|  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Когда Вы в последний раз загорали на солнце/в солярии? | Более трех месяцев назад  Или никогда | 2-3 месяца назад | 1-2 месяца назад | Менее месяца назад | Менее двух недель назад |
| Подвергали ли Вы участки кожи, нуждающейся в лечении,воздействию солнца? | Никогда | Крайне редко | Иногда | Часто | Всегда |

Фототип пациента оценивался дважды: самим пациентом и специалистом. Степень расхождения оценки фототипа приведена в статистической части работы. После суммирования баллов, фототип пациента оценивался в соответствии с таблицей 2.2.4.

Таблица 2.2.5. Оценка фототипа

|  |  |
| --- | --- |
| Набранное количество баллов | Фототип по Фитцпатрику |
| 0-7 | I |
| 8-16 | II |
| 17-25 | III |
| 26-30 | IV |
| 30 > | V |

## 2.2.3. Клиническая характеристика ПН

Проводили подсчет общего числа невусов размером > 2мм, на коже тела и ВЧГ, исключая область гениталий. Оценивали наличие или отсутствие клинически атипичных ПН.

Критериям атипичных невусов соответствует наличие по крайней мере 3 из следующих признаков: несимметричные границы, нечеткие границы, размер более 5 мм. или различные оттенки пигментации.

Размер невуса оценивали в миллиметрах по его максимальному размеру.

## 2.2.4. Статистическая обработка результатов

Исследуемые выборки были предварительно проверены на подчинение закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро- Уилка. Для оценки межгрупповых различий изучаемых показателей применяли непараметрический парный критерий Уилкоксона.

Анализ категориальных переменных производился с помощью точного теста Фишера.

Наличие и степень статистической взаимосвязи между переменными оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Сохранение и черновая обработка данных проводились с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010.

Графическое сопровождение работы и статистическая обработка полученных данных производились с помощью программы «R» в графической оболочке «R-studio».

Результаты, полученные в ходе исследования, отражают тенденцию; для повышения точности и надежности данных результатов необходимо увеличить численность выборки.

# Глава 3. Результаты исследования

## 3.1. Распределение пациентов по фототипам

Среди эндогенных факторов риска, наибольшее внимание уделялось оценке фототипа пациента. Участникам анкетирования было предложено оценить свой фототип без помощи специалиста. Распределение по фототипам при субъективной оценке приведено в рисунке 3.1.1. Подавляющее большинство пациентов оценивали свой фототип как III и II (54 и 37%, соответственно), к 4 и 5 фототипу отнесли себя 9% пациентов,

Хотя при оценке специалистом также преобладали III и II фотопипы (58 и 37%, соответственно), тем не менее, у 3 (5%) человек был диагностирован I фотопип, к которому никто из пациентов себя не отнес. Напротив, IV не был выявлен ни у одного человека (табл. и рис.3.1.1)

Таблица 3.1.1. Распределение пациентов по фототипу кожи. Результат осмотра специалистом и субъективная оценка.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фототип кожи | Оценка специалистом | | Оценка пациентом | |
| Абс значение, человек | % | Абс значение, человек | % |
| I | 3 | 5 | - | - |
| II | 25 | 37 | 25 | 37 |
| III | 29 | 58 | 36 | 54 |
| IV | - | - | 5 | 8 |
| V | - | - | 1 | 1 |

Рис.3.1.1. Распределение по фототипам. Оценка пациента.

Рис. 3.1.2. Распределение по фототипам. Оценка специалиста

Таким образом, среди лиц, обращающихся к дерматологу, преобладают пациенты со вторым и третьим фотопипом кожи (37 и 58% соответственно), а первый фототип диагностируется у 5% пациентов. Следовательно, фотопипы I и II, являющиеся факторами риска МК, диагностируются у 42%. При сопоставлении этих данных с результатами самооценки установлено расхождение. Пациенты оценивают свой фотопип как более темный, что может приводить к формированию неправильного поведения и увеличению объема инсоляции без использования солнцезащитных средств или средств с более низким, чем необходимо, фактором.

## 3.2. Оценка семейного и индивидуального анамнеза по меланоме кожи

При выяснении семейного и личного анамнеза по меланоме 37% пациентов не знали о данной патологии (Таб.3.2. и рис.3.2.1.).

