

УДК 616.51 - 006.81 - 037

А.Ю. Марочко

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОГНОЗ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Изучение клинического течения меланом кожи (МК) позволило установить, что на выживаемость больных оказывает влияние ряд факторов: возраст пациента, уровень инвазии и наличие изъязвления опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов, а также фон, на котором возникла МК. [1-7]. Однако характер, степень влияния этих факторов и их значение при различных локализациях МК остаются неизвестными. Следует отметить, что большинство признаков, используемых для клинической характеристики МК, не являются числовыми, что затрудняет проведение статистического анализа их воздействия на течение заболевания. Применение регрессионного анализа позволяет выявить наиболее значимые из них и оценить их вклад. Целью исследования было изучить с помощью регрессионного анализа характер и степень влияния различных клинических характеристик МК на прогноз при различных локализациях опухоли и оценить их вклад.

Материалы и методы

Для анализа у 430 больных первичной МК (мужчин — 153 и женщин — 277, получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990-2003 гг. — 58,9% от общего числа заболевших в крае) использовались следующие факторы:

1. X_1 — возраст (в годах),
2. X_2 — уровень инвазии (от 2 до 5),
3. X_3 — наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (0 — нет, 1 — имеются),
4. X_4 — фон, на котором развилась МК (0 — МК de novo, 1 — МК невогенная),
5. X_5 — травма предшествующего пигментного образования или места возникновения МК (0 — отсутствие травмы, 1 — однократная травма, 2 — хроническая травма),

6. X_6 — длительность существования МК по данным анамнеза (в годах),

7. X_7 — степень пигментации МК (0 — морфологически установленный диагноз беспигментной МК, 2 — МК, визуально характеризующиеся как опухоли черного или темно-коричневого цвета, 1 — прочие МК),

8. X_8 — наличие изъязвления МК (0 — изъязвление отсутствует, 1 — изъязвление имеется).

Целью регрессионного анализа явилось определение меры выявленных связей, что было необходимо для определения прогноза значения зависимой величины Y (выживаемость) при известных значениях независимых величин $X_1, X_2, \dots, X_n$. Выявленная мера связи обобщенно выражалась математической моделью линейной множественной регрессионной зависимости:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n$$

После получения вариантов уравнений регрессии определялась их статистическая значимость, т.е. пригодность постулируемых моделей для использования их в целях предсказания. Для оценки достоверности уравнения множественной линейной регрессии определялся коэффициент детерминации (R^2) и F-критерий значимости регрессии для уравнения в целом [2]. Далее определялся вклад факторов (X_n) в формирование выходного параметра (Y).

Результаты и обсуждение

Уравнение множественной линейной регрессии для обоих полов вместе, вне зависимости от локализации МК, имело следующий вид:

$$Y_1 = -0,034X_1 - 1,318X_2 - 1,520X_3 + 0,318X_4 + 0,297X_5 - 0,038X_6 + 0,106X_7 - 1,011X_8$$

где Y_1 — выживаемость больных МК. Коэффициент аппроксимации $R^2=0,643$; $p<0,001$.

При этом вклады факторов составили: X_1 - 8,6%; X_2 - 25,3%; X_3 - 13,5%; X_4 - 2,6%; X_5 - 3,6%; X_6 - 0,6%; X_7 - 1,2%; X_8 - 8,3% (рис. 1).

У мужчин и женщин уравнения множественной линейной регрессии отличались.

У мужчин уравнение множественной линейной регрессии имело следующий вид:

$$Y_2 = -0,046X_1 - 1,412X_2 - 1,824X_3 - 0,045X_4 + 0,189X_5 - 0,102X_6 + 0,366X_7 - 0,091X_8,$$

где Y_2 — выживаемость мужчин, больных МК.

Коэффициент аппроксимации $R^2=0,687$; $p<0,001$.

При этом вклады факторов составили: X_1 - 12,3%; X_2 - 27,3%; X_3 - 19,9%; X_4 - 0,4%; X_5 - 2,3%; X_6 - 1,7%; X_7 - 4,1%; X_8 - 0,7%.

Уравнение множественной линейной регрессии для всех локализаций МК у женщин имело следующий вид:

$$Y_3 = -0,024X_1 - 1,3X_2 - 1,2X_3 + 0,52X_4 + 0,383X_5 - 0,111X_6 + 0,365X_7 - 1,558X_8,$$

где Y_3 — выживаемость женщин, больных МК.

Коэффициент аппроксимации составлял $R^2=0,629$; $p<0,001$.

При этом вклады факторов составили: X_1 - 5,6%; X_2 - 23,3%; X_3 - 8,3%; X_4 - 4,0%; X_5 - 4,4%; X_6 - 1,6%; X_7 - 3,7%; X_8 - 12,0%.