Таб.3.2. Информированность пациентов о значении слова меланома

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| «Болели ли вы меланомой?» | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| Нет | 42 | 63 |
| Я не знаю что такое «меланома» | 25 | 37 |

Рис.3.2.1. Информированность пациентов о значении слова «меланома».

Семейный анамнез по меланоме был отягощен у 1 пациента (мать болела меланомой). Данный респондент относится ко II фототипу, имеет 82 невуса, 3 из которых клинически атипичные. Пациент проинформирован о наличии у него высокой группы риска и необходимости ежегодного осмотра дерматологом. Пациенты с отягощенным анамнезом не знают о том, что имеют высокий риск развития по МК и никогда не обследовались и не наблюдались у специалиста.

Таблица 3.2.1. Анамнез по меланоме.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Отягощенный анамнез по меланоме | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| Личный | 0 | 0 |
| Семейный | 1 | 1,5 |

Таким образом, в ходе исследования установлено, что у большинства пациентов личный и семейный анамнез по МК не отягощен. При этом практически 40% не знают что такое МК и каковы ее факторы риска. Пациенты с отягощенным анамнезом не знают о том, что имеют высокий риск развития по МК и никогда не обследовались и не наблюдаются специалистами.

## 3.3. Поведенческие факторы риска.

Особое внимание уделяли отношению пациентов к использованию фотозащитных средств, в период пребывания на солнце. Так, во время пребывания на открытом воздухе более часа фотозащитными средствами не пользовались 32 (47,8%) человека.

Таблица 3.3.1. Частота использования солнцезащитных средств при пребывании на открытом воздухе более одного часа.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Варианты ответа | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| Никогда не использую | 32 | 47,8 |
| Иногда | 32 | 47,8 |
| Всегда | 3 | 4,4 |

Рис.3.3.1. Частота использования солнцезащитных средств при пребывании на открытом воздухе более одного часа.

Во время нахождения в местах активной инсоляции почти половина опрошенных (42%) никогда не использует солнцезащитные средства. Постоянно используют солнцезащитные препараты только 21% человек.

Таблица 3.3.2. Частота использования SPF во время загара.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Варианты ответа | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| Никогда не использую | 28 | 42 |
| Иногда | 25 | 37 |
| Всегда | 17 | 21 |

Рис.3.3.2. Частота использования SPF во время загара.

Так же была выявлена тенденция к увеличению числа солнечных ожогов у лиц молодого возраста (от 20 до 29 лет). Пациенты первой возрастной группы почти в три раза чаще указывают на наличие солнечных ожогов в детском возрасте.

Таблица 3.3.3. Солнечные ожоги в возрасте до 18 лет

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Варианты ответа | Возраст до 30 лет | | Старше 30 лет | |
| Абс значение, человек | % | Абс значение, человек | % |
| Да | 17 | 68 | 9 | 21 |
| Нет | 6 | 24 | 16 | 38 |
| Затрудняюсь ответить | 2 | 8 | 17 | 41 |

Рис 3.3.3.Солнечные ожоги в возрасте до 18 лет.

Пациенты обеих возрастных групп практически с одинаковой частотой находились в местах активной инсоляции.

Таблица 3.3.4. Пребывание в местах активной инсоляции.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Возраст до 30 лет | | Старше 30 лет | |
| Абс значение, человек | % | Абс значение, человек | % |
| Характерно | 15 | 62 | 24 | 58 |
| Отрицают | 10 | 38 | 18 | 42 |

Рис.3.3.4. . Пребывание в местах активной инсоляции.

Использование UV-ламп [искусственного загара также является значимым фактором риска в развитии меланомы кожи](https://www.google.ru/search?newwindow=1&q=%D0%B8%D1%81%D0%BA%D1%83%D1%81%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D0%B7%D0%B0%D0%B3%D0%B0%D1%80%D0%B0+%D1%82%D0%B0%D0%BA%D0%B6%D0%B5+%D1%8F%D0%B2%D0%BB%D1%8F%D0%B5%D1%82%D1%81%D1%8F+%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%BC+%D1%84%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BC+%D1%80%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%B0+%D0%B2+%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B8%D0%B8+%D0%BC%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D1%8B+%D0%BA%D0%BE%D0%B6%D0%B8&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwjbmvj6uK7MAhXDEywKHXpnAzkQvwUIGSgA). Среди всех опрошенных солярий посещали 11 (16,4% от всех пациентов) человек. Из них 9 (82%) относились к младшей возрастной группе до 30 лет. 43% респондентов, посещавших солярий, имели I и II фототип кожи.

Рис.3.3.5. Посещение солярия в разных возрастных группах.

Солярий посещало 2 мужчин и 9 женщин (Таб.3.2.8.). 100 % процентов опрошенных знают о вреде использования соляриев, но продолжают его посещать. Основной причиной использования было желание иметь более здоровую и красивую кожу. 3 человека (33%) отметили улучшение состояния кожи после загара – «кожа выглядит более здоровой», 8 респондентов (67%) отмечают, что «кожа выглядит более красивой».

Таб.3.2.8. Распределение пациентов посетителей солярия по полу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Пол | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| мужчины | 2 | 18 |
| женщины | 9 | 82 |

Рис.3.2.8. Распределение пациентов посетителей солярия по полу.

Дополнительные факторы риска были выявлены у 5 пациентов (длительная иммуносуппресивная и гормональная терапия эстрогенами)

Таблица 3.3.6. Факторы риска меланомы.

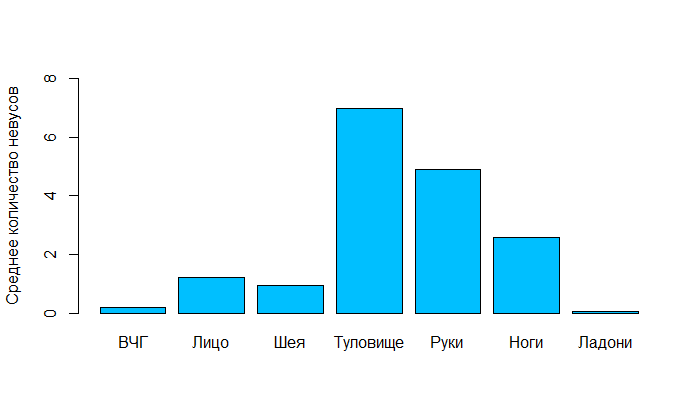
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Поведенческие и ятрогенные факторы риска меланомы | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| Солнечные ожоги | 26 | 39 |
| Посещение солярия | 11 | 18 |
| Никогда не пользовались солнцезащитным кремом | 32 | 42 |
| Прием гормональных лекарственных средств (эстрогены) | 4 | 6 |
| Иммуносупрессивная терапия | 1 | 1,5 |

Таким образом, что получилось. Что они постоянно пребывают в местах активной инсоляции. При этом не используют солнцезащитные препарты. И имеют ожоги.

## 3.4. Характеристики пигментных невусов

Число ПН у пациентов колебалось от 2 до 96 и в среднем составило 17,6±6 невуса на человека. Наиболее часто ПН локализовались в области туловища, рук и ног (Рис.3.4.1.).

Рис.3.4.1. Локализация ПН



При субъективной оценке общего числа невусов, многие респонденты не смогли правильно определить общее количество ПН. К ПН невусам большинство пациентов так же относили веснушки, гемангиомы, кератомы и бородавки.

Таблица 3.4.1. Расхождения в оценке ПН

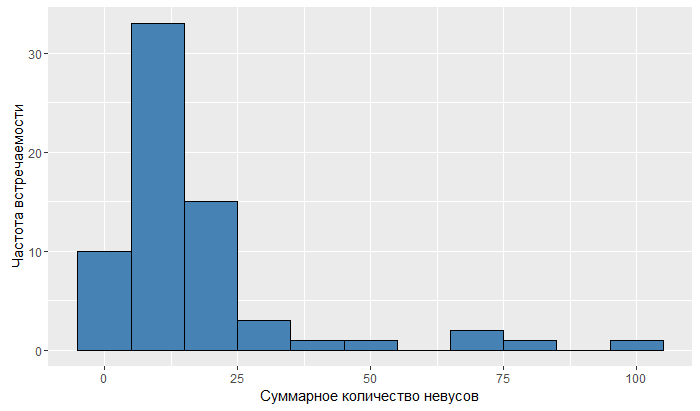
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Количество невусов на теле |  | |
| Субъективная оценка | Оценка специалистом |
| Менее 25 | 37 | 58 |
| 25-50 | 23 | 5 |
| 50-100 | 4 | 4 |
| Более 100 | \_ | \_ |
| Затрудняются ответить | 3 |  |

У большинства пациентов (86,6%) количество невусов не превышало 25 шт. (Таб.3.4.2.)