При сравнении уравнений видно, что как у мужчин, так и у женщин уровень инвазии МК (X_2) имеет высокое значение и наибольший вклад в уравнения регрессии, кроме того, существенное влияние оказывает состояние регионарных лимфатических узлов (X_3). Вместе с тем,

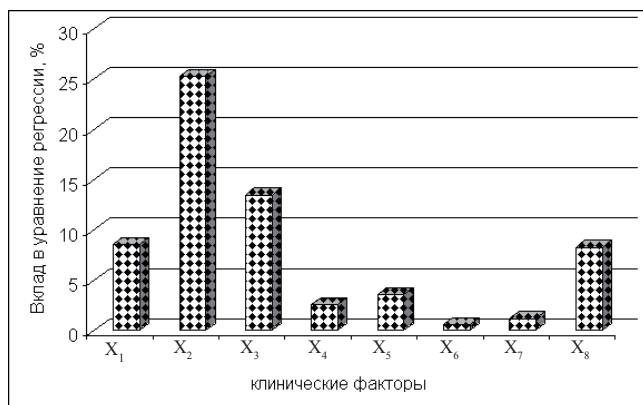


Рис. 1. Вклад отдельных клинических факторов в уравнение множественной линейной регрессии при меланоме кожи (оба пола)

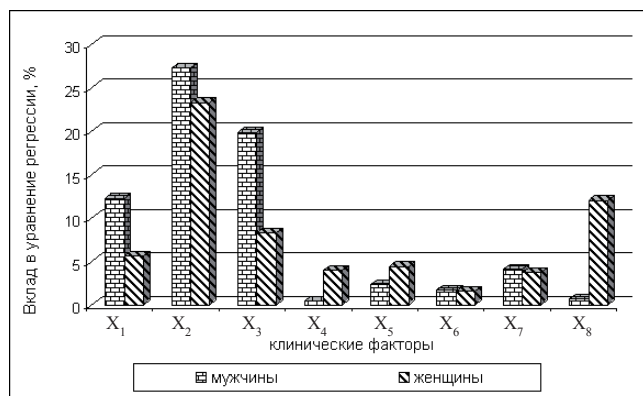


Рис. 2. Вклад отдельных клинических факторов в уравнения множественной линейной регрессии при меланоме кожи

Резюме

У 430 больных методом множественной линейной регрессии изучено влияние некоторых клинических характеристик меланомы кожи (МК) на выживаемость. Общим для обоих полов было влияние возраста, уровня инвазии МК и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, в то время как у женщин такие факторы, как изъязвление и возникновение МК de novo, имели в уравнении регрессии большие коэффициенты и вклады, у мужчин их значение было минимальным. При МК туловища наибольшее влияние на выживаемость оказывали уровень инвазии, состояние регионарных лимфатических узлов и возраст пациента. При МК нижних конечностей наибольший вклад в уравнение регрессии имел фактор наличия изъязвления опухоли, а при локализации новообразования на коже верхних конечностей — ее связь с пигментным невусом, а также травма невуса или места возникновения МК.

Ключевые слова: меланома кожи, факторы прогноза, выживаемость больных.

A.Y. Marochcko

THE ANALYSIS OF CLINICAL FACTORS EFFECT ON SKIN MELANOMA PROGNOSIS

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

430 patients were examined by multiple linear regression method with the aim to investigation some skin melanoma (SM) clinical characteristics influence on its sustainability. The influence of the following factors was the same for both genders: effect of age, SM invasion rate and presence of metastases in regional lymph nodes. Even though such factors as liberation and SM de novo formation had higher rates and contribution in regression equation for women, on the contrary, for men their effects were low. Invasion rate, condition of regional lymph nodes and age of the patient had the highest impact on body's SM sustainability. For lower limbs occurrence of oncoma liberation had the highest contribution in regression equation, whereas for localization of skin neoformation in upper limbs, pigmented mole influence, as well as injury of pigmented mole or SM site were important.

Key words: cutaneous melanoma, prognostic factors, survival rate of patients.

если у женщин фактор изъязвления МК (X_8) имел в уравнении самый высокий коэффициент, то у мужчин его значение, а также вклад были минимальными. Четвертым по значимости коэффициентом в уравнении у женщин было влияние фона, на котором возникла МК (X_4). У мужчин этот фактор имел отрицательное значение, и его вклад был незначительным. Как у мужчин, так и у женщин, несмотря на различные показатели вклада, фактор возраста (X_1) имел в уравнении отрицательное значение, т.е. с увеличением возраста выживаемость уменьшалась (рис. 2).