Таблица 3.4.2. Распределение пациентов по количеству ПН

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Количество невусов на теле | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| Менее 25 | 58 | 86,6 |
| 25-50 | 5 | 7,5 |
| 50-100 | 4 | 5,9 |
| Более 100 | – | – |

Рис 3.4.3. Распределение пациентов по количеству ПН



Клинически атипичные невусы были выявлены у 8 пациентов (5 женщин и 3 мужчин).

Пациенты с атипичыми невусами относились к 1,2,3 фототипу (1,3 и 4 человека соответственно).

Таблица 3.4.4. Фототипы пациентов с клинически атипичными невусами.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Распределение по фототипам | Итого | |
| Абс значение, человек | % |
| I | 1 | 12 |
| II | 3 | 38 |
| III | 4 | 50 |

Рис.3.4.4. Фототипы пациентов с клинически атипичными невусами.

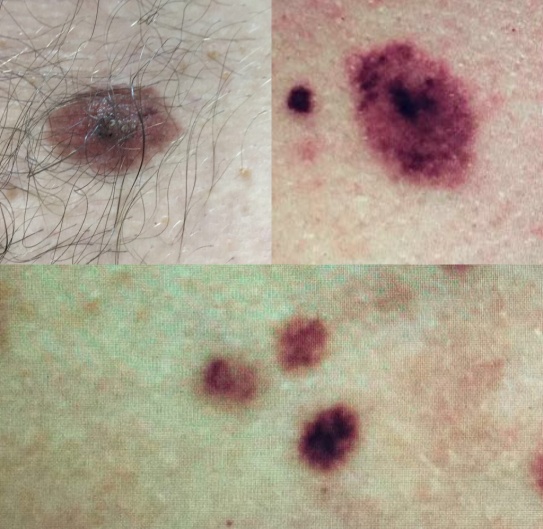
Атипичные невусы локализовались в области спины, живота, рук и шеи (Рис.3.4.5.). Суммарное число клинически атипичных невусов, обнаруженных у пациентов – 13.

Таблица 3.4.5. Распределение клинически атипичных невусов на поверхности тела.

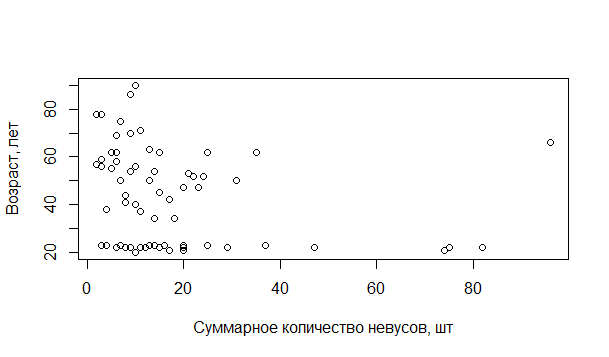
|  |  |
| --- | --- |
| Локализация | Количество человек |
| Шея | 1 |
| Руки | 4 |
| Живот | 2 |
| Спина | 6 |

Рис.3.4.5. Распределение клинически атипичных невусов

Рисунок 3.4.5. Клинические типы атипичных ПН

При анализе было обнаружено, что между возрастом и количеством ПН имеется значимая отрицательная корреляция (p-value=0.007083, rho=-0.3260851). Число ПН уменьшалось с возрастом пациентов.

Рис.3.4.6. Изменение количества ПН в зависимости от возраста пациента. 

Таким образом, отмечается расхождение в оценке специалиста и пациента по количеству ПН. При этом более 50 невусов было выявлено у 4 пациентов (6%), клинически атипичные невусы были диагностированы у 8 пациентов, что составляет 12% от всех участников исследования.

## 3.5. Оценка сочетаний различных факторов риска.

При анализе данных было установлено, что среди всех факторов риска, наиболее часто сочетаются между собой II фототип кожи и наличие клинически атипичных невусов (4,5% от общего числа респондентов), солнечные ожоги (16,4%); II фототип и поведенческие факторы риска, такие как - отсутствие использования SPF (18%), посещения солярия. (22% пациентов) (Таб.3.5.1. и 3.5.2.).

Таблица 3.5.1. Сочетание факторов риска

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фототип | Отягощенный анамнез | | Число ПН >50 | | Атипичные невусы | |
| Личный | Семейный | Абс.знач. | % | Абс.знач. | % |
| I | - | - | - | - | 1 | 1,5 |
| II | - | 1 | 1 | 1,5 | 3 | 4,5 |
| III | - | - | 3 | 4,5 | 4 | 6 |

Таблица 3.5.2. Сочетание факторов риска

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фототип | Солнечные ожоги | | Активная инсоляция более 2х недель | | Отсутствие использование SPF | | Посещение солярия | |
| Абс.знач. | % | Абс.знач. | % | Абс.знач. | % | Абс.знач. | % |
| I | 1 | 1,5 | 1 | 1,5 | 3 | 4,5 | - | - |
| II | 11 | 16,4 | 5 | 7,5 | 12 | 18 | 2 | 3 |
| III | 12 | 18 | 9 | 13,4 | 9 | 13,4 | 10 | 15 |

# Глава 4. Заключение

Осмотр и сбор анамнеза дерматологического пациента является важной частью работы дерматолога. При опросе, а также при клиническом осмотре был выделен ряд факторов риска развития МК: 1и 2 фототип кожи, солнечные ожоги, пребывание в местах активной инсоляции, использование UV-ламп, отсутствие использования солнцезащитных средств.

При разработке программ, направленных на самостоятельное выявление факторов риска МК, следует обратить внимание, что в данном исследовании, при субъективной оценке 9% пациентов не корректно оценили свой фототип, причем в сторону увеличения последнего. Кроме того, большинство респондентов при оценке числа ПН относили к этой группе другие кожные элементы : веснушки, бородавки, гемангиомы, кератомы и др. Что так же отражает низкую чувствительность тестов для самостоятельного выявления факторов риска МК без участия специалиста.

Пациенты, принимавшие участие в исследовании показали низкую информированность о значении такого диагноза, как меланома (37% опрошенных никогда не слышали о данном заболевании). Более того, почти половина респондентов не считает обходимым использование средств солнечной защиты во время загара на солнце или при посещении солярия.

При ранжировании пациентов на две возрастные группы (до 30 лет, от 30 и старше) прослеживается тенденция к увеличению факторов риска МК у младшей возрастной группы, как за счет большего влияния искусственного UV-излучения, солнечных ожогов, так и за счет отсутствия использования солнцезащитных средств.

# Выводы

1) Большая часть жителей Санкт-Петербурга, обращающихся на прием к дерматологу, имеют III и II фотопипы кожи - 58 и 37%, соответственно, для 5% пациентов характерен I фотопип кожи. При этом отмечается расхождение в оценке фототипа кожи специалистами и пациентами. 9% респондентов определяют свой фототип как IV и V, которые не диагностируются специалистами, напротив к I фототипу кожи никто из пациентов себя не относит.

2) Отягощенный индивидуальный или семейный анамнез по меланоме кожи характерен для единичного числа лиц, проживающих в Санкт-Петербурге и обращающихся на прием к дерматологу Для пациентов характерна низкая осведомленность о меланоме кожи - 37% человек не знают о данной патологии и факторах ее риска.

3) Для лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, характерен комплекс экзогенных факторов риска меланомы кожи. 16,4% пациентов, большая часть (82%) в возрасте до 30 лет, регулярно посещают солярий. Не используют солнцезащитные препараты 71% и 42% пациентов при использовании источников искусственного ультрафиолета или при пребывании в местах повышенной инсоляции, соответственно. Солнечные ожоги в анамнезе имеют 38,8% респондентов, причем лица в возрастной группе до 30 лет указывают на них в 68% случаев.

4) Число пигментных невусов у лиц, приживающих в Санкт-Петербурге и обращающихся к дерматологу, варьирует от 2 до 96 и в среднем составляет 17,7±6 на человека. Наиболее часто пигментные невусы локализуются в области туловища, рук и ног (39,6%, 27,9% и 14,5% соответственно). Клинически атипичные невусы выявляются у 12% пациентов.