Для МК нижних конечностей уравнение множественной линейной регрессии для обоих полов вместе имело следующий вид:



Рис. 3. Вклад отдельных клинических факторов в уравнения множественной линейной регрессии при различных локализациях меланомы кожи (оба пола)

$$Y_4 = -0,021X_1 - 0,977X_2 - 1,396X_3 + 0,574X_4 + 0,157X_5 - 0,078X_6 + 0,065X_7 - 2,352X_8,$$

где Y_4 — выживаемость больных при МК нижних конечностей.

Коэффициент аппроксимации $R^2=0,622$; $p<0,001$.

Вклады факторов в уравнение составили: X_1 - 5,8%; X_2 - 17,0%; X_3 - 10,9%; X_4 - 4,9%; X_5 - 2,3%; X_6 - 1,3%; X_7 - 0,8%; X_8 - 19,3%.

Самое высокое значение и вклад в уравнение регрессии имело наличие изъязвления МК (X_8). Кроме того, достаточно высокие отрицательные значения имели коэффициенты и показатели вкладов уровня инвазии (X_2) и состояния регионарных лимфатических узлов (X_3). Развитие МК на фоне пигментного невуса (X_4) оказывало положительное влияние на прогноз и имело относительно высокие значения коэффициента.

При МК верхних конечностей для обоих полов вместе уравнение множественной линейной регрессии было следующим:

$$Y_5 = 0,004X_1 - 0,19X_2 - 0,219X_3 + 0,267X_4 - 0,325X_5 + 0,104X_6 + 0,051X_7 + 0,017X_8,$$

где Y_5 — выживаемость больных при МК верхних конечностей.

Коэффициент аппроксимации $R^2=0,625$; $p=0,017$.

Вклады факторов в уравнение составили: X_1 - 3,5%; X_2 - 16,7%; X_3 - 7,6%; X_4 - 8,7%; X_5 - 18,0%; X_6 - 4,0%; X_7 - 3,2%; X_8 - 0,7%.

При анализе уравнения отмечались относительно невысокие значения стандартизованных коэффициентов изучаемых факторов. При этом наибольшие абсолютные значения и относительно большой вклад имели коэффициенты факторов, связанных с фоном, на котором развилась МК: травма предшествовавшего пигментного невуса или места возникновения МК (X_5) и связь опухоли с ранее существовавшим пигментным невусом (X_4).

Для МК туловища уравнение множественной линейной регрессии было следующим:

$$Y_6 = -0,054X_1 - 1,292X_2 - 1,652X_3 + 0,328X_4 + 0,3336X_5 + 0,102X_6 + 0,419X_7 - 0,427X_8,$$

где Y_6 — выживаемость больных при МК туловища.

Коэффициент аппроксимации $R^2=0,678$; $p<0,001$.

Вклады факторов в уравнение регрессии составляли:

X_1 - 13,1%; X_2 - 24,3%; X_3 - 15,4%; X_4 - 2,6%; X_5 - 3,4%; X_6 - 1,5%; X_7 - 4,0%; X_8 - 3,4%.

Как следует из уравнения, наибольшие значения коэффициентов и значения вкладов имели уровень инвазии (X_2) и состояние регионарных лимфатических узлов (X_3). Возраст (X_1) оказывал существенное отрицательное влияние на прогноз. Абсолютные значения коэффициентов и вклады остальных факторов в уравнение регрессии были значительно ниже.

Относительно малое число наблюдений не позволило провести регрессионный анализ для МК, локализующихся на голове и шее.

Как показал проведенный анализ, вклад отдельных факторов в уравнения множественной линейной регрессии при различных локализациях МК существенно отличался (рис. 3). Общими для всех локализаций являлись критерии, характеризующие распространение опухолевого процесса (уровень инвазии (X_2) и состояние регионарных лимфатических узлов (X_3), а также возраст пациента (X_1). Значение таких факторов, как фон, на котором развилась МК (X_4), травма предшествовавшего пигментного невуса или места возникновения опухоли (X_5) и наличие изъязвления МК (X_8), при различных локализациях МК отличалось. Для МК нижних конечностей существенное влияние на прогноз оказывало наличие изъязвления опухоли, а при локализации новообразования на коже верхних конечностей — связь МК с предшествовавшим пигментным невусом, а также травма его или места возникновения опухоли.

Выводы

1. Влияние отдельных факторов прогноза на выживаемость больных при различных локализациях МК, а также у мужчин и женщин неодинаково.

2. Общим для обоих полов было влияние на выживаемость возраста, уровня инвазии МК и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

3. В то время как у женщин такие факторы, как изъязвление и возникновение МК de novo, имели в уравнении регрессии большие коэффициенты и вклады, у мужчин их значение было минимальным.

4. При МК туловища наибольшее влияние на выживаемость оказывали уровень инвазии, состояние регионарных лимфатических узлов и возраст пациента.