5) Для лиц, приживающих в Санкт-Петербурге и обращающихся к дерматологу, характерно сочетание эндогенных и экзогенных факторов риска меланомы кожи. Наиболее часто оно представлено II фототипом кожи с клинически атипичными невусами (4,5%), посещением солярия (3%), отказом от использования солнцезащитных препаратов (18%) во время пребывания в местах активной инсоляции и солнечными ожогами (16,4%).

# Список литературы

1. Анисимов В.В., Горделадзе А.С., Барчук А.С. и др. Меланома кожи: Атлас клинико-морфологической диагностики. – СПб.: Наука, 1999. – 107 с.
2. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи: Часть 1.–СПб.: Наука, 1995.–151 с.
3. Галил – Оглы, Г.А. Дерматоонкология /Г.А. Галил – Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2005. – 872 с.
4. Ламоткин И. А. Меланиновые и меланоцитарные поражения кожи / И. А. Ламоткин. – М.: Бином, 2011. – 248 с.
5. Лемехов В.Г Эпидемиолгоия, факторы риска, скрининг меланомы кожи. / Практическая онкология. – 2001. – N4. – C. 3 – 11
6. Armstrong B.K. - Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? / J Dermatol Surg Oncol 1988;14(8):835–49.
7. Austin D., Reynolds P. Occupation and malignant melanoma /Epidemiology of malignant melanoma. – Berlin, 1986. – P.98–107.
8. Bataile V. et al. – Melanoma- epidemiology, risk factors and prevention.- 2008
9. Bhawan J./J. Cutan. Pathol. - 1979.-Vol. 6. - P. 153
10. Dara E.M. et all.- Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome / Genome Res. 2009 Jun; 9(6): 575–580
11. Elwood J.M., Hislop T.G. Solar radiation in the etiology of cutaneous malignant melanoma in Caucasians. Natl Cancer Inst Monogr 1982;62:167–71
12. Ferlay J et all.,Cancer Incidence and Mortality World wide : IARC Cancer Base v1.0, No.11 – 2012
13. Fitzpatrick, T. B. (1975). "Soleil et peau". Journal de Médecine Esthétique (in French) (2): 33–34
14. Garibyan L, Fisher DE How sunlight causes melanoma. / Curr Oncol Rep. 2010 Sep; 12(5):319-26
15. Goldstein A.M. et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. Cancer Res. 2006;66(20):9818–28
16. Jayanta Kumar Das, Asok Kumar - Pigmented xerodermoid - Report of three cases / Gangopadhyay Indian journal of dermatology 2005 ; 71:41-43
17. Leslie K. D. Sunburns and risk of cutaneous melanoma, does age matter: a comprehensive meta-analysis / Ann Epidemiol. 2008 August ; 18(8): 614–627
18. Longstreth J, et al. Health risks. /J Photochem Photobiol B. 1998 Oct; 46(1-3):20-39.
19. Macello De Paula Correa Solar ultraviolet radiation: properties, characteristics and amounts observed in Brazil and South America An Bras Dermatol. 2015 May-Jun; 90(3): 297–310
20. Parker J.F. et al. Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma. Arch Dermatol.2003;139(8):1019–25
21. Parkin DM, et al Cancer Journal for Clinicans 2005;55:74–108
22. Prasad C.P. et all - Therapy for BRAFi-Resistant Melanomas // Cancers (Basel). 2015 Sep 17;7(3):1900-24.
23. Siskind V. et al., An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site –[Cancer Causes & Control](http://link.springer.com/journal/10552) , Volume 16,[Issue 3,](http://link.springer.com/journal/10552/16/3/page/1) pp 193-199, 2005
24. Sliney DH, International Commission on Illumination Radiometric Quantities and Units Used in Photobiology and Photochemistry: Recommendations of the Commission Internationale de l'Eclairage (International Commission on Illumination) Photochem Photobiol. 2007;83:425–432
25. Sharfman W.H. Melanoma Demosmedical New York,2012
26. Timothy McCalmont Melanocytic Nevi: Background, Pathophysiology, Epidemiology http://emedicine.medscape.com/article/1058445-overview
27. Volkova K. et all. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma / Enviromental Health. 2012; 11(Suppl 1): S12
28. Young AR. Chromophores in human skin. / Phys Med Biol. 1997;42:789–802

29) Zell JA et all. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment.// J Clin Oncol. 2008 Jan 1; 26(1):66-7