5. При МК нижних конечностей наибольший вклад в уравнение регрессии имел фактор наличия изъязвления опухоли, а при локализации новообразования на коже верхних конечностей — факторы фона, на котором развилась МК: ее связь с пигментным невусом, а также травма невуса или места возникновения опухоли.

Л и т е р а т у р а

1. Марочко А.Ю. Особенности клинического течения невогенной меланомы кожи и возникшей de novo // Дальнев. мед. журнал. - 2009. - №2. - С. 39-41.

2. Себер Д. Линейный регрессионный анализ. - М.: Мир, 1980. - 180 с.

3. Averbuch B.J., Fu P., Rao J.S. et al. A long-term analysis of 1018 patients with melanoma by classic Cox regression and treestructured survival analysis at a major referral center: Implications on the future of cancer staging // Surgery. - 2002. - Vol. 32, №4. - P. 589-602.

4. Balch C.M. Cutaneous melanoma. St. Louis Missouri, 1998. - 596 p.

5. Cochran A.J. Prediction of outcome for patients with cutaneous melanoma // *Pigment. Cell. Res.* - 1997. - Vol. 10, №3. - P. 162-167.

6. De Vries E., Nijsten T.E., Visser O. et al. Superior survival of females among 10 538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site // *Ann Oncol.* - 2008. - Vol. 19, №3. - P. 583-589.

7. Tas F., Kurul S., Camlica H., Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol. 36, №12. - P. 794-799.

Координаты для связи с автором: Марочко Андрей Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии с курсом радиологии ДВГМУ, тел.: 8-962-500-57-54.



УДК 616.51 - 006.81 : 613.1] - 037 - 001.8(571.62)

А.Ю. Марочко¹, Н.Э. Косых¹, Е.В. Прянишников², О.Л. Кравченко²

КЛИМАТ И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ (ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ)

Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии»²,
680042, ул. Воронежское шоссе, 164, тел.: 8-(4212)-41-06-47, e-mail: kkco@sovintel.ru, г. Хабаровск

В силу своего географического положения и разнообразия природно-климатических характеристик территории, Хабаровский край является удобной моделью для изучения особенностей распространения злокачественных опухолей на Дальнем Востоке. Северные районы по многим характеристикам схожи с непосредственно примыкающими Якутией и Магаданской областью, южные — с Приморским краем, прибрежные — с Сахалинской областью и южными районами Камчатки, западные — с расположенными рядом Еврейской автономной и Амурской областями [1].

В сравнении с мировыми данными, Хабаровский край относится к территориям с невысокими уровнями заболеваемости меланомой кожи (МК) [4]. Стандартный методологический подход, включающий изучение заболеваемости МК на отдельных административных территориях и зонах, отличающихся своими природно-климатическими, экологическими характеристиками и расположенных в различных географических зонах, не позволяет сделать заключение о степени влияния факторов внешней среды (температурный режим, солнечная инсоляция, влажность воздуха) на риск возникновения опухоли. Оценить их роль возможно с помощью климатической геоинформационной системы (ГИС) [1, 2].

Цель исследования — с помощью климатической ГИС определить климатические факторы, оказывающие наибольшее влияние на риск возникновения МК в популяции.

Материалы и методы

Для создания ГИС были использованы карты Хабаровского края, характеризующие климатический режим по следующим параметрам:

1. Повторяемость пасмурного неба (8-10 баллов) по общей облачности в январе (% дн.).
2. Число пасмурных дней по общей облачности в году (%).
3. Повторяемость пасмурного неба (8-10 баллов) по общей облачности в июле (% дн.).
4. Средняя месячная температура воздуха в июле (°C).
5. Количество осадков в году (мм).
6. Абсолютный минимум температуры воздуха в январе (°C).
7. Средняя месячная температура воздуха в январе (°C).
8. Годовой радиационный баланс (МДж/м²).
9. Годовая суммарная солнечная радиация (МДж/м²).
10. Годовая поглощенная коротковолновая радиация (МДж/м²).
11. Среднее годовое испарение (мм).
12. Среднемесячная относительная влажность воздуха в июле (%).

Путем проведенного кластерного анализа было сформировано 10 кластеров со сходными климатическими параметрами. Следует отметить, что границы кластеров не совпадали с границами административных районов края. В ряде районов (Николаевский, Советско-Гаванский) встречались кластеры трех типов. В то же время в кластере №4 находился только один населенный пункт (пос. Многовершинный). В связи с этим, в дальнейшем этот кластер из исследований был исключен. В каждом из 9 кластеров были определены средние значения климатических параметров, численность населения (человеко-лет) и общее число случаев заболевания МК в период с 1990 по 2007 г.